

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**TEMPOROMANDİBULAR EKLEM OSTEOARTRİTLİ
HASTALARIN TEDAVİSİNDE EKLEM İÇİ UYGULANAN
MEDİKAL OZON İLE MEDİKAL OZON SONRASI
UYGULANAN ÇEŞİTLİ EKLEM İÇİ AJANLARIN KISA
DÖNEM KLİNİK ETKİNLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Ümid BABAYEV

**Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Songül CÖMERT KILIÇ**

**ERZURUM
2024**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**TEMPOROMANDİBULAR EKLEM OSTEOARTRİTLİ
HASTALARIN TEDAVİSİNDE EKLEM İÇİ UYGULANAN
MEDİKAL OZON İLE MEDİKAL OZON SONRASI UYGULANAN
ÇEŞİTLİ EKLEM İÇİ AJANLARIN KISA DÖNEM KLİNİK
ETKİNLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Ümid BABAYEV

Tez Savunma Tarihi : 10.05.2024

Tez Danışmanı : Prof. Dr.Songül CÖMERT KILIÇ

Jüri Üyesi : Prof. Dr.Songül CÖMERT KILIÇ

Jüri Üyesi : Prof. Dr.Ümit ERTAŞ

Jüri Üyesi : Doc. Dr Ertan YALÇIN

Onay

Bu çalışma yukarıdaki Jüri tarafından **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Taner ARABACI
Kurum Eğitim Sorumlusu

Uzmanlık Tezi
ERZURUM – 2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	11
2.1. Temporomandibular Eklem Anatomisi	11
2.1.1. Kemik Komponentler	11
2.1.2. Artiküler Disk	11
2.1.3. Eklem Ligamentleri	12
2.1.4. Çiğneme Kaslarının Anatomisi.....	14
2.2. Temporomandibular Eklem Hastalıkları ve Sınıflandırılması.....	17
2.3. Dejeneratif Eklem Hastalıklarının Tanı ve Teşhis Yöntemleri	21
2.4. Temporomandibular Eklem Osteoartriti	26
2.4.1. Temporomandibular Eklem Osteoartritinin Etyolojisi ve Patogenezi	27
2.4.1.1. Kondrositlerin Apoptoz ve Nekropitoz Mekanizmaları	28
2.4.1.2. Temporomandibular Eklem Osteoartritinde Otofaji.....	30
2.4.1.3. Anjiyogenezin Temporomandibular Eklem Osteoartritinin Gelişimindeki Rolü.....	30
2.4.1.4. Temporomandibular Eklem Osteoartritinde Hipoksi	31
2.4.2. Temporomandibular Eklem Osteoartritinin Klinik Bulguları	33

2.4.3. Temporomandibular Eklem Osteoartritinin Radyolojik Bulguları	33
2.4.4. Temporomandibular Eklem Osteoartritinin Tedavi Yöntemleri	36
2.4.4.1. Konservatif tedavi yöntemleri	37
2.4.4.2. Minimal İnvaziv Cerrahi Prosedürler	39
2.5. Eklem İçi Ajan Enjeksiyonları.....	43
2.6. Medikal Ozon	53
2.6.1. Medikal Ozonun Etki Mekanizması	55
2.6.2. Medikal Ozon Uygulama Yöntemleri.....	58
2.7. Eklem İçi Medikal Ozon Uygulamaları.....	60
2.7.1. Eklem İçi Medikal Ozon Uygulamalarını İçeren Deneysel Çalışmalar	61
2.7.2. Eklem İçi Medikal Ozon Uygulamalarını İçeren Klinik Çalışmalar	63
2.7.3. Temporomandibular Eklem Hastalıklarında Eklem İçi Medikal Ozon Uygulaması	73
2.7.4. Medikal Ozon Uygulamalarının Etkinliği ve Güvenilirliği	76
2.8. Yapılan Tüm Literatür İncelemeleri Işığında; Bu Tez Çalışmasının Özgün Değeri.....	80
3. MATERYAL VE METOT.....	82
3.1. Çalışma Dizaynı.....	82
3.2. Hasta Seçim Kriterleri	82
3.3. Eklem İçi Anestezi Uygulanması	86
3.4. Ozon-Oksijen Gaz Karışımının Konsantrasyon, Seans Süre ve Sayılarının Belirlenmesi	86
3.5. Eklem İçi Ozon-Oksijen Gaz Karışımının Uygulanması	88
3.6. Eklem İçi Hyalüronik Asit, PRP ve Kortikosteroid Uygulanması	89
3.7. Trombositten Zengin Plazma (PRP)'nın Hazırlanması	90

3.8. Yapılan Klinik Değerlendirmeler	91
3.9. Körleme Tekniği (Blindness).....	92
3.10. İstatiksel Değerlendirme	92
4. BULGULAR.....	94
5. TARTIŞMA.....	107
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	134
KAYNAKLAR	137
EKLER	186
EK-1. ETİK KURUL ONAY FORMU	186

TEŞEKKÜR

221S919 nolu TÜBİTAK 1001 Bilimsel Araştırma ve Destekleme Projesi kapsamında yürütülmüş olan bu tez çalışması için mali destek verip tamamlanmasını sağlayan Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK'a), 221S919 nolu projenin yürütücüsü de olan ve bu tez çalışmasının tüm aşamalarını özenle yürüten, klinik deneyimlerinden çokça yararlandığım, ilgisini ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Değerli Hocam Sayın Prof. Dr. Songül Cömert KILIÇ'a, cerrah olarak yetişmemizde sonsuz katkısı olan çok değerli Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ümit ERTAŞ'a, Anabilim Dalı Hocalarımız Sayın Prof. Dr. Ertunç DAYI'ya, Doç. Dr. Ertan YALÇIN, Doç. Dr. Gelengül URVASIZOĞLU ve Doç. Dr. Zeynep BAYRAMOĞLU'na, eğitim hayatım boyunca her türlü desteğini esirgemeyen aileme ayrıca proje ekibinde araştırmacı olarak yer alan Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Nihat KILIÇ, Prof. Dr. Mine ÇELİK GÜRSAÇ, Prof. Dr. Binalı ÇAKIR, Doç. Dr. Elif GÖZGEÇ'e, benim gibi bursiyer olarak görev alan mesai arkadaşım Araştırma Görevlisi Dt. Ulvi NOVRUZOV'a, Anabilim Dalımızda çalışan diğer uzmanlık öğrencisi Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma katkılarından ve desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Dt. Umid BABAYEV

ÖZET

Temporomandibular Eklem Osteoartritli Hastaların Tedavisinde Eklem İçi Uygulanan Medikal Ozon ile Medikal Ozon Sonrası Uygulanan Çeşitli Eklem İçi Ajanların Kısa Dönem Klinik Etkinliklerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu tez çalışmasının amacı Temporomandibular Eklem Osteoartritli (TME-OA) hastaların tedavisinde eklem içi uygulanan medikal ozon uygulaması ile medikal ozon uygulamasını takiben uygulanan eklem içi Hyaluronik asit (HA), Kortikosteroid (KS) ve Trombositten zengin plazma (PRP) ajanlarının klinik etkinliklerinin 6 aylık takip periyodunda karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metot: Bu tez çalışmasına Konik Işınlı Bilgisayar Tomografi (KIBT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) kullanılan ve Wilkes IV veya Wilkes V sınıflamasına sahip olup TME-OA teşhisi konulan 62 erişkin hastanın 93 eklemi dahil edilmiştir. Bu hastalar rastgele bir şekilde 5 farklı gruba ayrılmıştır: Kontrol grubunda (Grup 1) alınan hastalar herhangi bir TME-OA tedavisi almamıştır. Çalışma gruplarında (Grup 2, 3, 4 ve 5) tüm hastalar haftalık 4 seans olmak üzere 1 mL eklem içi lokal anesteziyi takiben 2 mL eklem içi 15µg/L medikal ozon-oksijen gaz karışımı almışlardır. Ayrıca Grup 3,4 ve 5’de yer alan hastalara eklem içi uygulanan medikal ozon tedavisini takiben sırasıyla tek seans 1 mL eklem içi HA, KS ve PRP uygulanmıştır. Hastalar işlem sonrası 3 ve 6 aylık takip periyotları sonrasında değerlendirilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda Friedman ve Wilcoxon testleri ve gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır.

Bulgular: Grup içi karşılaştırmalarda, takip periyotları süresince kaydedilen genel ağrı şikâyeti ve TME’nin lateral palpasyon ağrısında tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir ($p<0.05$). Çiğneme etkinliği, genel ağrı şikâyeti, TME’nin posterior palpasyon ağrısı ve ağrısız maksimum ağız açma (MIO) miktarında kontrol grubu hariç diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler gözlemlenmiştir ($p<0.05$). Bunun yanında eklem sesinde Grup 4 hariç diğer gruplarda, ağrılı MIO miktarlarında Grup 1 ve Grup 5 hariç diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmiştir ($p<0.05$). Gruplar arası karşılaştırmalarda; genel ağrı şikâyeti, eklem sesi, ağrılı MIO miktarında sadece 3 aylık takip periyodunda anlamlı değişimler gözlemlenirken, TME’nin lateral ve posterior palpasyon ağrıları, çiğneme etkinliği ve ağrısız MIO miktarlarında ise her iki takip periyodunda anlamlı değişimler gözlemlenmiştir ($p<0.05$). TME’nin lateral palpasyon ağrısı, çiğneme etkinliği ve eklem sesindeki iyileşmeler için tek başına eklem içi medikal ozon uygulaması yeterli klinik etkinlik sağlamış olup, ağrılı ve ağrısız MIO miktarları ve TME’nin posterior palpasyon ağrısındaki iyileşmeler için eklem içi medikal ozon uygulamasını takiben eklem içi ajan uygulaması alan hastalarda daha iyi klinik iyileşme skorları elde edilmiştir.

Sonuç: Eklem içi medikal ozon uygulaması tek başına TME-OA’lı hastaların tedavisinde yeterli ve etkin bir tedavi sağlamaktadır. Medikal ozon tedavisi sonrasında uygulanacak ek ajanlar dikkate alındığında, daha yüksek maliyet gerektiren diğer ajanlara nispeten, eklem içi kortikosteroid uygulaması bazı değişkenlerde daha etkin klinik iyileşmeler sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Dejeneratif eklem hastalıkları, Hyaluronik asit, Eklem içi enjeksiyon, KIBT, Kortikosteroid, Medikal ozon terapi, MRG, Osteoartrit, ozon-oksijen gaz, Temporomandibular eklem osteoartritis, Trombositten zengin plazma

ABSTRACT

Short-term Evaluation of the Clinical Efficacy of Intra-Articular Medical Ozone and Various Intra-Articular Agents Following Medical Ozone in the Treatment of Temporomandibular Joint Osteoarthritis Patients

Purpose: This thesis study aims to evaluate the clinical efficacy of intra-articular medical ozone and various intra-articular agents' application, including Hyaluronic Acid (HA), Corticosteroid (CS), and Platelet-Rich Plasma (PRP), administered following intra-articular medical ozone application, in the treatment of patients with Temporomandibular Joint Osteoarthritis (TMJ-OA) for the 6-month follow-up period.

Materials and Methods: This study included 93 joints of 62 adult patients diagnosed with TMJ-OA with Wilkes IV or Wilkes V classification, based on Cone Beam Computed Tomography (CBCT) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) evaluations. The patients were randomly divided into five different groups: In the control group (Group 1), no TMJ-OA treatment was administered. In the study groups (Groups 2, 3, 4, and 5), and all participants received 2 mL intra-articular 15 μ g/L medical ozone-oxygen gas mixture following 1 mL intra-articular local anesthesia weekly for four sessions. Additionally, patients in Groups 3, 4, and 5 received a session of intra-articular HA, CS, and PRP after intra-articular medical ozone therapy. Patients were evaluated pre-operatively and 3 and 6 months postoperatively. Friedman and Wilcoxon's tests were used for within-group comparisons, and Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests were used for between-group comparisons.

Results: Statistically significant decreases were observed in general pain complaints and TMJ pain during lateral palpation in all groups during the follow-up periods ($p < 0.05$). Statistically significant improvements were observed in mastication efficiency, TMJ pain during posterior palpation, and painless maximum mouth opening (MIO) in all groups except the control group ($p < 0.05$). Significant improvements were observed at joint sounds in all groups except Group 4. Painful MIO showed significant increases in all groups except Groups 1 and 5 ($p < 0.05$). Between-group comparisons showed significantly different changes in overall pain complaints, joint sounds, and painful MIO amounts at the 3-month follow-up period and significantly different changes in TMJ pain during lateral and posterior palpation, mastication efficiency, and painless MIO at both follow-up periods ($p < 0.05$).

Intra-articular medical ozone application alone provided sufficient clinical efficacy at TMJ pain during lateral palpation, masticatory efficiency, and joint sounds, whereas better clinical improvement scores were obtained in patients receiving intra-articular agent application following intra-articular medical ozone application for painful and painless MIO, general pain complaint and TMJ pain during posterior palpation.

Conclusion: Intra-articular medical ozone application alone provided sufficient and effective treatment in patients with TMJ-OA. When considering additional agents applied after medical ozone therapy, intra-articular corticosteroid application offers more effective clinical improvements in some variables compared to other agents, which are more expensive.

Keywords: CBCT, Corticosteroid, Hyaluronic acid, Intra-articular injection, medical ozone therapy, MRI, Osteoarthritis, Platelet-rich plasma, Temporomandibular joint

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ATP	: Adenozin trifosfat
BT	: Bilgisayar tomografi
CAT	: Katalaz
COX	: Siklooksijenaz
CPP	: Siklik sitrulinlenmiş peptit antikoru
CRP	: C reaktiv protein
Cyt C	: Sitokrom C
DC/TMD	: Temporomandibular hastalıklarda diagnostik kriterler
DEH	: Dejeneratif eklem hastalığı
DEH	: Dejeneratif Eklem Hastalıkları
DP	: Depomedrol
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
ERS	: Endoplazmik retikulum stresi
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FGFR1	: Fibroblast büyüme faktör reseptör 1
GH	: Büyüme hormonu
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GST	: Glutasyon S-transferaz
HA	: Hyaluronik asit
HMW	: Yüksek moleküler ağırlık
HO	: Hemoksijenaz
HSP	: Isı şok proteinleri
IGF	: İnsulin büyüme faktörü
İL	: İnterlökin

iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentezi
JİA	: Juvenil idiyopatik artrit
KİBT	: Konik ışınlı bilgisayar tomografi
KOA	: Diz osteoartriti
KS	: Kortikosteroid
LC3B	: Hafif zincir 3 beta
LMW	: Düşük moleküler ağırlık
LOP	: Lipit oksidasyon ürünleri
MİO	: Maksimum İnterinsizal Açıklık
MMO	: Maksimum ağız açıklığı
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MMW	: Orta moleküler ağırlık
MPD	: Miyofasiyal ağrı disfonksiyon
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MW	: Moleküler ağırlık
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz
NFKB	: Nükleer faktör -KB
NO	: Nitrik oksit
NSAİD	: Steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar
OA	: Osteoartrit
OOT	: Oksijen-ozon tedavisi
PDGF	: Trombosit türevi büyüme faktörü
PPP	: Trombositten fakir plazma
PRP	: Tromositten zengin plazma
RA	: Romatoid artit

RBC	: Kırmızı kan hücreleri
RCT	: Randomize kontrollü çalışma
RIP	: Reseptörle etkileşime giren protein
ROS	: Reaktif oksijen ürünleri
SH	: Sodyum hiyalüronat
SOD	: Süperoksit dismutaz
TGF	: Doku büyüme faktörü
TIMP	: Doku matriks metalloproteinaz
TMB (TMD)	: Temporomandibular bozukluk
TME	: Temporomandibular eklem
TME-OA	: Temporomandibular eklem osteoartriti
TNFA	: Tümör nekrotizan faktör alfa
TÜBİTAK	: Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma kurumu
VAS	: Görsel analog skala
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
VEGF	: Damar endotelial büyüme faktörü
WBC	: Beyaz kan hücreleri
WOMAC	: Western Ontario and McMaster Üniversitesi Osteoartrit indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No

Sayfa No

Şekil 1.1. Temporomandibular eklem bozukluğu olan hastalarda en sık rastlanan şikâyetlerin sıklık oranı.....	2
Şekil 2.1. Ağız kapalı konumda TME anatomisi.....	12
Şekil 2.2 Temporomandibular eklem ligamentleri.	14
Şekil 2.3. Masseter ve Temporal kaslar.....	15
Şekil 2.4. Medial ve lateral pterygoid kaslar.	16
Şekil 2.5. Suprahyoid ve infrahyoid kaslar- yardımcı çiğneme kasları.....	17
Şekil 2.6. TME hastalıklarının sınıflaması	18
Şekil 2.7. TME-OA'nın etiyolojik nedenleri.....	28
Şekil 2.8. TME osteoartritinde kondrosit ölümüyle ilişkili yollar.....	29
Şekil 2.9. TME osteoartritinde anjiyogenezin moleküler mekanizması.....	31
Şekil 2.10. Temporomandibular eklem osteoartriti (TME-OA) patogenezinin şematik görüntüsü.....	32
Şekil 2.11 Temporomandibular eklem osteoartritinin tedavi yöntemleri.....	37
Şekil 2.12. İki aşamalı PRP hazırlanma mekanizması	52
Şekil 2.13. Ozon tedavisinin osteoartrit üzerindeki ön görülen etki mekanizması	58
Şekil 2.14. Google Trend'de belirtilen yıllar için “ozon tedavisi” terimi aramasına göre ozon tedavisine ilgi gösteren artan sayıda ülkeyi (açık mavi) temsil eden dünya haritaları.....	60
Şekil 3.1 Kullanılan Ozomed-Smart ozon jeneratörü, PRP elde etmek için kullanılan santrifüj cihazı ve eklem içi ozon enjeksiyonu	89
Şekil 3.2. Çalışmada kullanılan Hyalüronik Asit, Kortikosteorid ajanlar ve kullanılan PRP kiti	90

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No

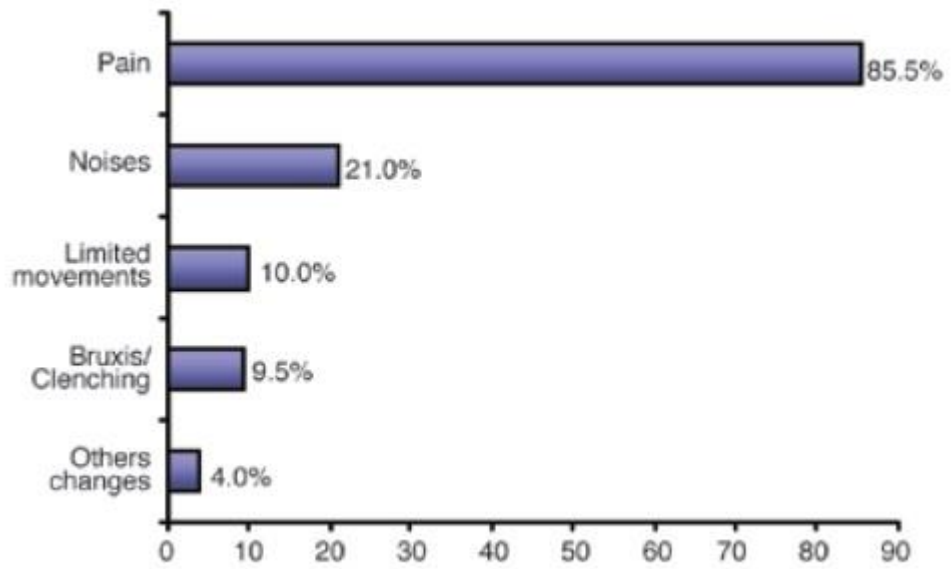
Sayfa No

Tablo 2.1. Temporomandibular eklemin inflamasyonunu ve kemik deformitesini MRG ile değerlendirmek için progresif skrolama sistemi	36
Tablo 4.1. Klinik parametrelerin işlem öncesi, 3 ve 6 aylık takip dönemlerindeki ortalama değerleri ve bu verilerin Friedman ve Wilcoxon testine göre gruplar içi karşılaştırma sonuçları.....	96
Tablo 4.2. 3 ve 6 aylık takip periyotlarında sonuç değişkenlerinin ortalama değişim değerleri ve Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testine göre gruplar arası karşılaştırma sonuçları	100

1. GİRİŞ

Temporomandibular eklem (TME) temporal kemiğin glenoid fossası ile mandibula kondili arasında dış kulak yolunun hemen önünde yer alır. Bu eklem; mandibula, temporal kemik, artiküler disk, retrodiskal dokular ve eklem ligamentlerinden oluşmaktadır. TME boşluğu temporal kemiğin artiküler fossası ve mandibula kondil başı arasındaki anatomik uyumsuzluğu aradan kaldırmaya yarayan eklem diski aracılığı ile alt ve üst eklem boşluğu olmak üzere iki bölüme ayrılır. Temporomandibular eklem alt eklem boşluğu; rotasyon veya menteşe hareketini sağlar ve bu hareketi ile ginglimoid eklem olarak tanımlanır. Temporomandibular eklem üst eklem boşluğu ise; eklem translasyon hareketini sağlar ve bu hareketi ile artroidal eklem olarak tanımlanır. Temporomandibular eklem bu iki hareketi aynı anda sağladığından ginglimoartroidal eklem olarak tanımlanır. Temporomandibular eklem hastalıkları Amerikan Orofasiyal Ağrı Akademisi tarafından temporomandibular bozukluklar (TMB) genel başlığı ile adlandırılmaktadır. Bu terim çiğneme kaslarını, temporomandibular eklemi ve bunlarla şekli yapıları içeren bir dizi kas-iskelet sistemi ve nöromüsküler durumu kapsayan genel bir terim olarak tanımlamaktadır (De Leeuw ve Klasser, 2008). Temporomandibular eklem bozuklukları, orofasiyal bölgede dış kaynaklı olmayan kronik ağrının en yaygın nedeni olarak kabul edilmektedir (List ve Jensen, 2017). Tüm vücut olarak değerlendirdiğimizde ise bel ağrısından sonra dünyada ikinci en sık görülen kronik kas-iskelet sistemi bozuklukları olup, küresel nüfusun %1,8 ila %33,4'ünü etkilemekte ve sağlık altyapısına yılda yaklaşık 4 milyar dolara mâl olduğu tahmin edilmektedir (Farook ve Dudley, 2023). Bununla beraber TMB, tıbbi uygulamalarda en yanlış teşhis ve tedavi edilen hastalıklardan biridir. Bu durumlar yaşamı tehdit etmese de yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilmektedir. Bu hastaların genelde Çene Cerrahi kliniklerine başvuru nedenleri ağrı, eklem sesi, çene hareketlerinde kısıtlılık veya fizyolojik olmayan çene

hareketleri gibi semptomlardır. Cordeiro and Guimarães tarafından 2012 yılında yapılan bir araştırmada (Cordeiro ve Guimarães, 2012), 200 TMB'li hastanın hastaneye başvuru nedenlerini değerlendirilmiş (Şekil 1.1) ortaya çıkan tabloda hastaların %86'sının yardım isteme nedeninin ağrı olduğunu göstermiştir. Diğer şikâyetler ise eklem sesi (%21), hareket kısıtlılığı (%10), bruksizm/ diş sıkma (%9) ve diğer değişiklikler (%4) olduğu bildirilmiştir.



Şekil 1.1. Temporomandibular eklem bozukluğu olan hastalarda en sık rastlanan şikâyetlerin sıklık oranı (Cordeiro ve Guimarães, 2012)

Temporomandibular eklem bozuklukları iki alt grupta sınıflandırılabilir. Belirti ve semptomların TME ile ilişkili olduğu eklem kökenli olanlar ile belirti ve semptomların stomatognatik kas sistemi ile ilişkili olduğu kas kökenli olanlar (Bender, 2012). Özellikle eklem kaynaklı TMB, TME'nin sert ve yumuşak dokularını etkileyen çeşitli değişiklikleri kapsamaktadır. En sık görülen temporomandibular eklem bozuklukları arasında disk bozuklukları, eklem ağrısı, eklem bozuklukları ve dejeneratif eklem hastalığı yer almaktadır.

En sık görülen eklem hastalıklarından biri osteoartritdir ve insan vücudunda birçok farklı eklemi tutabilmektedir (Bjørnland ve ark., 2007). 2021 yılında 40 yaşın üzerindeki yetişkinlerin %22'sinden fazlasında diz osteoartriti olduğu ve şu anda dünya çapında 500 milyondan fazla kişinin OA'dan etkilendiği tahmin edilmektedir (Quicke ve ark., 2022). 2021 de Hamood ve ark. tarafından yayınlanan osteoartrit prevalansı ve insidansının nüfusa dayalı retrospektif bir kohort çalışmasında, 2013'ten 2017'ye kadar OA prevalansında %22'lik bir artış olduğu bildirilmiştir (Hamood ve ark., 2021). OA prevalansında gözlemlenen bu artış, yaşlanan bir popülasyonu, osteoartrite yol açan risk faktörlerindeki artışı, osteoartrit konusunda artan farkındalığı ve son on yılda tanı ve teşhiste kaydedilen ilerlemeyi yansıtmaktadır. Hastalığın kendi prevalansı gibi komplikasyonlarının da prevalansı artmaktadır. Uzun süreli klinik tedaviden yoksun olan, hastalığın son aşamasındaki OA hastaları sonuçta eklem protezi ameliyatına tabi tutulur. Eklem protezi ameliyatı dünya çapında her yıl %10 oranında büyümekte ve %95'i OA'li hasta gruplarına uygulanmaktadır (Little ve Hunter, 2013). Altta yatan neden ne olursa olsun, OA'nın prevalansındaki sürekli yukarı doğru artış eğilimi, sadece hastalığın seyrini durdurmaya ve semptomları hafifletmeye yönelik sosyoekonomik yönden ağır mevcut tedavi seçenekleri bu konudaki yapılan çalışmaları daha da değerli kılmaktadır.

Osteoartrit sırasında sinovyal eklemler mekanik, inflamatuvar ve metabolik faktörlerden zarar görür (Derwich ve ark., 2020). Osteoartritin karakteristik bir özelliği eklem kıkırdağında dejeneratif değişikliklerin ortaya çıkmasıdır. Eklem kıkırdağı, subkondral kemik, bağlar, sinovyum ve hatta bitişik kaslar dahil olmak üzere tüm eklemi etkileyebilmektedir (Poole, 2012). Osteoartritin ilerlemesi genellikle yavaştır. Hastalığın başlangıç döneminde kıkırdakta bazı değişiklikler oluşur. Su miktarı artar, proteoglikan sayısı azalır. Ek olarak, halihazırda depolanmış olan tip II kolajenin üretiminin azalması ve bozulmasının artması nedeniyle kolajen ağı zayıflar. Kıkırdak apoptozunun

yoğunlaşmasına bağlı olarak fonksiyonel olarak aktif kondrosit popülasyonunda da bir azalma gözlenir. Bu değişiklikler kıkırdığın hem elastikiyetinde hem de basınç dayanımında azalmaya yol açar. Dejeneratif süreçlere yanıt olarak, eklem kıkırdığının daha derin katmanlarındaki kondrositler çoğalır ve yeni kollajen ve proteoglikanlar üretir. Böylece vücut onarım süreçlerini başlatır ve ilerleyici tablonun engellenmesine çalışılır. Hastalık ilerledikçe, kıkırdak yıkım süreçleri onarım süreçlerine üstün gelmeye başlar.

Temporomandibular eklem osteoartriti (TME-OA), temporomandibular eklemden (TME) şiddetli ağrı ve fonksiyon bozukluğuna neden olan en yaygın dejeneratif hastalıktır (Kalladka ve ark., 2014). Bu hastalık, çevre dokularda reaktif değişikliklerle birlikte yumuşak, yıpranmış ve inceltilmiş eklem kıkırdığının erozyonuna yol açan, kaçınılmaz olarak ilerleyici, dejeneratif bir hastalık olarak görülmektedir. Aynı zamanda TME-OA'nın ilerlemesi eklemlerde lubrikasyonu sağlayan sinovyal sıvının da azalmasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda hastanın yaşam kalitesini düşüren şiddetli ağrı ve daha da ötesi eklemlerde fonksiyon kaybı görülebilmektedir (Israel ve ark., 1997). Ağrı ve fonksiyon bozukluğu TME-OA'nın ana semptomlarıdır. Eroziv rezorpsiyon, skleroz, dejenerasyon, osteofit oluşumu ve kist benzeri değişiklikler gibi kondil ve artiküler eminesteki değişiklikler, TME-OA tanısı için anahtar radyografik bulgulardır (Kalladka ve ark., 2014; Zhao ve ark., 2011). TME-OA hem izole bir hastalık olarak hem de diğer hastalıklarla beraber görülebilmektedir. Abrahamsson ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada el osteoartritli hastaların %67'sinde konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KIBT) tanımlı TME-OA olduğu bildirilmiştir (Abrahamsson ve ark., 2017). TME bozukluklarının sıklığı yaşla birlikte artmakta olduğu da bilinmektedir. Hastaların MRG tekniği ile analiz edildiği Almanya'da 30 hasta (73-75 yaş arası) üzerinde yapılan bir kohort çalışmada, TME OA'nın yaşlı insanlarda %70 gibi ciddi yaygınlık derecesine sahip olduğunu gösterilmiştir (Schmitter ve ark., 2010). Ek olarak,

TME-OA'da belirgin bir cinsel dimorfizm vardır. Çeşitli retrospektif çalışmalar TME-OA sıklığının kadınlarda erkeklere göre neredeyse iki kat daha fazla olduğunu göstermiştir (Zhao ve ark., 2011).

Tedavinin karmaşıklığına göre üç ana kategoride değerlendirilen temporomandibular eklem osteoartriti tedavisine ait çeşitli yöntemler vardır. Konservatif tedavi (hasta eğitimi, analjezikler, splint tedavisi, fizyoterapi), daha az invaziv cerrahi prosedürler (eklem içi enjeksiyonlar, artrosentez, artroskopi) ve cerrahi prosedürler (minimal invaziv artroskopik prosedürler ve açık eklem ameliyatları) tanımlanmaktadır (Al-Moraissi ve ark., 2020). Konjenital bozukluklar, tümörler, inflamatuvar hastalıklar, önceki cerrahi prosedürler, travma ve ankiloz dahil olmak üzere TMB'nin son aşamasına yol açan birçok olası neden tanımlanmaktadır ve TMB'lerin son evresi için temporomandibular eklem açık ameliyatı önerilmektedir (Balon ve ark., 2019). Balon ve ark. (Balon ve ark., 2019) son aşamadaki TMB nedeniyle ameliyat edilen on iki hastanın dördünün TME-OA tanılı hasta olduğunu bildirmiştir.

Günümüzde mevcut TME-OA tedavileri öncelikle semptomları hafifletmeyi, hastalığın ilerlemesini durdurmayı ve TME fonksiyonunu yeniden sağlamayı amaçlamaktadır. TME-OA'in tedavisinde birçok non-invaziv ve invaziv tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Tedavide fiziksel terapi, artroskopi, oklüzal splint, artrosentez, artrosentez ile birlikte ya da tek başına uygulanan eklem içi enjeksiyonları içeren uygulamalar ile bazı cerrahi tedaviler önerilmektedir.

Artrosentez ağrıyı azaltmada ve fonksiyonu iyileştirmede etkili olduğu için yaygın olarak TME hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (Kiliç ve ark., 2015). Fakat bazı araştırmacılar artrosentezi ve artrosentezi takiben uygulanan çeşitli eklem içi ajanların etkinliğini karşılaştırmış ve tek başına uygulanan artrosentezin daha az etkili olduğunu bulmuşlardır. Kiliç ve ark. (2015) 47 dejeneratif eklem üzerinde yürüttükleri bir

çalışmada sadece artrosentez ve artrosentezi takiben uygulanan eklem içi PRP enjeksiyonlarının etkinliğini 12 aylık takip periyodunda değerlendirmişlerdir. Ortaya çıkan sonuçlarda çiğneme etkinliği, ağrısız interinsizal açıklık ve lateral hareketlerde artrosentez sonrası PRP enjeksiyonu yapılan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler görülmüştür. Aynı araştırmacı grubuna ait yapılan başka bir çalışmada (Kiliç ve ark., 2015) dejeneratif TME hastalıklı bireylerde artrosentez yapılan ve artrosentez sonrası ek ajan uygulamalarının radyolojik etkinliklerini KIBT görüntüleri ile karşılaştırmış ve artrosentez sonrası PRP enjeksiyonu yapılan hastalarda daha iyi radyolojik iyileşme sonuçları bildirilmiştir. Bu sonuçları göz önünde bulundurduğumuzda artrosentezi takiben uygulanan eklem içi ajanlar kartilaj hasarının tamirinde uyarıcı etki sağlayabilmekte ve sinoviyal enflamasyonu iyileştirerek, eklem rejenerasyonu olmasını sağlayabilmektedir.

TME-OA tedavisinde hyalüronik asit (HA), kortikosteroidler (KS), trombosit zengin plazma (PRP), büyüme hormonu (GH), mezenşimal kök hücre gibi çeşitli eklem içi ajanlar kullanılmaktadır (Ok ve ark., 2020; Zhao ve Xie, 2021). Artrosentezi takiben uygulanan eklem içi ajanların, tek başına yapılan artrosentez işlemine göre daha iyi klinik ve radyolojik iyileşmeler sağladığı belirtilmiştir (Kiliç ve ark., 2015; Manfredini ve ark., 2012). Bu yüzden de ilave olarak verilen eklem içi ilaçlar çeşitlendirilmiş, farklı eklem içi ajanlar kullanılarak bu ajanların etkinlikleri karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiş ve daha etkin ve daha az maliyetli ajanların bulunabilmesi adına yapılan çalışmalar son dönemlerde hız kazanmıştır.

Eklem içi uygulanan HA enjeksiyonları, TME-OA tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır ve birçok yazar (Manfredini ve ark., 2009), TME-OA olan bireylerin klinik semptomlarında önemli iyileşmeler olduğunu bildirmiştir. HA, kıkırdak ve sinovyal hücreler tarafından eklemlerde üretilen bir glikozaminoglikandır ve bu maddenin artrit

eklemlerde azalması eklem fonksiyonunu kısıtlar (Dahl ve ark.,1985). Bazı araştırmacılar, eklem içi HA enjeksiyonunun kondrosit proliferasyonunu ve farklılaşmasını teşvik edebileceğini de iddia etmişlerdir (Moreland, 2003).

Hyalüronik asidin (HA) eklem içi uygulamalarda sinoviyal sıvının viskoelastik özelliklerini artırarak eklem lubrikasyonunu iyileştirmektedir (Ghosh ve Guidolin, 2002). Ayrıca, HA'nın anti-enflamatuar ve analjezik özelliklere de sahip olabileceği öne sürülmektedir (Strauss ve ark., 2009). Bununla birlikte, bu avantajlara rağmen, HA enjeksiyonları ile tedavinin etkinliği hâlâ sorgulanmaktadır. On yıldan daha eski olan birçok meta-analiz, HA enjeksiyonlarının etkili olmayabileceğini ve aslında daha fazla yan etki riski ile ilişkili bulgular ortaya çıkarabileceğini öne sürmektedir (Arrich ve ark., 2005; Rutjes ve ark., 2012). Bunun yanında her HA enjeksiyonu her bir uygulama için ek bir maliyet oluşturmakta, firmalar bu talepleri karşılamak için önemli bütçeler ayırmaktadır. 2012 yılında Medicare firmasının artan bu talepler için sadece HA preparatlarına 207 milyon dolar ödenek ayırdığı bilinmektedir (Weick, Bawa et al. 2016). Yapılan başka bir çalışmada HA enjeksiyonlarının diz osteoartritiyle ilgili tedaviler için yapılan tüm ödemelerin %16,4'ünden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Bu yüksek maliyet oranı ile yalnızca görüntüleme yöntemlerinin gerisinde kalan (%18,2) HA enjeksiyonları tedaviye özel ödemelerin %25,2'sinden sorumlu tutulmaktadır (Weick ve ark., 2016). Klinik etkinliklerini destekleyen kanıtların yetersizliği ve HA enjeksiyonlarının sağlık sistemine yüklenen yüksek maliyetleri göz önüne alınmakta ve diğer tedavi yöntemleri ve alternatif uygulama ve ajanlar araştırılmaktadır.

TME-OA tedavisinde steroidlerin kullanımını değerlendiren çalışmaların sınırlı sayıda olduğu görülmektedir (Kopp ve ark.,1987). Bjørnland ve ark. yaptıkları bir çalışmada (Bjørnland ve ark., 2007), TME osteoartriti olan 40 hastada eklem içi HA ve Kortikosteroid enjeksiyonlarının etkinliğini ve komplikasyon oranlarını

karşılaştırmışlardır. Rastgele iki gruba ayrılan hastalara 14 gün arayla iki eklem içi sodyum hyalüronat ve kortikosteroid enjeksiyonu uygulanmıştır. Tedavilerin etkinliği, ilk enjeksiyondan 14 gün, 1 ve 6 ay sonra, ağrı yoğunluğu, ağrı lokalizasyonu, eklem sesleri, mandibular hareket miktarlarındaki iyileşmeler ve komplikasyon oranları ile değerlendirilmiştir. 6 aylık takip periyodunda her iki hasta grubunda da ağrı şiddetinde azalma, fonksiyonda iyileşmeler ve krepitasyon sesinde azalmalar görülmüş her iki enjeksiyon grubunda da işlem sonrası görülen ağrıların görüldüğünü kaydetmişlerdir. Fakat sodyum hyalüronat alan hasta grubunda diğer gruba göre ağrı şiddetinde anlamlı derecede daha fazla iyileşmeler görüldüğü bildirilmiştir. Yazarlar enjeksiyonların yalnızca TME ağrısı olan hastalarda hem TME hem de miyofasiyal ağrısı olan hastalara kıyasla daha etkili olduğunu da vurgulamışlardır. Wenneberg ve ark.yaptıkları bir çalışmada (Wenneberg ve ark.,1991) ise 6 TME artritli hastalarda eklem içi steroid enjeksiyonlarının etkisini 8 yıllık takip periyodunda değerlendirmiş ve hastalarda klinik semptomlardaki iyileşmelerin yanı sıra eroziv değişikliklerde azalma da gözlemlemişlerdir. Son dönem yapılan başka bir çalışmada ise artrosentez işlemini takiben uygulanan steroid enjeksiyonları, kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak 24 TME-OA'lı hastada 12 aylık takip periyodunda incelenmiş, ağrı ve eklem sesi şikayetlerinde her iki grupta da iyileşme gözlemlenirken, ağrısız maksimum ağız açıklığı miktarı kontrol grubuna oranla sadece steroid grubunda anlamlı artış göstermiştir (Kiliç, 2016)

Trombositten zengin plazma (PRP) kanın yüksek oranlı santrifüj edilmesi ile 3-8 kat daha fazla konsantre trombositin elde edildiği otolog kan ürünüdür (Marx, 2004). PDGF, TGF, VEGF, EGF gibi birçok büyüme faktörünü ve fibrin, fibronektin gibi kan proteinlerini içermektedir. PRP'nin kondrojenik farklılaşma özelliklerini, matrix üretimini, hücre proliferasyonu, migrasyon ve farklılaşmasını ve doku remodelingini

sağladığını birçok çalışma göstermiştir (Gaissmaier ve ark., 2005). Kütük ve arkadaşlarının yaptıkları bir deneysel hayvan çalışmasında (Kütük ve ark., 2014), TME-OA'li tavşan modellerinde artrosentez yapmadan eklem içi PRP enjeksiyonu uygulamış ve PRP grubunda kontrol grubuna (salin) göre eklemde yeni kemik rejenerasyonunun önemli ölçüde daha yüksek oranlarda görüldüğü bildirilmiştir. Yapılan son dönem randomize kontrollü başka bir klinik çalışmada Liu, Sha-Sha ve diğerleri (Liu ve ark., 2023) TME-OA'li 70 hastanın tedavisinde tek doz uygulanan PRP enjeksiyonlarının etkinliğini, 14 gün aralıklarla 2 doz olarak uygulanan HA enjeksiyonlarıyla karşılaştırmışlardır. Ağrı yoğunluğu, maksimum ağız açıklığı (MMO), TME ses skoru ve krepitasyon oranı başlangıçta ve 1, 3 ve 6. ayda kaydedilerek karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Her iki grupta da 6 aylık takip döneminde ağrı şiddeti, MMO, TME ses skorlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler görüldüğü bildirilmiştir. PRP grubundaki klinik iyileşme skorlarının diğer gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olarak kaydedildiği bildirilmiştir.

Ozon karakteristik kokuya sahip, oksijenin 3 atomlu halini içeren renksiz bir gazdır. Medikal ozon olarak adlandırılan ozon-oksijen karışımı, etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, doku oksijenizasyonunu artırır, TNFA ve TNF_{R2}'nin down regülasyonunu yaparak enflamatuvar mediatörleri inhibe eder (Manoto ve ark., 2018). Ayrıca ozon terapi orta yoğunlukta oksidatif stresi indükler ve fosfodiesteraz A₂ blokaj yoluyla orta seviyeli analjezik etki sağlar (Al-Jaziri ve Mahmoodi 2008) Ozon gazı otohemoterapi, lokal ve yüzey uygulama, eklem içi uygulama gibi birçok farklı metot ile uygulanabilmektedir. Bu gazın eklem içindeki etkisi oksidatif stres hipotezi ile açıklanabilmektedir. Ozon gazı eklem içindeki birikmiş serbest radikalleri nötralize eder ve temizler. Böylece hastalığın ilerlemesi engellendiği gibi hasarlı doku tamirini de uyarır ve artırır. Dahası oksijen kullanımını sağlayarak ve adenosin trifosfat üretimini artırarak

hücrelerin fizyolojik performansını geliştirir (Viebahn-Haensler ve Lee, 2007). Ozonun eklem içi kullanımı ile enflamasyon inhibe edilerek eklem fonksiyonunda iyileşmeler ve eklem ağrılarında azalma sağlanabilmektedir (Giombini ve ark., 2016). Başka bir çalışmada ise osteoartritlik diz eklemlerinde eklem içi uygulanan ozon terapisinin plasebo ve kontrol gruplarına göre daha etkili klinik iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir (Lopes de Jesus ve ark., 2017)

Literatür incelendiğinde TME hastalıklarında özellikle spesifik bir vaka seçimi yapılmaksızın ozonun etkinliğinin değerlendirildiği kısa dönem birkaç çalışmanın yer aldığı görülmüştür. Temporomandibular eklemde dejeneratif hastalıkları grubu dışında bulunan TME içi düzensizlikleri, MPD sendromlu bireyler ve diğer temporomandibular eklem rahatsızlıkları gibi eklem rahatsızlıkları bulunan hastalarda sınırlı sayıdaki çalışmada medikal ozon uygulamasının etkinliği değerlendirilmiştir (Celakil ve ark., 2017; Celakil ve ark., 2019; Daif, 2012; Doğan ve ark., 2014). Ancak bu tez çalışmasındaki hasta popülasyonunu oluşturan temporomandibular eklem osteoartritli hastalarda sadece medikal ozon uygulamasının ve medikal ozon uygulamalarını takiben uygulanan eklem içi ajanların etkinliklerini değerlendiren hiçbir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu yönüyle bu tez çalışmasının bir ilk olma niteliği taşıdığı bilinmektedir.

Bu tez çalışmasında Temporomandibular eklem osteoartritli hastalarda sadece medikal ozon uygulaması, medikal ozon + HA, medikal ozon + Kortikosteroid ve medikal ozon + PRP uygulamalarının kısa dönem klinik etkinliklerinin araştırılması ve bu uygulamaların etkinliklerinin karşılaştırılmalı olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Temporomandibular Eklem Anatomisi

2.1.1. Kemik Komponentler

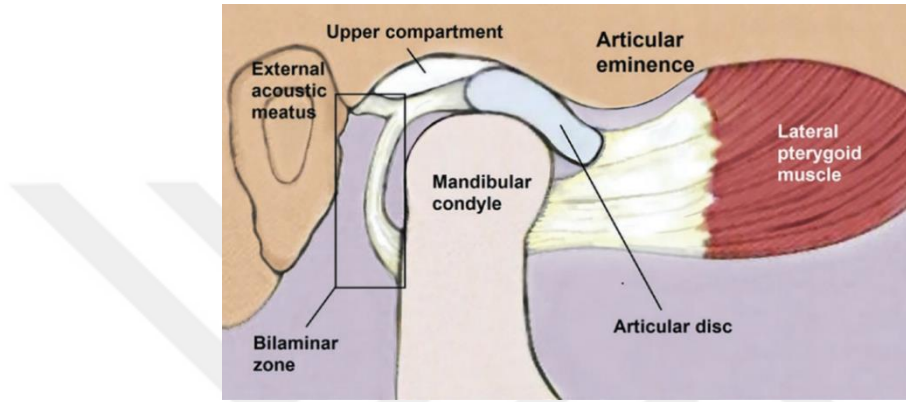
Temporomandibular eklem iskeletsel yapısı; caput mandibulare ile temporal kemiğin fossa mandibularesinden oluşmaktadır. Yetişkinlerde caput mandibulare, düzensiz elips şeklinde olup en geniş çapa mediolateral yönde ulaşmaktadır. Yale ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmanın sonuçlarına göre kondil tipleri dörde ayrılmıştır. Bunlar görülme sıklıklarına göre konveks (% 58), düz (% 25), açılı (%12) ve yuvarlak (%3) olarak sınıflandırılmıştır (Yale ve ark., 1961). İki kondilin aksları arasındaki açı 145°-160°'dir. Mandibular kondilin boyutları mediolateral olarak 15-20 mm, anteroposterior olarak 8-10 mm boyutlarındadır.

Temporal kemiğin artiküler yüzeyi posteriorda glenoid fossanın konkavitesi, anteriorda artiküler eminensin konveksitesi ve preglenoid düzlem olmak üzere 3 bölümden oluşmaktadır. En büyük kısmı artiküler eminensin posteriorundaki glenoid fossa oluşturmaktadır. Glenoid fossa ince bir kemik tabaka ile orta kranial fossadan ayrılmaktadır. İkinci bölüm olan artiküler eminens yoğun ve kalın kemikten oluşan konveks çıkıntı şeklindedir. Üçüncü kısım ise artiküler eminensin önünde yer alan preglenoid düzlemdir.

2.1.2. Artiküler Disk

Artiküler disk; birbiri ile uyumsuz yapıda olan caput mandibulare ile glenoid fossa arasında bu uyumsuzluğu giderecek morfolojiye sahip nonvaskülerize sinir innervasyonundan yoksun fibröz bağ dokusundan oluşmaktadır. Menisküs olarak da değerlendirilen artiküler disk, bikonkav fibrokartilaj dokudur. Fibröz ataşmanlar yardımıyla mandibula kondiline tutunan disk bu ataşmanlar sayesinde hareket esnasında kondille eşzamanlı hareket etmektedir (Bhargava ve Gurjar, 2021). Disk belirgin bir

demarkasyon hattı olamasa da parça halinde değerlendirilebilir. Bunlar sagittal planda orta bölge, posterior bölge ve anterior bölgelerdir. Posterior bölge diskin en kalın kısmıdır. Merkeze doğru incelen orta bölge 1 mm kalınlığındadır. Ağız kapalı ve açık konumdayken artiküler yüzeyler arasındadır. Anterior bölge ise posterior bölgeden daha ince ve orta bölgeye göre daha kalındır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Ağız kapalı konumda TME anatomisi (Bhargava ve Gurjar 2021; Slusarenko da Silva ve ark., 2020).

2.1.3. Eklem Ligamentleri

Eklem hareketlerine aktif olarak katılmayan ligamentler esnemeyen kollajen bağ dokusundan oluşmuş olup pasif olarak bu hareketleri sınırlandırır. Ligamentler, belirli uzunluklara sahip olup normal koşullarda esnemezler. Ancak bir ligamente aşırı kuvvet uygulanır ve bu kuvvetler aniden gelir veya uzun bir süre boyunca devam ederse, ligamentler uzayabilmektedir. Bu durum ilerleyen dönemlerde eklem disfonksiyonları gibi sonuçlara sebebiyet verebilir. TME’i destekleyen iki yardımcı ve üç fonksiyonel ligament vardır (Okeson, 2020) (Şekil 2.2).

1. Fonksiyonel ligamentler; kollateral (diskal) ligament, kapsüler ligament ve temporomandibular ligamenti içermektedir.

2. Yardımcı ligamentler; sphenomandibular ligament ve stylomandibular ligamenti içermektedir.

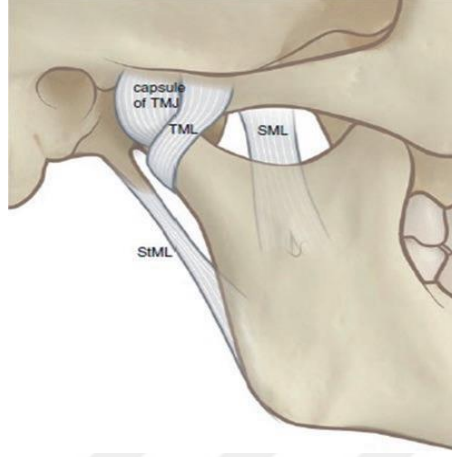
Kollateral ligamentler, artiküler diskin medial ve lateral kenarlarını kondilin kutuplarına bağlar. Genellikle diskal ligamentler olarak adlandırılırlar ve iki tanedir. Medial diskal ligament, diskin medial kenarını kondilin medial kutbuna bağlamaktadır. Lateral diskal ligament, diskin lateral kenarını kondilin lateral kutbuna bağlamaktadır. Bu ligamentler, eklemi mediolateral olarak üst ve alt eklem boşluklarına ayırmaktan sorumludur ve diskin kondilden uzaklaşmasını engellemektedir. Başka bir deyişle diskal ligamentler, diskin kondil ile birlikte öne ve arkaya kaydığı pasif bir harekete izin vermektedir. Bu nedenle bu ligamentler, TME'nin kondil ve artiküler diskin arasında gerçekleşen menteşe hareketinden sorumlu tutulmaktadır (Okeson, 2020).

Kapsüler ligament eklemi her taraftan sararak sinovial sıvının dışarı akışını engeller ve artiküler yüzeyleri bir arada tutarak dışarıdan gelen kuvvetlere karşı dayanıklılığı artırmaktadır. Eklem kapsülü dış tabaka (stratum fibrosum) ve iç tabaka (stratum synoviale) olmak üzere 2 tabakadan oluşmaktadır. İç tabaka eklem için hayati olan lubrikasyon ve metabolizmadan sorumlu sinovial sıvıyı sentezlemektedir.

Temporomandibular ligament iki bölümden oluşmaktadır. Dış oblik parça kondilin gereğinden fazla ileri hareketini engellemektedir. Ligament gergin hâle gelene kadar kondil rotasyon hareketi yaparken bu seviyeden sonra ileri ve aşağı doğru translasyon yani kayma hareketi yapmaktadır. Temporomandibular eklem bu rotasyonu kısıtlayıcı özelliği sadece insanlara mahsustur. İç horizontal parça ise kondil ve diskin arkaya doğru hareketini kısıtlar aynı zamanda lateral pterigoid kası aşırı gerilmelerden korumaktadır.

Sfenomandibular ligament iki TME yardımcı ligamentten biridir. Sfenoid kemikten başlayıp aşağıya doğru inerek mandibula ramusun medial yüzeyinde lingula adı verilen küçük bir kemik çıkıntısına uzanmaktadır. Mandibular hareket üzerinde önemli bir sınırlayıcı etkisi yoktur (Okeson, 2020).

Stylomandibular ligament bir diğer yardımcı ligament olup mandibulanın aşırı protruziv hareketini önlemektedir (Bhargava ve Gurjar, 2021).



Şekil 2.2 Temporomandibular eklem ligamentleri (von Arx ve ark., 2017).

2.1.4. Çiğneme Kaslarının Anatomisi

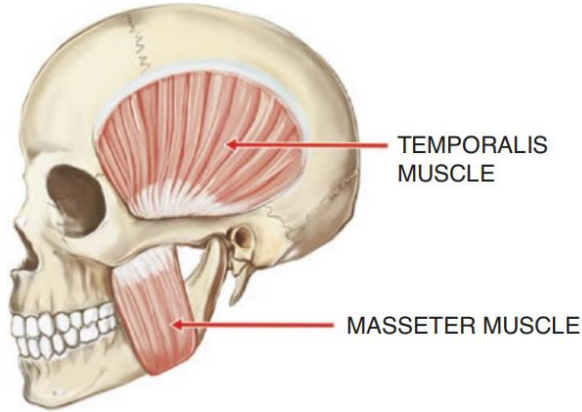
TME hareketini sağlayan kaslar ağız açan ve kapatan kaslar olmak üzere 2 grupta değerlendirilmektedir. Temporal, masseter, medial pyterigoid kaslar ağız kapatan kaslar; lateral pyterigoid ve digastrik kaslar ise ağız açan kaslardır (Şekil 2.3 ve 2.4).

Masseter kası, zigomatik arkta köken alan ve aşağıya doğru mandibula ramusunun lateral yüzüne kadar uzanan dikdörtgen şeklinde bir kas olup derin ve yüzeysel kısımlardan oluşmaktadır. Derin karın kısmı, çoğunlukla dikey yönde uzanan lifleri içerir ve zigomatik kemiğin medialinden başlamaktadır. Yüzeysel karın kısmı ise aşağı ve hafifçe arkaya doğru uzanan lifleri içerir ve zigomatik kemiğin anteriorundan başlayıp her iki kas grubunda ramusun dış yüzeyine bağlanmaktadır (Okeson, 2020).

Temporalis kası, temporal fossadan ve kafatasının lateral yüzeyinden köken alan geniş yelpaze şeklinde bir kas türüdür. Lifleri, zigomatik ark ve kafatasının lateral yüzeyi arasında aşağı doğru uzandıkça birleşerek, koronoid procese ve yükselen ramusun ön kısmına yapışmaktadır. Lifler yönelimine ve nihai işlevine göre üç farklı bölgeye ayrılabilir. Anterior bölüm, çoğunlukla dikey olarak yönlendirilmiş liflerden

oluşmaktadır. Orta bölüm, kafatasının lateral yüzeyinde çapraz olarak aşağı doğru inerken hafifçe öne doğru uzanan lifleri içermektedir. Posterior bölüm, neredeyse yatay olarak hizalanmış liflerden oluşmakta ve kulak üstünden öne doğru gelerek diğer temporalis liflerine katılırken zigomatik arkın altından geçmektedir (Okeson, 2020).

Temporal kas kasıldığında mandibulayı yükseltir ve dişleri temas ettirmektedir. Sadece belirli kısımlar kasılırsa mandibula, aktive olan liflerin yönelimine göre hareket etmektedir. Anterior bölüm kasıldığında, mandibula dikey olarak yükselmektedir. Orta bölümün kasılması mandibulayı yükseltmekte ve geriye hareketine neden olmaktadır. Posterior bölümün işlevi biraz tartışmalıdır. Temporalis kasının liflerinin açısı değişken olduğundan, bu kas kapanış hareketlerini koordine etme yeteneğine sahiptir. Bu nedenle mandibulanın önemli bir konumlandırma kası olarak kabul edilmektedir (Okeson, 2020).

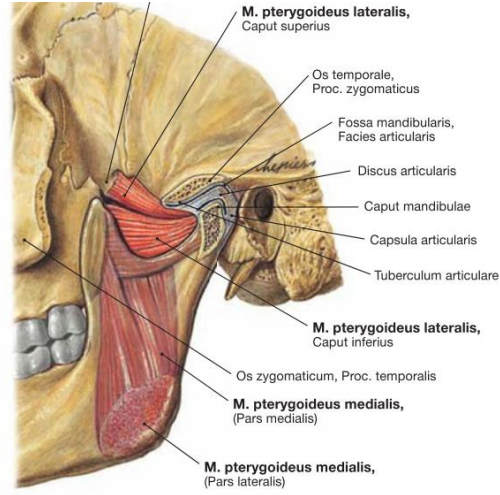


Şekil 2.3. Masseter ve Temporal kaslar (Stockstill ve Mohl, 2015).

Medial pyterigoid kas, pyterigoid plakalardan köken alıp ramusun iç yüzeyine bağlanır. Ağız açma hareketiyle birlikte karşı taraf lateral pyterigoid kas ile çeneye lateral hareketin yapılmasına yardımcı olmaktadır.

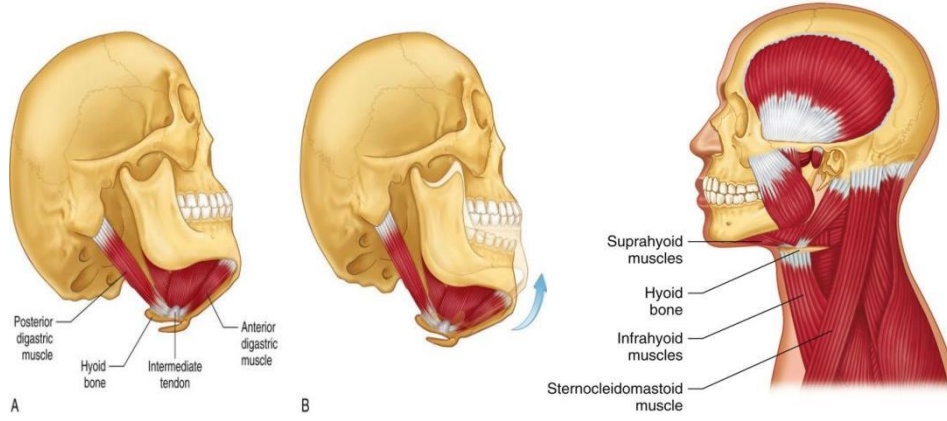
Lateral pyterigoid kas üst ve alt kısımdan oluşmaktadır. Üst kısım sfenoid kemiğin büyük kanadındaki infratemporal yüzeydir. Alt kısmın başlangıcı ise lateral plaktır.

Lateral pyterigoid kas eklem kapsülü ve kondile bağlanmaktadır. Bu kas eklem diskini ileriye çekmekte ve karşı tarafın medial pyterigoid kasıyla birlikte çalıştığında lateral hareketi sağlamaktadır. Alt grup kondile ön dış ve aşağı yönlü kuvvet uygulayarak çeneyi açma ilerletme sırasında görev almaktadır.



Şekil 2.4. Medial ve lateral pterygoid kaslar (Sobotta, 2011).

Suprahyoid kaslar; mylohyoid, stylohyoid, geniohyoid ve digastrik kaslardan oluşmaktadır. Digastrik kas, anterior ve posterior karın kaslarından oluşmaktadır. Anterior karın, mandibuladaki digastrik fossadan başlar. Posterior karın temporal kemiğin mastoid çentiğinden orijin alır. Her iki karının da insersiyonu hyoid kemikte buluşmaktadırlar. Digastrik kas, mandibulayı deprese eder, geri çeker ve hyoid kemiğin elevasyonunu sağlamaktadır. Posterior karın yutkunma ve öksürmede aktif olarak çalışmaktadır (Dutton, 2012). Mylohyoid kas, dili ve ağzın tabanını stabilize edip ve yükseltmektedir. Geniohyoid kas, mylohyoid kasın altında yer alır ve hyoidi yükseltmektedir. Stylohyoid kas hyoidi ve dilin gövdesini yükseltmektedir (Dutton, 2012). İnfrayoid kas grubunda sternohyoid, omohyoid, sternothyroid ve thyrohyoid kaslar bulunmaktadır. Hyoid kemiği aşağı çekip yutkunma ve çiğneme hareketlerinde önemli roller üstlenmektedir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Suprahyoid ve infrahyoid kaslar- yardımcı çiğneme kasları (Okeson, 2020)

Temporomandibular eklem sinovial eklemlerdendir. Yani eklem iç yüzeyi sinovial membranla kaplıdır. Sinovial membran sinovial sıvı salgılamaktadır. Sinoviyal sıvı eklem yüzeyleri arasında hem kayganlaştırıcı olarak görev yapmakta hem de vaskülarizasyondan yoksun eklem yapılarının beslenmesini sağlamaktadır. Sinovial eklemlerin ortak özellikleri bu eklemlerin disk, kemik, fibröz kapsül, sinovial sıvı, sinovial membran ve ligamentlerden oluşmasıdır. Ancak bu eklemi farklılaştıran ve benzersiz kılan özellikleri, eklem yüzeyinin hyalin kıkırdak yerine fibrokartilajla kaplı olmasıdır. Bunun yanı sıra hareket sadece kemiklerin, kasların ve bağların şekline göre değil aynı zamanda dişlerin kapanışına göre de yönlendirilir; çünkü her iki eklem de tek bir kemikle birleştirilmiştir ve birbirlerinden bağımsız hareket edememektedirler. Bu hareket tipi bikondiler artikülasyon olarak sınıflandırılmaktadır.

2.2. Temporomandibular Eklem Hastalıkları ve Sınıflandırılması

Oral sağlık açısından önemli olan TME bozuklukları, yetişkin popülasyonunun yaklaşık %20 ila %30'u arasında bir nüfusun TME disfonksiyonuna sahip olduğunu göstermektedir (Guo ve ark., 2009). Ancak TME bozuklukları, tıbbi uygulamalarda en yanlış teşhis ve tedavi edilen hastalıklardan biridir. Bu durumlar yaşamı tehdit etmese de kalitesini ciddi şekilde etkileyebilmektedir. TME hastalıkları için; TME bozuklukları,

TME disfonksiyon sendromu, fonksiyonel TME bozuklukları, oklüzomandibular bozukluklar, TME'nin miyoartropatisi, ağrı disfonksiyon sendromu, miyofasiyal ağrı sendromu gibi pek çok terim kullanılmıştır. Amerikan Diş Hekimleri Birliği çiğneme sisteminin bütün fonksiyonel hastalıklarını içeren durumlar için temporomandibular eklem düzensizlikleri (TMD) terimini kullanmaya başlamıştır.

Peck ve arkadaşlarının 2014 yılında TME bozuklukları ile ilgili yaptığı sınıflamada (Peck ve ark., 2014) dejeneratif eklem hastalığı eğer artralji ile beraber seyrediyorsa osteoartrit, artraljisiz seyrediyorsa osteoartrozis olarak adlandırılmıştır (Şekil 2.6).

I. TEMPOROMANDİBULAR EKLEM BOZUKLUKLARI

1 EKLEM AĞRISI

- A Artralji
- B Artrit

2 EKLEM DÜZENSİZLİKLERİ

A Disk Düzensizlikleri

- 1 Redüksiyonlu Disk Deplasmanı
- 2 Aralıklı Kilitlenmeli Redüksiyonlu Disk

Deplasmanı

- 3 Ağız Açıklığı Kısıtlı Redüksiyonsuz Disk

Deplasmanı

- 4 Ağız Açıklığı Kısıtlı Olmayan Redüksiyonsuz

Disk Deplasmanı

- B Disk Düzensizlikleri Hariç Hipomobilité

Bozuklukları

- 1 Adezyonlar/Adherens
- 2 Ankiloz
 - a Fibröz
 - b Osseöz

C Hipermobilité Düzensizlikleri

- 1 Dislokasyonlar
 - a Sublüksasyon
 - b Lüksasyon

3 EKLEM HASTALIKLARI

A Dejeneratif Eklem Hastalığı

- 1 Osteoartrozis

- 2 Osteoartrit

B Sistemik artritler

C Kondilzis/İdiyopatik Kondil Rezorpsiyonu

D Osteokondritis Dissekans

E Osteonekroz

F Neoplazm

G Sinoviyal Kondromatozis

4 KIRIKLAR

5 KONJENİTAL/GELİŞİMSEL DÜZENSİZLİKLER

A Aplazi

B Hipoplazi

C Hiperplazi

II. ÇIĞNEME KASLARI DÜZENSİZLİKLERİ

III. BAŞ AĞRISI

- 1 TMD'ye Bağlı Baş Ağrısı

IV. İLGİLİ YAPILAR

- 1 Koronoid Hiperplazisi

Şekil 2.6. TME hastalıklarının sınıflaması (Peck ve ark., 2014)

Mercuri ve Abramowicz, 2017 yayınladıkları bir çalışmada artritik TME hastalıklarını düşük inflamatuvar ve yüksek inflamatuvar bozukluklar olmak üzere iki gruba ayırmışlardır. Osteoartrit (OA) ve travma sonrası artrit, düşük inflamatuvar bozukluk olarak sınıflandırılırken, romatoid artrit, metabolik artritik hastalıklar (örn. gut, psödogut, lupus eritematozus) ve enfeksiyöz artrit ise yüksek inflamatuvar bozukluk olarak

sınıflandırılmıştır (Mercuri ve Abramowicz, 2017). Bu çalışmada düşük inflamatuvar bozuklukların genel özellikleri; TME'lerden birinin veya her ikisinin tutulumu, lokalize ağrının varlığı ve TME'de krepitasyon sesinin varlığı olarak belirtilmiştir. Bu hastalıklarda klik sesi ve romatolojik faktörün pozitif olması nadirdir, eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) sıklıkla normaldir ve siklik sitrulinlenmiş peptid antikoru (CPP) normaldir. Ancak C-reaktif proteinin (CRP) konsantrasyonu yükselebilir. Düşük inflamatuvar bozuklukların aksine yüksek inflamatuvar bozukluklarda ise TME'in iki taraflı tutulumu, eklem çevresinde yaygın ağrı, klik sesinin eksikliği, nadiren krepitasyon oluşumu, romatoid faktör varlığı ve yüksek ESR, CPP ve CRP ile karakterize olabileceği bildirilmiştir (Mercuri ve Abramowicz, 2017). Romatoloji konsültasyonu yapılarak sistemik romatolojik hastalıkların varlığı ya da yokluğu ekarte edilmelidir.

Ahmad ve Schiffman, 2016 yılında TME'deki dejeneratif hastalıkları primer ve sekonder olarak sınıflandırmıştır. Primer dejeneratif hastalıklar idiopatik olarak gösterilirken sekonder dejeneratif değişikliklerin disk deplasmanına sekonder olarak geliştiği ve sebep olarak da disk deplasmanı sonrası gelişen artiküler fossa ve kondil arasındaki kemik teması gösterilmiştir (Ahmad ve Schiffman, 2016). Bu sınıflamaya göre osteoartrit teşhisi koymak için gereken bulgular aşağıdaki gibidir (Ahmad ve Schiffman, 2016):

1. Hastalığın öyküsü: Aşağıdaki bulguların her ikisi pozitif olmalıdır.
 - a. Son 30 günde çene hareketleri, fonksiyonda veya klinik muayene esnasında alınan eklem sesi.
 - b. Artralji
2. **Klinik muayene:** Aşağıdaki bulguların her ikisi pozitif olmalıdır.

- a. Destekli maksimum ağız açıklığında, desteksiz maksimum ağız açıklığında, sağ veya sol lateral hareketlerde veya protruziv hareketlerde krepitasyon sesinin alınması.
- b. Artralji

3. Radyolojik görüntüleme: Aşağıdaki bulgulardan en az biri pozitif olmalıdır.

- a. Subkondral kist varlığı. Subkondral psödokist, normal kemik iliği deseninden sapma gösteren, eklem yüzeyinin altında bir boşluk olarak tanımlanır. Gerçek bir kist değil, trabekülasyon kaybı olarak tanımlanmaktadır.
- b. Erozyon varlığı. Erozyon, kondilin veya fossanın eklem korteksinin sürekliliğinin kaybıdır.
- c. Generalize sklerozis varlığı
- d. Osteofit varlığı. Osteofit sklerotik sınırlara sahip marjinal hipertrofi ve yüzeyden kaynaklanan kemik dokusunun ekzofitik açılı oluşumu olarak tanımlanmaktadır.

Wilkes sınıflandırma sistemi (Wilkes, 1989); TME internal düzensizliklerinin erken, ara ve geç dönemde verdiği klinik semptomlar ve radyolojik bulguları esas alarak oluşturulmuştur. Yapılan evrelemeler ve evreler içerisinde yer alan klinik semptom ve radyolojik bulgular aşağıdaki sunulmuştur:

Evre 1- Erken dönem; çene hareketlerinde ağrı ve kısıtlılık yoktur, ağız açma ve kapama hareketlerinde geç safhada çok az resiprokal klik sesi alınmaktadır. Radyolojik değerlendirmede, diskin normal anatomik konturu ya da hafif anterior disk deplasmanı görülebilmektedir.

Evre 2- Erken/Ara dönem; hafif ve orta derecede ağrı vardır, eklem hassasiyeti ara sıra görülmektedir. Ağız açarken geç safhada şiddetli klik sesi alınabilmektedir.

Hastada geçici sublüksasyon veya kilitlenmeler olabilir. Radyolojik değerlendirmede, hafif anteriora deplase disk, diskte anatomik deformiteler ve posterior bantta az miktarda kalınlaşma görülebilmektedir. Sert doku değişimi görülmemektedir.

Evre 3- Ara dönem; daha yoğun ağrı ile beraber eklemde hassasiyet, temporal baş ağrıları, kapalı kilitlenmeler, fonksiyonel çene hareketlerinde kısıtlılık görülebilmektedir. Radyolojik değerlendirmede, diskte anatomik deformasyonla beraber anterior deplasman, adezyonlar, disk posterior bandında daha belirgin kalınlaşma görülür. Sert doku değişimi görülmemektedir.

Evre 4- Ara/geç dönem; zaman zaman şiddetlenen kronik ağrı ve çene hareketlerinde kısıtlılık görülebilmektedir. Radyolojik değerlendirmede, diskin şekli ve pozisyonunda daha şiddetli değişiklikler görülebilmekte, sert dokuda ise orta derecede dejeneratif değişiklikler görülebilmektedir.

Evre 5- Geç dönem; zaman zaman oluşan ağrı ile birlikte krepitasyon ve artık kronikleşen hareket kısıtlılığı gözlenebilmektedir. Radyolojik değerlendirmede, diskte ve sert dokuda ileri derecede dejeneratif değişiklikler görülebilmektedir.

2.3. Dejeneratif Eklem Hastalıklarının Tanı ve Teşhis Yöntemleri

Dejeneratif eklem hastalığı (DEH), eklem çevresindeki sert ve yumuşak dokuların dejenerasyonu ile karakterize olup, ağrı ve fonksiyon kaybına neden olmaktadır (Poole, 2012). Diz, kalça ve omurga gibi vücudun yük taşıyan eklemlerini sıklıkla etkilenmesine rağmen omuz ve temporomandibular eklem (TME) gibi diğer eklemler de etkilenebilmektedir (Tanaka ve ark., 2008). TME'de dejeneratif eklem hastalıkları, osteoartrit (OA) olarak da adlandırılan lokal bir durum veya sistemik bir hastalığın parçası olabilmektedir. TME'de dejeneratif değişikliklere yol açabilen en sık genelleştirilmiş sistemik inflamatuvar hastalıklar arasında romatoid artrit (RA), juvenil idiyopatik artrit (JIA), spondiloartropatiler (örn. ankilozan spondilit veya psoriatik artrit) ve kristal

kaynaklı hastalıklar (örn. gut) yer almaktadır (De Leeuw ve Klasser, 2008). Her iki durumda da, patogenezdaki farklılıklara rağmen, DEH kıkırdak, subkondral kemik, sinoviyal membran ve diğer yapıları etkileyerek eklem yeniden şekillenmesine, aşınmasına ve eklem kıkırdağının bozulmasına yol açabilmektedir (Kalladka ve ark., 2014)

Eklem dejenerasyonunun patogenezi yukarıda da belirtildiği üzere hastalığın sistemik bir hastalıktan veya lokal bir durumdan köken almasına bağlı olarak farklı kaynakları olan inflamatuvar bir süreci içermektedir. Romatizmal hastalıkları olan hastalarda immünolojik aktivasyon nedeniyle kondillerin eklem yüzeyleri iltihaplı granülasyon dokusu (pannus) ile kaplanır ve bu da eklem dokusunun kemik yapılarının tahrip olmasına neden olur (Al-Shwaikh ve ark., 2016). Lokal koşullarda, patolojik süreç, fonksiyonel adaptif yeniden yapılanmayı aşan aşırı yüklenme stresi nedeniyle eklem kıkırdağının dejenerasyonu, aşınması ve ardından bozulmuş proteoglikanların ve proteolitik enzimlerin sinovyal sıvıya salınması ile başlatılmaktadır. Bu, eklem bileşenlerinin daha da bozulmasıyla birlikte ikincil bir inflamatuvar yanıtı yol açabilmektedir (Tanaka ve ark., 2008). Patogenezdaki bu farklılıklara rağmen, TME'deki dejeneratif değişikliklerin tanısı genellikle aynıdır. Genellikle aynı belirti ve semptomların klinik olarak saptanması ve görüntüleme muayenesi ile doğrulanmasıyla geç bir aşamada tanı konulmaktadır. Ancak uygun tedavi, hastalığın patogenezinin göre farklılık göstermekte ve bu nedenle doğru ayırıcı tanı önem arz etmektedir.

Dejeneratif eklem hastalıklarının insidansı ile alakalı literatürde değişken sonuçlar yer almaktadır. Pantoja ve ark. (2019) tarafından yapılan bir sistematik incelemede, hem sistemik romatizmal hastalığı olan hastalarda (%40,42 ile %93,33 arasında değişen) hem de sistemik tutulumu olmayan TMB'li hastalarda (%18,01 ile %84,74 arasında değişen) DEH prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir.

Palpasyonla tespit edilen krepitasyon dejeneratif eklem hastalıklarını düşündürse de bulguların görüntüleme ile doğrulanması gerekmektedir (Schiffman ve ark., 2014). Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT), TME'nin kemik bileşenlerinin değerlendirilmesinde referans standart haline gelmektedir (Hilgenberg-Sydney ve ark., 2018). DEH'deki osseöz değişiklikler şu değişikliklerden en az biriyle tanımlanmaktadır; erozyon, subkondral kist, kortikal skleroz ve ya osteofit (Ahmad ve ark., 2009). Kemik değişiklikleri en sık kondilde görülmektedir, ancak aynı zamanda mandibular fossa veya artiküler eminensi de kapsayabilmektedir. Günümüzde kondiler düzleşme ve kortikal skleroz, DEH'den ziyade adaptif bir değişiklik olarak kabul edilmektedir (Schiffman ve ark., 2014).

Dejeneratif eklem hastalıklarının teşhisinin, klinik belirtiler ve semptomların yanı sıra, radyografik yöntemler değerlendirilerek konulması daha kabul edilebilir bir yöntem olarak görülmektedir (Schiffman ve ark., 2014). Larheim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, dejeneratif değişiklikleri teşhis etmek için Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT) ve Bilgisayarlı tomografi (BT)'nin güvenilir tetkikler olduğu ve KIBT'in DEH için tanısal doğruluğunun BT ile benzer olduğu bildirilmiştir (Larheim ve ark., 2015). MRG ve panoramik radyografilerin erken dejeneratif değişiklikleri tespit etmede yeterli olmadığı bazı çalışmalarda bildirilmektedir (Ahmad ve ark., 2009; Alkhader ve ark., 2010). Ahmad ve arkadaşlarının yürüttüğü 12 ila 23 yıllık tecrübesi olan radyologların yorumladı 724 katılımcının radiografik görüntülerinde BT taramasında osteoartrit tespit edilen eklemlerde panoramik radyografilerin %26'sında ve MR görüntülerinin ise %59'unda daha düşük oranda osteoartritin radyolojik bulgusuna rastlanabildiği belirtilmiştir.

Dejeneratif eklem hastalıklarının radyolojik teşhisinde kullanılan üç temel radyografik özellik osteofit, yüzey erozyonu ve subkortikal psödokisttir.

KIBT bulguları arasında kondil başında düzleşme, erozyon, sklerozis, kondil ve fossada osteofit oluşumu, subkortikal kist yer alırken (Cömert Kılıç ve ark., 2015b), MRG bulguları arasında avasküler nekroz, efüzyon ve disk perforasyonları (Tamimi ve ark., 2019; Ottria, Candotto ve ark., 2018) yer almaktadır. MRG'nin TME'deki inflamatuvar değişiklikleri saptamak için en hassas teknik olduğunu belirtmekte ve efüzyon, eklem diski ile alakalı morfolojik ve pozisyonel anomaliler, kemik iliği ödemi yalnızca MRG'de görülebilmektedir (Navallas ve ark., 2017; Sano ve ark., 2000). MRG'nin TME'nin dejeneratif ve inflamatuvar lezyonlarının erken tespiti için giderek daha yararlı olduğu düşünülmektedir (Helenius ve ark., 2005). Bu nedenle mevcut kanıtlara göre DEH tanısında MRG'nin uygulanması önerilmektedir. Bunun yanı sıra MRG'ın TME'deki yumuşak doku anomalilerini belirlemede altın standart olduğu da dikkate alınmalıdır. Bir son dönem araştırmada Sha-sha Liu ve arkadaşlarının 122 katılımcı üzerinde yürüttükleri son dönem bir çalışmada (Liu ve ark., 2023), MRG'ın TME dejeneratif hastalıklarda kemikteki radyolojik değişiklikleri saptamada başarısını KIBT ile karşılaştırmışlardır. Kondiler düzleşme, erozyon, osteofit, skleroz ve subkortikal kistlerin varlığı değerlendirilmiş ve MRG'ın bu değişiklikleri saptamadaki hassasiyeti sırasıyla %98,6, %96,2, %79,4, %50 ve %79.2 olarak bildirilmiştir.

Radyolojik görüntü yorumlamasının sübjektiflik derecesini en aza indirmek için, DC/TMD ile ilgili yayınlanmamış çalışmalarda, yazarlar aşağıdaki görüntü analizi kriterlerini kullanarak dejeneratif eklem hastalıklarının yaygınlığını derecelendirmişler (Ahmad ve ark., 2009). Bu tanı kriterleri CT, CBCT veya MRG'ı yorumlamak için kullanılabilir. KIBT taramaları eklem kemik yapılarının detaylı görüntülenmesini sağlar ancak artiküler diski göstermez. MRG disk pozisyonunu ve morfolojisini incelemek için tercih edilen ve TME hastalıklarının radyolojik teşhisinde altın standart olarak kabul edilen bir yöntemdir. Bunun dışında MRG sadece disk pozisyon

anomalilerini değil disk perforasyonu ve efüzyon, eklem boşluğundaki değişim, artiküler yüzeydeki sert doku değişimleri ve eklem kapsülü ile ilgili değişimleri ayrıntılı olarak inceleme fırsatı sağlamaktadır (Liu ve Steinkeler, 2013).

Dejeneratif eklem hastalıkları, TME'in aşığıdaki radyolojik özelliklerinden herhangi birini gösteriyorsa 1. derece dejeneratif eklem hastalığı olarak sınıflandırılmaktadır.

3. Osteofit (sagittal kesitte osteofitin ucuyla kondilin sağlam konturuna kadar alınan ölçümde osteofitin uzunluğunun <2 mm olduğu durumlar)

B. Erozyon (erozyonun derinlik ve genişlik olarak <2 mm olduğu durumlar ve erozyonun sadece tek bir bölge ile sınırlı olduğu durumlar)

C. Subkortikal psödokist (psödokistin boyutu derinlik ve genişlik olarak <2 mm olduğu durumlar ve psödokistin sadece tek bir bölge ile sınırlı olduğu durumlar)

Dejeneratif eklem hastalıkları, TME'in aşığıdaki radyolojik özelliklerinden birini veya daha fazlasını gösteriyorsa 2. derece dejeneratif eklem hastalığı olarak sınıflandırılmaktadır.

A. Osteofit (Sagittal kesitte osteofitin ucuyla kondilin sağlam konturu arasındaki en büyük uzunluk 2 mm'den büyük olduğu durumlar)

B. Erozyon (Erozyonun boyutu derinlik ve genişlik olarak 2 mm'den büyük olmalıdır veya herhangi bir boyutta birden fazla erozyon olduğu durumlar)

C. Subkortikal psödokist (Psödokistin boyutu 2mm den büyük veya herhangi bir boyutta birden fazla psödokist olduğu durumlar)

D. Sınıf 1 dejeneratif eklem hastalıklarının iki veya daha fazla görüntülemeye bulgu vermesi.

2.4. Temporomandibular Eklem Osteoartriti

Osteoartrit en sık görülen eklem hastalığı olarak kabul edilmektedir (Björnland, ve ark., 2007). Al-Ekrish ve ark. (2015) 2008-2010 yılları arasında King Saud Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne herhangi bir nedenle başvuran ve TME'lerin görünür olduğu bir KIBT incelemesine tabi tutulan hastaların KIBT görüntülerinin retrospektif analizini yapmışlardır. Yazarlar TMB nedeniyle radyolojik görüntü alınan eklemlerin %78,6'sında, TMB nedeniyle olmayan eklem görüntülerinin ise %79,7'sinde en az bir tür osteoartritik değişiklik mevcudiyetini tespit etmişlerdir. Temporomandibular eklem osteoartriti (TME-OA), temporomandibular eklemden (TME) şiddetli ağrı ve fonksiyon bozukluğuna neden olan en yaygın dejeneratif hastalıktır (Kalladka ve ark., 2014). Bu hastalık, çevre dokularda reaktif değişikliklerle birlikte yumuşak, yıpranmış ve inceltirilmiş eklem kıkırdağının erozyonuna yol açan, kaçınılmaz olarak ilerleyici, dejeneratif bir hastalık olarak görülmektedir. Aynı zamanda TME-OA'nın ilerlemesi, eklemlerde lubrikasyonu sağlayan sinovyal sıvının da azalmasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda hastanın yaşam kalitesini düşüren şiddetli ağrıya ve daha da ötesi eklem fonksiyon kaybına neden olabilmektedir (Israel ve ark., 1997). Ağrı ve fonksiyon bozukluğu TME OA'nın ana semptomlarıdır. Eroziv rezorpsiyon, skleroz, yıpranma, osteofit oluşumu ve kist benzeri değişiklikler gibi kondil ve artiküler eminesteki radyografik değişiklikler, TME-OA tanısı için anahtar klinik semptomlardır (Kalladka ve ark., 2014; Zhao ve ark., 2011,). TME-OA hem izole bir hastalık olarak hem de diğer hastalıklarla beraber görülebilmektedir. Abrahamsson ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada el OA'lı hastaların %67'sinde konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KIBT) tanımlı TME-OA olduğu bildirilmiştir (Abrahamsson ve ark., 2017). TME bozukluklarının sıklığının yaşla birlikte artmakta olduğu da bilinmektedir. Hastaların MRG tekniğı ile analiz edildiğı Almanya'da 30 hasta (73-75 yaş

arası) üzerinde yapılan bir kohort çalışmada, TME-OA'nın yaşlı insanlarda %70 gibi ciddi yaygınlık derecesine sahip olduğu gösterilmiştir (Schmitter ve ark., 2010). Ek olarak, TME-OA'da belirgin bir cinsel dimorfizm vardır. Çeşitli retrospektif çalışmalar TME-OA sıklığının kadınlarda erkeklere göre neredeyse iki kat daha fazla olduğunu göstermiştir (Zhao ve ark., 2011).

Temporomandibular eklem osteoartriti yaşamı tehdit eden bir hastalık olmasa da, erken aşamalarda fonksiyon bozukluğu ve ağrı ile hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürmektedir. Zamanında, doğru olmayan veya hiç uygulanamayan tedaviler hastalığın son aşamasına total eklem protezi gibi hem sosyoekonomik olarak aşırı maliyetli hem de hasta tarafından toleresi kolay olmayan bir açık cerrahi müdahaleye neden olmaktadır. Balon ve ark. (Balon ve ark., 2019) ileri aşamadaki TMB nedeniyle ameliyat edilen on iki hastayı analiz etmiş ve bu hastaların dördünün TME-OA ağırlaşması nedeniyle ameliyat olduğunu bildirmiştir.

2.4.1. Temporomandibular Eklem Osteoartritinin Etyolojisi ve Patogenezi

TME-OA'nın etiyolojisi genellikle multifaktöriyeldir. Disk deplasmanları, travma ve fonksiyonel aşırı yüklenme, gelişimsel anomaliler, parafonksiyonel alışkanlıklar etiyoloji içerisinde gösterilmektedir. Yukarıda belirtilen lokal nedenlere ek olarak, TME-OA için sistemik risk faktörlerine yaşlanma, kadın cinsiyet, metabolik ve otoimmün hastalıklar, beslenme yetersizlikleri, hormonal değişkenler ve yatkın genetik profil eklenebilmektedir (Cevidanes ve ark., 2014)(Şekil 2.7).

Hastalığın başlangıç döneminde kıkırdakta sıvı miktarında artış, proteoglikan sayısında azalmalar gözlemlenmektedir. Ek olarak, halihazırda depolanmış olan tip II kolajenin üretiminin azalması ve bozulmasının artması nedeniyle kolajen ağı zayıflamaktadır. Kıkırdak apoptozunun yoğunlaşmasına bağlı olarak fonksiyonel olarak aktif kondrosit popülasyonunda da bir azalma gözlemlenmektedir. Yukarıda belirtilen

değişiklikler kıkırdığın hem elastikiyetinde hem de basınç dayanımında azalmaya yol açmaktadır. Dejeneratif süreçlere yanıt olarak, eklem kıkırdığının daha derin katmanlarındaki kondrositler çoğalır ve yeni kolajen ve proteoglikanlar üretir, böylece onarım sürecini başlatmış olur. Hastalık ilerledikçe, kıkırdak yıkım süreçleri onarım süreçlerine üstün gelmeye başlar (Derwich ve ark., 2020).

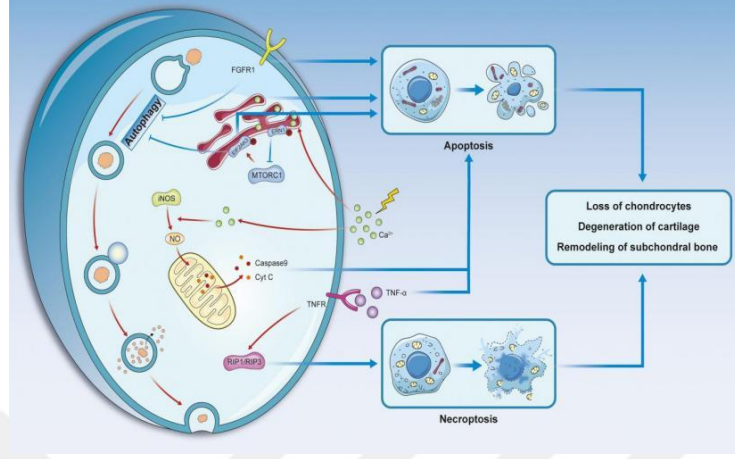


Şekil 2.7. TME-OA'nın etiyolojik nedenleri (Derwich ve ark., 2021)

2.4.1.1. Kondrositlerin Apoptoz ve Nekropitoz Mekanizmaları

Çeşitli çalışmalar kondrositlerin artan döngüsünün kondiler kıkırdak dejenerasyonunu başlattığını göstermiştir (Charlier ve ark., 2016). Apoptoz, otofaji ve nekroptoz kondrosit ölümünde önemli rol oynamaktadır. Apoptoz ve nekroptoz, eklem kıkırdığının tahribatını hızlandırmaktadır (Linkermann ve Green, 2014). Kondrosit apoptozu neovaskülarizasyon için alan sağlar ve bu süreç tarafından üretilen apoptotik cisimlerin kıkırdak mineralizasyonunun kaynağı olduğu düşünülmektedir (Kronenberg, 2003). Otofaji, kondrositlerin büyük biyomolekülleri geri dönüştürdüğü veya yeniden kullandığı, kendini koruyan bir mekanizma olarak kabul edilmektedir (Cheng ve ark., 2016). Genel olarak kondrositlerin anormal ölümü, yalnızca kondrosit sayısını azaltmakla kalmaz, aynı zamanda kıkırdak dejenerasyonunu ve subkondral kemik yıkımını da

başlatmaktadır (Kim ve Blanco, 2007). TME osteoartritte kondrosit ölümüyle ilişkili yollar Şekil 2.8 de gösterilmektedir.



Şekil 2.8. TME osteoartritte kondrosit ölümüyle ilişkili yollar (Li ve ark., 2021).

Kalsiyum, kondrosit apoptozunda önemli bir rol oynamakta ve mekanik aşırı yük altında kondrositlerdeki kalsiyum konsantrasyonu artmaktadır. Kalsiyum akışının neden olduğu endoplazmik retikulum stresi (ERS), ERS aracılı apoptoz olarak bilinen kondrosit apoptozuna neden olabilmektedir (Zhu ve ark., 2016). Yüksek hücre içi kalsiyum konsantrasyonu, indüklenebilir nitrik oksit sentezi (iNOS) aktive edebilmektedir. İNOS tarafından indüklenen nitrik oksit (NO), mitokondriyal solunumu inhibe eder ve sitokrom C (Cyt C) ve kaspaz-9'un salınması yoluyla kondrosit apoptozuna yol açmaktadır (Ren ve ark., 2019). Ayrıca, tümör nekroz faktörü (TNF) ve FGFR1, ölüm reseptörü yolağına etki ederek kondrosit apoptozunu kolaylaştırabilen önemli sitokinlerdir (Dobsak ve ark., 2017; Xu ve ark., 2016).

Nekroptoza oksidatif stres aracılık edip ve osteoartritte önemli bir rol oynamaktadır (Zhang ve ark., 2017). TNF ve reseptörle etkileşime giren protein 1 ve 3 (RIP1/RIP3) aracılı nekroptoz, kıkırdak tahribatını şiddetlendirmektedir. Yapılan çalışmalarda, apoptoz inhibe edildiğinde nekroptoz yolunun arttığı gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2017).

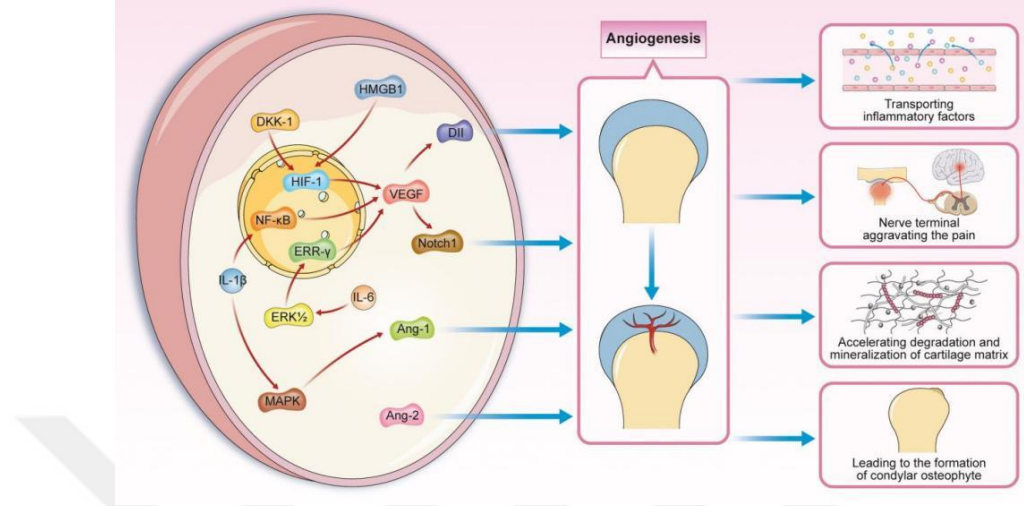
2.4.1.2. Temporomandibular Eklem Osteoartritinde Otofaji

Otofaji, osteoartritte kondrositlerin hayatta kalmasının önemli bir mekanizmasıdır (Cheng ve ark., 2016). Otofajinin ana süreci, atılan organelleri veya makromolekülleri tecrit eden otofagozomların oluşumunu içermektedir. Otofagozomlar daha sonra lizozomlarla birleşerek otolizozomları oluşturmaktadır. Bu da sonunda içerilen malzemeleri bozmakta ve yeniden kullanılabilecek küçük molekülleri ortama serbest bırakmaktadır (Yu ve ark., 2018). Otofaji belirteçleri, beclin 1 ve hafif zincir 3 beta (LC3B), TME osteoartritinin erken evresinde artmakta, ancak geç evrede önemli ölçüde azalmaktadır (Yang ve ark., 2020). Otofajideki ilk gelişme, kondrositleri çeşitli çevresel değişikliklerden korur. Kıkırdak tahribatıyla birlikte otofajinin inhibisyonu hücre ölümüyle ilişkili bulunmaktadır (Li ve ark., 2016). Bu nedenle otofajinin düzenlenmesi TME osteoartritinin tedavisinde etkili bir mekanizma olabilir.

2.4.1.3. Anjiyogenezin Temporomandibular Eklem Osteoartritin Gelişimindeki Rolü

Çalışmalar anjiyogenezin osteoartrit gelişimini destekleyebileceğini iddia etmektedir (Ashraf ve Walsh, 2008; Bonnet ve Walsh, 2005). Wang ve ark., TME osteoartrit benzeri değişiklikleri olan farelerde osteokondral kavşakta yeni oluşan kan damarlarının sayısının arttığını bildirmişlerdir (Wang ve ark., 2012). Bu yeni kan damarları, inflamatuvar aracılara taşıyabilir ve TME osteoartritinde inflamasyonun sürdürebilir olmasına neden olabilir (Pesesse ve ark., 2011). Yeni kan damarları kıkırdaki istila ettiğinde hem kondrosit hipertrofisini hem de matrikste mineral birikimini teşvik etmektedir (Bonnet ve Walsh, 2005). Daha sonra osteofitler, endokondral osteogenez süreci yoluyla sert doku oluşumunu kolaylaştırmak için eklem yüzeyinde yeni oluşan damarlarla birleşebilmektedir (Bonnet ve Walsh, 2005). Nörojenez, anjiyogenez takip etmektedir. Subkondral kemik ile eklem kıkırdaki arasındaki kan damarları ve sinirlerin

oluşumundaki artış (Şekil2.9), osteoartritin patolojik sürecine aracılık edebilmekte ve osteoartritle ilişkili ağrıya katkıda bulunabilmektedir (Ashraf ve ark., 2011).



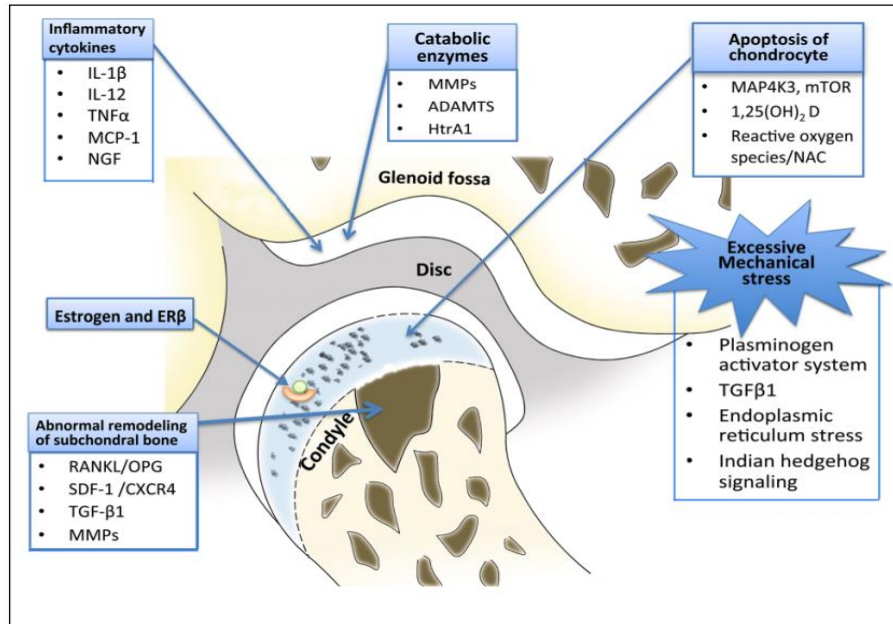
Şekil 2.9. TME osteoartritinde anjiyogenezin moleküler mekanizması (Li ve ark., 2021)

2.4.1.4. Temporomandibular Eklem Osteoartritinde Hipoksi

Temporomandibular eklem mekanik yüklenmesi nedeniyle hipoksi kaynaklı transkripsiyon faktörü-1 aktivasyonu ve ardından vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) aktive olur. VEGF, eklem kıkırdağı kondrositleri tarafından üretilmekte ve hem matriks metalloproteinaz (MMP)-13 hem de doku matriks metalloproteinaz (TIMP)-1 inhibitörlerinin seviyelerini düzenlemektedir. TIMP konsantrasyonunun azaltılması ve MMP ekspresyonunun artırılması, hücre dışı matriks bileşenleri olan kolajen ve proteoglikanların dolaşımında bozulmaya neden olmaktadır. Hücre dışı matriks bileşenlerinin sentezi ve dağılımı arasındaki dengesizlik, eklem kıkırdağının tahribatına yol açabilmektedir (Tanaka ve ark., 2008). Ayrıca hyaluronik asidin bozulması ve serbest radikallerin aktivitesinin artması nedeniyle eklem hidrasyon derecesinde bir azalma görülmektedir. Eklem içindeki basınç kılcal basıncı aşmaya başladığında geçici hipoksi meydana gelmekte ve eklemde dejenerasyonu başlatabilmektedir. Eklemdeki yük azaltıldığında, eklemde dejenerasyonu durdurularak reoksijenasyon ve rejenerasyon

gözlemlenmektedir. Hipoksi ve reperfüzyon döngüleri sırasında serbest radikaller salınmaktadır. Serbest radikaller biyosentezi engellemekte ve hyaluronik asitin bozulmasını artırmaktadır. Bu da sinovyal sıvının viskozitesini azaltmaktadır. Temporomandibular eklem hareketi sırasında artan sürtünme, eklem yapılarında geri dönüşü olmayan hasara, eklem diskinin yapısal bozukluklarına ve dejeneratif değişikliklere yol açmaktadır (Landes ve ark., 2006).

Sinovyal sıvıdaki sitokinler de dejeneratif değişikliklerin ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle tümör nekroz faktörü α (TNF α) ve interleokinler 1 ve 6 (IL-1, IL-6) üzerinde durulmaktadır. Bu sitokinler, osteoklastların farklılaşması ve aktivasyonu yoluyla artan kemik rezorpsiyonuna yol açtıklarından, osteoartrit ve romatoid artrit patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (Tanaka ve ark., 2008) (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. Temporomandibular eklem osteoartriti (TME-OA) patogenezinin şematik görüntüsü (Wang ve ark., 2015)

2.4.2. Temporomandibular Eklem Osteoartritinin Klinik Bulguları

Temporomandibular eklemnin klinik bulguları arasında; ağrı (TME'in lateral ve posterior palpasyonunda gözlenen ağrı, maximum destekli ve desteksiz ağız açma, lateral ve protruziv hareketlerde oluşan ağrı), eklem sesi, krepitasyon ve alt çene hareket kısıtlılığı yer almaktadır. Ağrı, TME'deki dejeneratif değişikliklerin en sık görülen semptomudur. Hilton prensibine göre ağrı eklemi çevreleyen yumuşak dokulardan ve çiğneme kaslarından kaynaklanmaktadır. Hilton prensibi, belirli bir eklemi innerve eden sinir liflerinin aynı zamanda o eklemdeki harekete izin veren kasların ve eklemnin üzerindeki derinin innervasyonundan da sorumlu olduğunu varsayar. Bu nedenle kas spazmı, hasarlı eklemi daha fazla tahribattan korumaktadır (Tanaka ve ark., 2008).

Temporomandibular eklemdeki dejeneratif değişikliklerle eşzamanlı olarak ortaya çıkabilen birkaç semptom daha vardır. Bunlar; mandibulanın vertikal ve lateral düzlemlerdeki hareketleri sırasında eklem ağrısı ve eklemde alınan krepitasyon sesi, normal eklem fonksiyonunun bozulması, eklem instabilitesi ve ankiloz, arka yüz yüksekliğinde azalmaya yol açan kondil osteolizi ve son olarak yüz deformitesidir (Tanaka ve ark., 2008). Bununla birlikte, osteoartritin seyrinin asemptomatik olabildiği de vurgulanmalıdır (Krisjane ve ark., 2012).

2.4.3. Temporomandibular Eklem Osteoartritinin Radyolojik Bulguları

Görüntüleme çalışmalarında temporomandibular eklemlerdeki dejeneratif değişiklikler aşağıdakilerin varlığıyla karakterize edilir: osteofitler (kondillerin yüzeyinde kemik çıkıntıları), psödokistler (subkortikal bölgede lokalize olan osteolitik, iyi tanımlanmış değişiklikler), erozyon (korteks ve subkortikal kemik içindeki yoğunluğun azaldığı alan), skleroz (kortikal plakanın veya kortikal plakanın altındaki kemik dokusunun artan yoğunluğu) ve dışbükey kondil başının düzleşmesi (Kiliç ve ark., 2015; Mani ve Sivasubramanian, 2016).

Koni ışıklı bilgisayarlı tomografi (KIBT), eklem yüzeylerinin şeklinin, kondil başının ve eklem boşluğunun genişliğinin değerlendirilmesi de dahil olmak üzere temporomandibular eklem kemik yapılarının tanısına yöneliktir (Larheim ve ark., 2015; Schnabl ve ark., 2018). Eklem diski, çok şiddetli dejeneratif değişiklikler sırasında kalsifiye olmadığı sürece, KIBT incelemesinde görülmez (Jibiki ve ark., 1999). Eklem diskinin temporomandibular eklemdeki konumu, kondil başının eklem fossasındaki konumuna göre yalnızca dolaylı olarak değerlendirilebilir.

Osteoartritlik değişiklikler sıklıkla KIBT görüntülerinde değerlendirilmektedir (Ottersen ve ark., 2019). Kılıç ve ark. (Kiliç ve ark., 2015) yaptığı bir çalışmada KIBT de görülen kemik değişikliklerinin prevalansını değerlendirmiş ve en sık görülen kondiler kemik değişiklikleri erozyon (110 eklem, %94,0), onu takiben kondil başında düzleşme (108 eklem, %92,3), osteofitler (93 eklem, %79,5), hipoplazi (22 eklem, %18,8), skleroz (14 eklem, %18,8) ve subkondral kist (dört eklem, %3,4) olduğunu bildirmişlerdir. Ancak aynı çalışmada yazar kemik değişiklikleri ile temporomandibular eklem osteoartritin klinik belirti ve semptomları arasındaki korelasyonu zayıf olarak değerlendirmiştir. Ayrıca Al-Ekrish ve ark. (2015), temporomandibular eklem bozukluğu olan ve olmayan gruplar arasında temporomandibular eklem osteoartritlik değişikliklerinin prevalansında anlamlı bir farklılık bulunamadığını bildirmişlerdir. Kısaca KIBT'in TME-OA tanısı için altın standart olduğu ama sadece radyolojik görüntünün tanı için yeterli olmadığı ve klinik bulgularla beraber değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

MRG şu anda temporomandibular eklem diskinin morfolojisi ve pozisyonunun tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir (Tamimi ve ark., 2019; Ottria ve ark., 2018). Temporomandibular eklemde erken dejeneratif değişiklikleri arasında eklem diskinin şeklinin bikonvekssten yuvarlak ve hatta bikonkav şekle doğru değişmesi de

vardır ve bu durum ancak MRG ile teşhis edilebilmektedir. Daha ileri aşamada sıvı kaybından dolayı disk küçülür ve perfore olur ki bu da geç dejeneratif değişiklikler arasında yer almaktadır (Derwich ve ark., 2020).

Temporomandibular eklem bozukluklarının MRG ile doğru tanısı için birçok kılavuz vardır. Wilkes (Wilkes, 1989), klinik semptomları MR görüntülerindeki temporomandibular eklem iç bozukluklarının radyolojik bulgularıyla karşılaştıran beş aşamalı bir sınıflandırma sunmuştur. Bunun dışında Kellenberger ve ark. da (Kellenberger ve ark., 2018) TME'deki inflamasyonu ve kemik deformitesini MRG ile değerlendirmek için progresif bir skora sistemi tanımlamışlardır (Tablo 2.1). Ayrıca Yang ve ark. MR görüntülerinde kemik değişikliği, eklem efüzyonu ve Wilkes sınıflandırmasına ilişkin farklı derecelendirme yöntemleri arasındaki korelasyonları değerlendirmişler ve osseöz değişim skoru ile Wilkes sınıflaması arasında anlamlı bir korelasyon olmasına rağmen Wilkes sınıflaması ile eklem efüzyon skoru arasında anlamlı bir korelasyon bulamadıklarını raporlamışlardır (Yang ve ark., 2019).

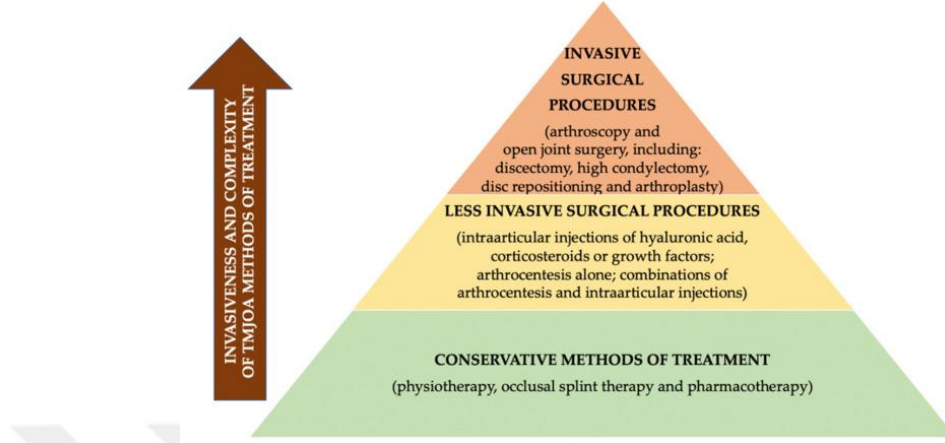
Tablo 2.1. Temporomandibular eklemin inflamasyonunu ve kemik deformitesini MRG ile değerlendirmek için progresif skorlama sistemi.(Kellenberger ve ark., 2018)

SEVİYYE	ENFLAMASYON	KEMİK DEFORMİTESİ
0	Enflamasyon yok: Herhangi bir oyukta eklem sıvısı yok veya az miktarda sıvı, maksimum 1 mm genişliğinde. Hiçbir artış olmaması veya artışın fizyolojik eklem sıvısı ile sınırlı olması.	Yaşa göre temporal kemik ve mandibular kondilin normal şekli: S şeklinde artiküler eminens/glenoid fossa. Yuvarlak kondil (genç hasta). Daha az yuvarlak, daha köşeli görünen kondil (yaşlı hasta). Pürüzsüz subkondral kemik konturu.
1	Hafif inflamasyon: Eklemdeki artış, fizyolojik eklem sıvısının sınırlarını aşar, ancak tüm eklem bölgesini kapsamaz ve/veya kemik iliği ödemi bulunmaz.	Mandibular kondil ve/veya temporal kemikte hafif düzleşme.
2	Orta derecede inflamasyon: Eklem artışı tüm eklem bölgesini içerir veya artan eklem efüzyonu vardır.	Mandibular kondil ve/veya temporal kemikte orta derecede düzleşme.
3	Şiddetli inflamasyon: Eklem aralığında artışı veya efüzyona ek olarak tespit edilebilir sinovyal kalınlaşma.	Mandibular kondilde yükseklik kaybıyla birlikte şiddetli düzleşme ve/veya şakak kemiğinin tamamen düzleşmesi ve/veya küçük erozyonlar/düzensizliklerin varlığı.
4	Pannus ile doldurulan ve genişlemiş eklem alanı.	Temporomandibular eklemin büyük erozyonlar, mandibular kondilin destrüksiyonu, eklem içi ossifikasyon veya mandibular kondil veya temporal kemik üzerinde kemik birikmesi nedeniyle "tahribi".

2.4.4. Temporomandibular Eklem Osteoartritinin Tedavi Yöntemleri

Temporomandibular eklem osteoartritinin tedavisinin amaçları arasında ağrının giderilmesi veya ağrının azaltılması, normal mandibular hareketlerin yeniden sağlanması ve hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilmesi yer almaktadır. Tedavinin karmaşıklığına göre üç ana kategoriden birine ayrılabilen TME osteoartriti tedavisinin çeşitli yöntemleri vardır: konservatif tedavi (hasta eğitimi, analjezikler, splint tedavisi, fizyoterapi), minimal invaziv cerrahi prosedürler (eklem içi enjeksiyonlar, artrosentez,

artroskopi) ve cerrahi prosedürler (artroskopik prosedürler ve açık eklem cerrahileri) (Şekil 2.11).



Şekil 2.11 Temporomandibular eklem osteoartritinin tedavi yöntemleri (Derwich ve ark., 2021)

2.4.4.1. Konservatif tedavi yöntemleri

Temporomandibular eklem osteoartritinin konservatif tedavisi çene hareketlerinin kısıtlanması, analjezikler, splint tedavisi ve fizyoterapiden oluşmaktadır (Al-Moraissi ve ark., 2020; Machon ve ark., 2011)

Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar (NSAID'ler), osteoartrit tedavisinde kullanılan birinci basamak ilaçlardır. NSAID'ler siklooksijenazı inhibe eder ve dolayısıyla inflamasyonun önemli araçları olan prostaglandinlerin biyosentezini inhibe etmektedir (Mejersjö ve Wenneberg, 2008; Pereira-Leite ve ark., 2013). Diklofenak, hem antienflamatuar hem de analjezik özellikler sunan örnek bir NSAID'dir (Mejersjö ve Wenneberg, 2008).

Stabilizasyon splintleri temporomandibular eklemi aşırı yüklenmeye karşı koruyarak kas gerginliğini azaltmaktadır (Ok ve ark., 2016). Stabilizasyon splintleri aynı zamanda ortodontik tedavi öncesinde ve protez öncesi teşhis sürecinde de önemli bir rol oynamaktadır. Bu klinisyenlerin gerçek mandibular pozisyonu belirlemesine ve dolayısıyla uygun, kişiselleştirilmiş bir tedavi planı hazırlamasına olanak

tanımlanmaktadır. Stabilizasyon splintleri klinisyenlerin temporomandibular eklem bölgesindeki şikayetlerin kaynağını ayırt etmelerine yardımcı olur. Bu şikayetler tıkanmaya bağlı ise hastalar splint tedavisi sırasında hafifleme hissedebilmektedir (Ikeda, 2014).

Mejersjö ve ark. (Mejersjö ve Wenneberg, 2008) temporomandibular eklem osteoartriti olan yirmi yedi kadın ve iki erkek hastada diklofenak sodyum ve oklüzal splint tedavisinin etkinliğini karşılaştırmışlardır. Radyografik olarak semptomatik TME'lerde yapısal değişiklikler %82 oranında, kontralateral semptomsuz TME'de ise %36 oranında değişiklik saptanmıştır. Klinik şikayetleri değerlendirdiğinde ise her iki tedavi de bir yıllık takip periyodunda iyileşmeler gösterirken, diklofenak grubunda daha hızlı bir klinik iyileşme sağlandığı bildirilmiştir. Bazı tedavi stratejileri TME'deki kas kaynaklı aşırı yüklenmeyi azaltmayı amaçlamaktadır. Yapılan retrospektif bir klinik çalışmada, stabilizasyon splintinin TME-OA'lı hastalarda uygun kondiler kemik rejenerasyonunu sağlamada etkili olduğunu bildirmektedir (Ok ve ark., 2014). Tek eklem semptomları olan TME-OA'lı 80 hasta üzerinde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, splint kullanımıyla birlikte artrosentezin hastalarda var olan klinik semptomların iyileştirebildiği bildirilmiştir (Machon ve ark., 2011). TME-OA tedavisi önceden var olan risk faktörlerini ortadan kaldırmaya yönelik olmalıdır. Şiddetli brüksizmi olan TME-OA hastalarında stabilizasyon splintinin kullanılması daha uygun olabilir (Derwich ve ark., 2020).

Fizyoterapi temporomandibular eklem bozukluğu (TMD) semptomlarını iyileştirmeyi, fonksiyonel işlevi artırmayı ve hastaların iyileştirilen klinik semptomlarını sürdürme yöntemleri konusunda eğitmeyi amaçlamaktadır. Bu amaçla birkaç fizik tedavi yöntemi tanımlanmaktadır: yüzeysel ısı veya soğuk, ultrason (derin ısı), fonoforez (ultrason kullanılarak ilaç verilmesi), elektriksel stimülasyon, mikro akımlı elektriksel

sinir stimölasyonu, trans-kutanöz elektriksel sinir stimölasyonu, iyonoferez (elektriksel dalgaya dayalı), düşük seviyeli lazer tedavisi, yumuşak doku mobilizasyonu, pasif ve yardımcı kas germe, dirençli egzersizler ve postüral eğitim bunlara örnek verilebilir (Wright ve Klasser, 2019).

2.4.4.2. Minimal İnvaziv Cerrahi Prosedürler

Bu tedavi yöntemi artrosentez ve farklı eklem içi ajan uygulamalarını içermektedir. Artrosentez, çoğunlukla lokal anestezi altında yapılan minimal invaziv bir cerrahi işlemdir. Çift iğneli ve tek iğneli olmak üzere literatürde iki teknik tarif edilmektedir. Çift iğne tekniği ile uygulanan artrosentez, bir çift iğnenin üst eklem boşluğuna yerleştirilmesi ve ardından fizyolojik salin veya ringer solüsyonu kullanılarak lavaj yapılmasıyla gerçekleşir. Bir iğne, çözeltilinin eklem içine verilmesini sağlamak için kullanılırken, diğeri ekleme verilen sıvının boşaltılması için kullanılır. Üst eklem boşluğuna en iyi erişim, tragusun yaklaşık 10 mm ventralinde, tragus ile göz köşesi arasında hayali bir çizgiyi birleştiren bir cilt noktasından sağlanır (Holmlund çizgisi). Bu konum, glenoid fossanın maksimum çukurluğuna karşılık gelir. Hasta ağzını açıkken, iğne yukarı, öne ve içeri doğru yönlendirilir; iğnenin ucu artiküler eminensin arka duvarı ile temas ettikten sonra yaklaşık 2 cm derinliğe kadar sokulur. İlk iğne, içinde 2 mL fizyolojik salin veya ringerli laktat solüsyonu bulunan bir şırınga ile birlikte sokulduğunda, uygulama nazik bir basınçla gerçekleştirilir. Ardından yaklaşık olarak aynı miktarda sıvı geri çekilirse, üst eklem boşluğundaki iğne konumunun doğru olduğunu gösterir. Uygulama sırasında, alt çenenin çapraz yönde hareketi bazen fark edilebilir. İkinci iğne, birinci iğnenin 10 mm önünde, tragus ile göz köşesi arasındaki çizginin 2 mm altından eklem boşluğuna yerleştirilir. Her iki iğnenin de yerleştirilmesinin ardından, belirtilen solüsyonla bir şırınga birinci iğneye takılır ve eklem boşluğunun lavajı gerçekleştirilir. Aynı zamanda, ikinci iğne dış akış portu olarak görev yapar ve eklem lavaj malzemesinin boşaltılmasına

izin verir (Guarda-Nardini ve ark., 2008). Çeşitli yayınlanmış çalışmalarda belirtilen lavaj sıvısı hacmi 50 ile 500 mL arasında değişmektedir ancak Kaneyama ve ark. enflamasyon mediatörlerinin uzaklaştırılması için ideal lavaj sıvısı hacminin 300 ml olması gerektiğini bildirmektedir (Kaneyama ve ark., 2004). Ayrıca artiküler diskin dokusunun ringerli laktat solüsyonunu izotonik solüsyonundan daha iyi tolere ettiği literatürde belirtilmektedir (Shinjo ve ark., 2002).

Tek iğne tekniği ile yapılan artrosentez uygulamasında, eklem boşluğunu genişletmek amacıyla hasta ağzı açık pozisyondayken basınç altında tek iğne ile sıvı enjeksiyonu sağlanır. İğnenin pozisyonu çift iğneli teknikteki ilk iğne ile aynıdır. Ancak lavajın sağlanması için ikinci bir iğne olmadığından enjeksiyon sonrasında hastanın ağzını kapatması istenir ve aynı enjeksiyon iğnesi ile sıvı tahliye edilir. Bu işlem 10 tekrara kadar (toplam yaklaşık 40 ml miktar için) gerçekleştirilmelidir (Guarda-Nardini ve ark., 2008).

Nagori ve ark (Nagori ve ark., 2018) tarafından yapılan sistemik derlemede TMB'li hastaların tedavisinde tek iğne tekniği ile standart çift iğne tekniği arasında ağrı yoğunluğunda azalma ve maksimum ağzı açıklığında iyileşme açısından hiçbir fark olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca TME osteoartriti olan hastalara yönelik yapılan çalışmalardaki bulgular, tek bir müdahaleden ziyade birden fazla seansın daha faydalı olduğunu (Guarda-Nardini ve ark., 2015) ve başlangıçtaki eklem efüzyonunun varlığına bağlı olarak tedavi başarısında herhangi bir farklılık olmadığını (Guarda-Nardini ve ark., 2014) göstermektedir.

Artrosentez kortikosteroidler (deksametazon, prednizolon, betametazon, triamnisolon), morfin, trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF), tramadol, trombosit açısından zengin plazma (PRP), hyaluronik asit gibi ajanlarla desteklenebilir (Liu ve ark., 2020). Bouloux ve ark. (Bouloux ve ark., 2017) TME ağrısı olan hasta üzerinde

artrosentez sonrası hyaluronik asit, kortikosteroid ve plasebo olarak ringer laktat enjeksiyonlarının etkinliğini kısa dönem (3 ay) değerlendirmiş ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadığını bildirmiştir. Araştırmacılar, tek başına artrosentez uygulamasının, TME ağrısını azaltmada HA veya KS ile yapılan artrosentez kadar etkili olduğunu bildirmişlerdir. Yine benzer sonuçlar Bergstrand ve ark. tarafından (Bergstrand ve ark., 2019) yapılan başka bir çalışmada da sunulmuştur. Araştırmacılar TME-OA'lı 37 hastada artrosentez ve sonrasında verilen HA enjeksiyonlarının klinik etkinliğini sadece artrosentez yapılan kontrol grubu hastalarıyla 4 yıllık takip periyodunda karşılaştırmalı olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmada her iki grupta da ağrı şikayetinde azalma ve çene fonksiyonlarında iyileşme gözlemlerken, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Araştırmacılar, artrosentez sonrasında kullanılan ilaç tipinin nihai sonuç üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını iddia etmektedirler. Kılıç ve ark. (Kılıç ve ark., 2015) TME OA'lı 30 hastanın 47 eklemi üzerinde yürüttükleri bir başka çalışmada artrosentez uygulamasını takiben eklem içi PRP uygulanan grup ile sadece artrosentez (kontrol grubu) yapılan gruptaki klinik ve radyolojik değişimleri 1 yıllık takip periyodunda değerlendirmişlerdir. Eklem sesi ve genel ağrı şikâyetlerinin her iki grupta da istatistiksel olarak azaldığını, çiğneme etkinliği, ağrısız interinsizal açıklık ve lateral hareket miktarlarının ise sadece çalışma grubunda istatistiksel olarak arttığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında çalışma grubunda yalnızca çiğneme etkinliğinde istatistiksel olarak daha fazla oranda iyileşmeler gözlemlenmiştir. KIBT değerlendirmelerine göre, dejeneratif değişikliklerdeki iyileşme oranları çalışma ve kontrol gruplarında sırasıyla %87,5 ve %46,6 oranında görüldüğünü bildirmiştir. Sonuç olarak araştırmacılar, artrosentez+PRP enjeksiyonlarının TME-OA tedavisinde tek başına artrosenteze göre daha üstün, güvenli ve umut verici bir yöntem olduğunu savunmuştur. Sipahi ve ark. yaptıkları bir çalışmada (Sipahi ve ark., 2015), 30

ağrılı TME hastalarında ringer laktat ile yapılan artrosentez uygulaması sonrasında eklem içi morfin veya tramadol enjekte edilmesinin ağrı üzerindeki etkinliğini 6 aylık takip periyodunda değerlendirmiş, artrosentez sonrası eklem içi enjeksiyonla verilen morfinin, tek başına uygulanan artrosentezle karşılaştırıldığında ağrının giderilmesinde önemli ve kalıcı bir iyileşme sağladığını bildirmiştir. Tramadol uygulanan hastalarda da benzer ancak daha kısa süreli etki görüldüğünü bildirmişlerdir.

Artrosentez uygulamasında başarıyı etkileyen bir diğer faktör de uygulama seans sayısının olduğu görülmektedir. Manfredini ve ark. yaptıkları bir çalışmada (Manfredini ve ark., 2012) TME-OA'lı 72 hastada 6 farklı tedavi protokolünün etkinliğini değerlendirmiştir. Gruplar: tek seans iki iğneli artrosentez (A), tek seans iki iğneli artrosentez+kortikosteroid (B), tek seans iki iğneli artrosentez+düşük moleküler ağırlıklı hyaluronik asit (HA) (C), tek seans iki iğneli artrosentez+yüksek moleküler ağırlıklı HA (D), 5 haftalık iki iğne artrosentezleri+ düşük moleküler ağırlıklı HA (E) ve 5 haftalık tek iğne artrosentezleri+düşük moleküler ağırlıklı HA (F) olarak belirlenmiş ve sonuçlar 3 aylık takip periyodunda klinik semptomlar esasında değerlendirilmiştir. Beş seans iki iğneli artrosentez+düşük moleküler ağırlıklı HA uygulanan protokolün, neredeyse tüm sonuç değişkenlerinde en yüksek iyileşme skorlarının elde edilmesini sağladığı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir.

Cerrahi prosedürler içerisinde TME rekonstrüksiyonu amacıyla kostokondral greftleme, revaskülarize doku transferi, distraksiyon osteogenezisi ve alloplastik temporomandibular eklem replasmanı (APTMJR) gibi yöntemler yer almaktadır (Imola ve Liddell, 2016). İlerlemiş osteoartrit veya TME artrozu da dahil olmak üzere en şiddetli vakalar, total TME replasmanı ile tedavi edilebilmektedir (Yoda ve ark., 2020).

2.5. Eklem İçi Ajan Enjeksiyonları

Temporomandibular eklem içine uygulanabilecek çeşitli maddeler vardır. Bunlara hyaluronat, kortikosteroidler (deksametazon, prednizolon, triamnisolon), trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF), tramadol, morfin, trombosit açısından zengin plazma (PRP) rnek olarak gösterilebilir (Liu ve ark., 2020).

Hyaluronik asit (HA); tekrarlanan glukuronik asit ve N-asetilglukozamin birimlerinden oluşan hidrofilik bir glikozaminoglikan polisakkarittir. Hyaluronik asit, bağ dokusunun hücre dışı matrisinde bulunmaktadır ve TME sinovyal sıvısının makromoleküler bir bileşenidir. Aynı zamanda HA eklem stabilizasyonunda ve eklem yüzeylerinin beslenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bütün bunların dışında hem sinoviyal sıvının elastikiyetine hem de viskozitesine katkıda bulunarak mekanik travmalara karşı koruma sağlamaktadır (Alpaslan ve Alpaslan, 2001). Osteoartritli bireylerde hyaluronik asitin hem konsantrasyonunda hem de moleküler ağırlığında azalma görülmektedir. Hyaluronik asit daha seyreltilmiş ve fragmanlara ayrılmış şekilde bulunmaktadır. Ayrıca sinoviyositler daha düşük moleküler ağırlığa sahip hyaluronik asit ürettiği de bilinmektedir (Ferreira ve ark., 2018).

Eksojen HA enjeksiyonunun TME'ye doğrudan uygulanmasının hem antienflamatuar hem de analjezik etkilere sahip olabileceği öne sürülmektedir (Bjrnland ve ark., 2007). HA uygulamasının, eklem kıkırdak/fibrokartilajında doku onarımına yol açacak bir dizi biyokimyasal olayı aktive edebildiği, bu da sinovyal hücreler tarafından endojen HA sentezini normalleştirebildiği ve eklem sürtünme katsayısını azaltabildiği bildirilmektedir (Altman ve ark., 2015). Sağladığı bu özellikleri ile kısa yarılanma ömrüne sahip olmasına rağmen uzun dönem etkinliklerini devam ettirebildiği ve yıllarca osteoartrit tedavisinde tercih edilen önemli tedavi yöntemlerinden biri olduğunu göstermektedir.

Eksojen HA'nın moleküler ağırlığının (MW) onun biyolojik aktivitesinde belirleyici bir faktör olduğu unutulmamalıdır (Ghosh ve Guidolin 2002; Oliveira ve ark., 2018). Iturriaga ve ark. yaptıkları bir çalışmada, hyalüronik asidi, düşük moleküler ağırlıklı HA (LMW-HA) 500-1000 kDa, orta moleküler ağırlıklı (MMW-HA) 1200-4500 kDa ve yüksek moleküler ağırlıklı (HMW-HA) 6000-7000 kDa olarak moleküler ağırlıklarına göre üç farklı kategoriye ayırmışlardır (Iturriaga ve ark., 2021). Eksojen HA preparatları için ideal moleküler ağırlık aralığının, endojen HA'yı taklit etmek için $0,5$ ile $4,0 \times 10^6$ Da arasında olması gerektiği öne sürülmüştür. Bu, HA'nın endositik bir yol yoluyla hücrelere erişimini ve spesifik hücre içi proteinlerle etkileşimini kolaylaştırmaktadır (Tammi ve ark., 2001).

Farklı moleküler ağırlığa sahip HA enjeksiyonlarının etkinliklerinin vakaya göre farklılık gösterebildiği ve farklı çalışmalarda sonuçların da farklılık arz edebildiği görülmektedir. Bu bağlamda, Guarda-Nardini ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, TME-OA hastalarında düşük moleküler ağırlıklı (LMW-HA) ve orta moleküler ağırlıklı (MMW-HA) HA'nın etkinlikleri karşılaştırılmış ve TME'deki osteoartrit semptomlarının iyileşmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Guarda-Nardini ve ark., 2012). $1,5$ ila $2,5 \times 10^6$ Da aralığında orta moleküler ağırlıklı HA'nın (MMW-HA) eklem içi infiltrasyonunun temporomandibular bozuklukların belirti ve semptomlarını iyileştirdiği (Bertolami ve ark., 1993) ve histolojik düzeyde MMW-HA'nın $2,3$ ile 10^6 Da arasında olduğu bildirilmiştir. Ek olarak, $1,5$ ila $2,5 \times 10^6$ Da arasındaki MMW-HA, kırıldak matrisinin matriks metalloproteinazlar tarafından parçalanmasında rol oynayan enzimlerin ve reseptörlerin aktivitesini önemli ölçüde azalttığı da bilinmektedir (Tang ve ark., 2010). Yapılan başka bir çalışmada ise farklı moleküler ağırlıklı hyalüronik asitlerden sadece yüksek moleküler ağırlıklı olan tipinin anti-enflamatuar etki gösterdiği bildirilmiştir (Campo ve ark., 2011). Öte yandan,

daha yüksek molekül ağırlığına sahip eksojen HA tedavisinin, OA ile ilişkili ağrıyı hafifletmede, daha düşük molekül ağırlığına sahip tedavilere göre daha etkili olduğu rapor edilmiştir (Santilli ve ark., 2016).

Ekzojen HA'nın viskozitesinin TME osteoartritinin tedavisi üzerindeki terapötik etkisi henüz kesin olarak belirlenmemiştir. Rebenda'nın (Rebenda ve ark., 2020) gibi bazı çalışmalar, daha yüksek viskoziteye sahip yüksek moleküler ağırlıklı (HMW) HA'nın, LMW-HA'ya göre viskozite takviyesi ve lubrikasyon açısından daha fazla faydaya sahip olabileceğini öne sürerken, Bonnevie ve ark. (2019) ve Machado ve ark. (2017) tarafından yapılan başka bir çalışmada, HA viskoz takviyesinin viskozitesinin mutlaka klinik etkinliği ile ilişkili olmadığı yönündedir. Ayrıca, eklem içindeki sınırlı moleküler hareketlilik ve endojen hyalüronik asit ve eklem onarımının destekleyici moleküllerinin üretiminde azalmış viskoindüktif etki gibi HMW-HA ile ilişkili olası dezavantajlar da gösterilmiştir (Coleman ve ark., 2000; Iturriaga ve ark., 2021; Scott ve ark., 2000). Genel olarak ekzojen HA'da daha yüksek viskozite elde etmek için molekül ağırlığı arttırılır. Bununla birlikte, TME'de, HMW-HA'nın eklem içi infiltrasyonunun, yukarıda tartışılan nedenlerden dolayı, orta ve düşük MW HA ile karşılaştırıldığında, eklem fibrokartilajında daha düşük bir onarım kapasitesi sunacağı görülmektedir. Her ne kadar HA'nın moleküler ağırlığının TME tedavilerinde başarıyla ilişkisi ispatlanmasa ve literatürde farklı görüşler mevcut olsa da MMW-HA kullanımı, viskozite ve MW arasında denge sağlayacağı için klinisyenler açısından iyi bir alternatif olabileceği güncel çalışmalarda bildirilmektedir (Wen ve ark., 2023).

Tang ve arkadaşlarının (Tang ve ark., 2010) 2010 yılında yürüttükleri bir çalışmada eklem içi HA enjeksiyonlarının sinoviyal sıvıdaki plazminojen aktivatör sistemi ve ağrı üzerine etkinliğini değerlendirmişlerdir. Çalışmaya TME-OA tanısı alan 40 hasta ve 20 sağlıklı kontrol birey çalışmaya dahil edilmiştir. İşlem öncesinde ve

sonrasında OA grubunda ve sağlıklı grupta sinoviyal eklem sıvısı toplanmış ve OA hastaları rastgele 2 gruba ayrılmıştır. Bir gruba haftalık aralıklarla üst eklem aralığına 5 enjeksiyon HA, diğerine ise 5 enjeksiyon fizyolojik salin solüsyonu uygulanmıştır. Yalnızca HA enjeksiyonlarıyla tedavi edilen hastaların TME bölgesinde anlamlı ağrı azalması ve sinoviyal sıvıda plazminojen aktivatör sistem enzimlerinde anlamlı düşüş olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışma, artrosentez yapılmayan ve bu nedenle inflamatuvar mediyatörlerin eklemden dışarı atılmadığı durumlarda, TME-OA tedavisinde HA'nın ağrının azaltılmasında etkili olabileceğini göstermektedir.

Gorrela ve ark. (Gorrela ve ark., 2017) temporomandibular bozukluğu olan hastalarda artrosentez + HA uygulamasını sadece artrosentezle karşılaştırmışlardır. Çalışmaya yaşları 20-65 arasında değişen 34 erkek ve 28 kadından oluşan toplam 62 TME dahil edilmiştir. Hastalar rastgele 2 gruba ayrılıp bir gruba artrosentez+eklem içi sodyum hyalüronat enjeksiyonu uygulanmış, diğer gruba ise sadece artrosentez uygulanmıştır. Hastaların klinik değerlendirmesi işlem öncesinde, işlemden hemen sonra, 1. hafta ve 1., 3. ve 6. aylarda yapılmıştır. 6. Aylık klinik takip periyodunda her iki grupta da ağrı şikayetinin anlamlı düzeyde azaldığı, Artrosentez ile birlikte uygulanan sodyum hyalüronat enjeksiyonunun, sadece artrosentez uygulamasına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı klinik iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir. Maksimum ağız açıklık ve lateral hareket miktarlarının gruplar arasında fark olmaksızın takip periyodunda arttığı bildirilmiştir.

Bu sonuçların aksine Bergstrand ve ark. (Bergstrand ve ark., 2019) yaptıkları bir çalışmada, TME-OA'li 37 hastada artrosentez ve sonrasında verilen HA enjeksiyonlarının klinik etkinliğini sadece artrosentez yapılan kontrol grubu hastalarıyla 4 yıllık takip periyodunda karşılaştırmalı olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmada her iki grupta da ağrı şikayetinde azalma ve çene fonksiyonlarında iyileşme gözlemlerken,

gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Araştırmacılar, artrosentez sonrasında kullanılan ilaç tipinin nihai sonuç üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını iddia etmektedirler.

Bilici ve ark. (Bilici ve ark., 2018) yaptıkları bir çalışmada, TME artrosentezi yapılan ve akabinde HA enjeksiyonu uygulanan hastalarda ağrı düzeylerinde önemli bir azalma olduğunu bildirmişlerdir.

Literatür incelendiğinde farklı seanslarda uygulanan eklem içi HA enjeksiyonlarının etkinliklerinin bazı çalışmalarda değerlendirildiği görülmektedir (Guarda-Nardini ve ark., 2015; Vial ve ark., 2021) ve tedavi seanslarının sayısı önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. Bazı çalışmalarda tek (Alpaslan ve Alpaslan, 2001; Bouloux ve ark., 2017a; Bouloux ve ark., 2017b), diğerleri iki (Sharma ve ark., 2013), üç (Hegab ve ark., 2015) ve hatta beş (Guarda-Nardini ve ark., 2015; Manfredini ve ark., 2012) seans HA enjeksiyonu kullanıldığı görülmektedir. Guarda-Nardini ve ark. (2015) yaptıkları her grupta 10 dejeneratif eklem bozukluğu olan hastanın katıldığı bir çalışmada, TME artrosentezine ilave olarak farklı doz ve seansları içeren eklem içi HA enjeksiyonlarından oluşan üç farklı tedavi protokolünün klinik etkinliğini karşılaştırmalı olarak değerlendirmişlerdir. Artrosentez sonrası bir gruba tek seans yüksek moleküler ağırlıklı HA, bir gruba tek seans orta moleküler ağırlıklı HA ve diğer gruba ise beş seans orta moleküler ağırlıklı HA ile tedavi uygulanmıştır. Çalışmada artrosentez sonrası 5 seans olarak uygulanan HA uygulanan grupta anlamlı olarak daha düşük olan ağrı seviyeleri kaydedilmiş, fakat 6 aylık takip periyodunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Kortikosteroidler (KS); inflamasyonu ve ağrıyı baskılayan steroid hormonlardır. Lokal veya sistemik olarak uygulanabilmektedirler. Fosfolipaz A2'yi

inhibe ederek prostaglandinler de dahil olmak üzere eikozanoid sentezinin azalmasına neden olmaktadır (Goppelt-Strube ve ark., 1989).

Kortikosteroidlerin eklem içi enjeksiyonları, eklem içindeki ağrıyı hızlıca azaltmakta ve eklem çevresindeki efüzyonları gidermektedir ancak ağrının azalması hızlı bir şekilde sağlanabilse de bu etkinliğin uzun süreli devam etmediği bildirilmektedir (Kapugi ve Cunningham, 2019). KS'nin eklem kıkırdağı üzerinde kıkırdak matris metabolizmasını değiştirdikleri (Céleste ve ark., 2005) ve eklem kıkırdağının mekanik özelliklerinde de değişiklikler oluşturduğu bilinmektedir (Murray ve ark., 1998).

Huddleston Slater ve ark. yaptıkları bir çalışmada, TME artraljisi olan 28 hastada artrosentezi takiben tek doz uygulanan 1 cc izotonik salin enjeksiyonu ile artrosentez sonrası uygulanan tek doz 1cc KS (deksametazon) enjeksiyonunun etkinliklerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmişlerdir. Gruplar arasında ağrı şikâyetleri, maksimum interinsizal açıklık miktarları ve fonksiyonel iyileşme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (Huddleston Slater ve ark., 2012).

Cömert Kılıç ve ark. (Kiliç, 2016), 24 TME-OA'lı hastanın 32 eklemünde 12 aylık takip periyodunda artrosentez ile artrosentez sonrası KS enjeksiyonunun klinik etkinliklerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmişlerdir. Her iki tedavi yönteminde ağrı ve eklem sesinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme görülmüştür. Ağrısız interinsizal açıklık miktarında artrosentez+KS enjeksiyonu alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür.

Bouloux ve ark. (Bouloux ve ark., 2017a; Bouloux ve ark., 2017b), tek başına artrosentez, hyalüronik asit+artrosentez ve kortikosteroid+artrosentez uygulamalarının klinik etkinliklerini değerlendirmişlerdir. 51 TME artraljili hastanın katıldığı çalışmada 1 ve 3. ay takip periyotlarında TME ağrısının azaltılmasında, çene fonksiyonu ve MIO miktarlarının iyileştirilmesinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar

görülmedi. Her 3 grupta iyileşmeler gözükse de tek başına artrosentez uygulamasının artrosenteze ek yapılan KS ve HA kadar başarılı olduğu bildirilmiştir

Isacsson ve ark. (Isacsson ve ark., 2019), 54 TME artraljili hastada tek doz uygulanan eklem içi metilprednizolon enjeksiyonunun ve sodyum klorür enjeksiyonunun etkinliğini 4 haftalık takip periyodunda karşılaştırmışlardır. Her iki grupta gruplar arası fark görülmezsizin ağrının belirgin şekilde azaldığı ve çene fonksiyonunda belirgin bir iyileşme olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, KS ile tedavi edilen hastalarda, sodyum klorür ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında tedaviye bağlı yan etkiler daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca metilprednizolon enjeksiyonunun, müdahaleden sonraki ilk birkaç gün içinde ağrının artmasına neden olduğu bildirilmiştir.

Eklem içi kortikosteroid uygulamalarını HA ve plasebo grubuna göre değerlendiren Yan Liu ve ark. tarafından yapılan bir meta analiz çalışmasında, artrosentez sonrası kortikosteroid enjeksiyonlarının, VAS skalası ile değerlendirilen ağrı şikayetlerinin azaltılmasında plaseboya göre daha üstün olduğu, ancak maksimum ağız açıklığının arttırılmasında yetersiz olduğu bildirilmiştir. Artrosentez olmadan kortikosteroid ve hiyalüronat enjeksiyonları ağrıyı azaltsa ve maksimum ağız açıklığını iyileştirse de, kortikosteroid grubunda başarı oranının kısa vadede anlamlı derecede daha düşük olduğu bildirilmiştir (Liu ve ark., 2018).

HA ve glukokortikoidin ağrıyı hafifletme etkileri neredeyse aynı gibi görünse de, glukokortikoidlerin tekrarlayan eklem içi enjeksiyonu eklemde dejeneratif değişikliklere yol açabilir; bu durum, HA kullanımı sırasında görülmeyen bir durumdur (Heir, 2018). Kortikosteroid uygulamalarının, kondrotoksisiteye yol açabildiği de bilinmektedir (Dragoo ve ark., 2012). Artiküler kıkırdak tahribatı riski nedeniyle KS eklem içi enjeksiyonlarının yılda dört defadan fazla tekrarlanmaması gerektiği de belirtilmektedir (Derwich ve ark., 2021). Son dönem sistemik bir incelemede, kortikosteroidin

hyaluronata kıyasla ağrıyı hafifletme ve maksimum ağız açıklığını arttırmada önemli bir fark göstermediğini, KS'lerin eklem içi uygulamasının kondrotoksik etkiden dolayı tartışmalı olduğunu belirtmiştir (Derwich ve ark., 2020).

Trombositten zengin plazma (PRP); kanın yüksek oranlı santrifüj edilmesi ile 3-8 kat daha fazla konsantre trombositin elde edildiği otolog kan ürünüdür (Marx, 2004). PDGF, TGF, VEGF, EGF gibi birçok büyüme faktörünü ve fibrin, fibronektin gibi kan proteinlerini içermektedir. PRP'nin kondrojenik farklılaşma özelliklerini, matrix üretimini, hücre proliferasyonu, migrasyon ve farklılaşmasını ve doku remodelingini sağladığı birçok çalışmada gösterilmiştir (Gaissmaier ve ark., 2005).

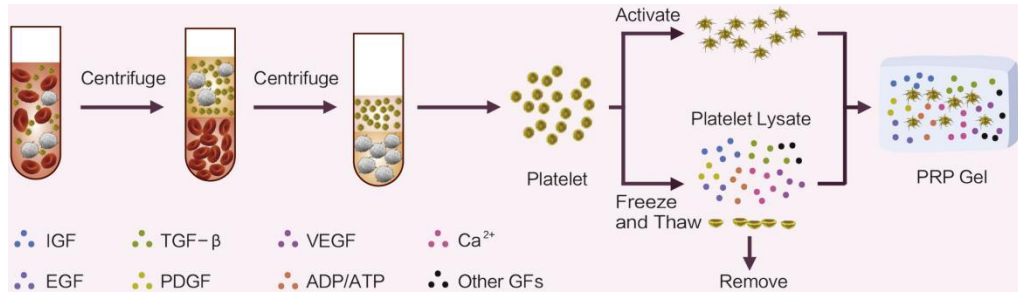
PRP'nin biyolojisi tam olarak anlaşılmamasına rağmen, katabolik ve inflamatuvar olaylara müdahale ederek ve ardından anabolik tepkileri teşvik ederek OA'da faydalı olabileceği düşünülmektedir. PRP'nin aktivasyonu, başlangıçta bir patlama etkisi yaratmakta ve çeşitli biyolojik aktif ürünlerin serbest bırakılmasını sağlamaktadır. Bu ürünler içerisinde biyolojik olarak aktif büyüme faktörleri ve trombosit türevli büyüme faktörü, dönüştürücü büyüme faktörü- β , tip I insülin benzeri büyüme faktörü ve vasküler endotelial büyüme faktörü dahil olmak üzere diğer moleküller yer almaktadır (Sundman ve ark., 2014). Bu proteinler, kondrosit apoptoz inhibisyonu, kemik ve damarların yeniden şekillenmesi, inflamatuvar modülasyon ve daha da önemlisi kollajen sentezi gibi bir dizi kritik doku iyileştirme görevinden sorumlu tutulmaktadır (Drengk ve ark., 2009; Sundman ve ark., 2014). Ek olarak, fibrin gibi trombositler tarafından salınan diğer biyoaktif moleküller, bir iyileşme tepkisini tetikleyen kök hücre ve diğer hücrelerin hasarlı dokuya daha fazla göçü için bir iskele ve kemoatraktan madde görevi görmektedir (Sundman ve ark., 2014).

İn vitro çalışmalar çoğunlukla PRP'nin, kondrojenezi etkilemeden kondrosit çoğalmasını artırarak ve tip II kollajen ve proteoglikanların üretimini arttırarak kırıkta

üzerinde olumlu bir etki sağladığını göstermektedir (Akeda ve ark., 2006; Muraglia ve ark., 2014; Wu ve ark., 2011). OA'lı deneysel çalışmalarda, PRP'nin daha iyi kırıkta rejenerasyonuna yol açtığı rapor edilmiştir (Kwon ve ark., 2012). PRP'nin, başlangıçtaki proinflatuar etkiyle (Pereira ve ark., 2013) ve ardından inflamatuvar moleküllerde azalmayla (Akeda ve ark., 2006) inflamasyonda karmaşık bir role sahip olduğuna dair kanıtlar yer almaktadır. Kütük ve arkadaşlarının yaptıkları bir deneysel bir çalışmada (Kütük ve ark., 2014), TME-OA'lı tavşan modellerinde artrosentez yapmadan eklem içi PRP ve salin enjeksiyonları uygulanmış ve PRP grubunda kontrol grubuna göre eklemde yeni kemik rejenerasyonunun önemli ölçüde daha yüksek oranlarda görüldüğü bildirmiştir.

PRP hazırlamanın en temel yöntemi, tek adımlı ve iki adımlı santrifüjleme protokolüne bölünmüş santrifüjlemedir (Şekil 2.12). Bu iki yöntemle ayırmanın etkisi halen tartışmalıdır. Atılan ve tutulan bileşenlere göre PRP farklı kategorilere ayrılmaktadır. En yaygın kullanılan PRP hazırlama yöntemleri PRP yöntemi ve Buffy coat yöntemidir (Dhurat ve Suresh, 2014).

Ticari uygulamaların artması PRP kitlerinin geliştirilmesine yol açtı. Bu sistemler, santrifüjleme yöntemine ve süresine bağlı olarak trombositleri toplama ve konsantre etme yetenekleri açısından büyük farklılıklar göstermektedir. Sonuç olarak, farklı konsantrasyonlarda trombosit ve lökosit süspansiyonları elde edilmektedir. Trombosit ve WBC konsantrasyonlarındaki farklılıklar, büyüme faktörleri konsantrasyonunun çeşitliliğini etkiler. PRP hazırlığı için hangi kitin daha iyi, hangisinin daha kötü olduğunu değerlendirmek zordur (Zhu ve ark., 2013).



Şekil 2.12. İki aşamalı PRP hazırlanma mekanizması (Zhu ve ark., 2013)

PRP cihazları genellikle daha düşük (temel konsantrasyonun 2,5-3 katı) ve daha yüksek (temel konsantrasyonun 5-9 katı) verimlilikte trombosit taşıyan sistemlere ayrılabilir. Yüksek verimli cihazlar arasında Biomet GPS II ve III (trombosit sayısı 3-8x); Harvest SmartPREP 2 APC+ (4-6x); ArterioCyte-Medtronic Magellan (3-7x). Düşük konsantrasyonlu sistemler arasında Arthrex ACP (2-3x), Cascade PPR tedavisi (1-1,5x) ve Boitech Institute Vitoria, İspanya (2-3x) tarafından hazırlanan PRGF yer almaktadır (Dhurat ve Sukesh, 2014).

Kiliç ve ark. (Kiliç ve ark., 2015) 13 hasta 47 eklem üzerinde yürüttükleri bir çalışmada sadece artrosentez ve artrosentezi takiben uygulanan eklem içi PRP enjeksiyonlarının etkinliğini 12 aylık takip periyodunda değerlendirmişlerdir. Ortaya çıkan sonuçlarda çiğneme etkinliği, ağrısız interinsizal açıklık ve lateral hareketlerde sadece artrosentez sonrası PRP enjeksiyonu yapılan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler görülmüştür. Bundan başka araştırmacılar KIBT görüntüleri ile karşılaştırmış ve artrosentez sonrası PRP enjeksiyonu yapılan hastalarda daha iyi radyolojik iyileşme skorları bildirilmiştir.

Yapılan başka son dönem bir klinik çalışmada Liu, Sha-Sha ve ark. (Liu ve ark., 2023), 70 TME-OA'lı hastaların tedavisinde tek doz yapılan PRP enjeksiyonlarının etkinliğini 14 gün aralıklarla iki doz uygulanan hyalüronik asit tedavisiyle karşılaştırmışlardır. Bu randomize kontrollü klinik çalışmada, ağrı yoğunluğu, maksimum ağız açıklığı (MMO), TME ses skoru ve krepitasyon oranı başlangıçta ve 1, 3

ve 6. ayda kaydedilmiştir. Her iki grupta da 6 aylık takip döneminde ağrı şiddeti, MMO, TME ses skorlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler görülmüştür. PRP grubunda 1. ayda ağız açma sırasındaki ağrı yoğunluğunda, 1, 3 ve 6. aylardaki MMO miktarında ve 1 ve 3. aylardaki TME ses skorundaki iyileşmeler HA grubuna göre daha yüksek oranlarda görülmüştür.

Lin ve arkadaşlarının yürüttüğü retrospektif bir çalışmada (Lin ve ark., 2018), 90 TMB'li hastanın tedavisinde artrosentez+PRP ve tek başına PRP'nin etkinliğini klinik olarak değerlendirmişlerdir. Her iki tedavi grubunda eklem krepitasyon sesi ve TME ağrısında iyileşmeler görülürken istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmemiştir. Bununla birlikte, tek başına PRP ile karşılaştırıldığında A+PRP tedavisi, TMB ile ilişkili baş ağrısı, çene hareketleri, miyofasyal ağrı ve çiğnemede oluşan ağrıyı azaltmada daha üstün iyileşme skorları gösterdiği bildirilmiştir.

2.6. Medikal Ozon

Ozon karakteristik kokuya sahip, oksijenin 3 atomlu halini içeren renksiz bir gazdır. Ozon sıklık yapıya sahip üç oksijen atomundan oluşur (Bocci, 2006). Reaksiyonu takiben yüksek voltaj gradyanından (5-13 mV) geçen saf oksijenden tıbbi kullanım için ozon gazı üretilir:



Van Mauren, Ozonun kendine özgü kokusunu ilk kez 1785'te keşfetmiştir. Labaratuar ortamında bu gaz daha sonra 1840'ta İsviçre'deki Basel Üniversitesi'nde Alman Kimyager Christian Friedrich Schonbein tarafından, oksijen varlığında bir volta pili üzerinde çalışırken keşfedilmiştir (Altman, 2007). Friedrich, elektrik ve keskin kokulu bir gazın ortaya çıktığını fark etmiş ve keskin kokusundan dolayı ona Yunanca koku kelimesinden türetilen ozon adını vermiştir (Bocci, 2011). 1860 yılında İsviçreli kimyager Jacques-Louis Soret, ozon molekülünün üç oksijen atomundan oluştuğunu

göstermiştir (Altman, 2007). Ozonun dezenfekte edici ve oksitleyici özellikleri ilk olarak İrlandalı kimyager Thomas Andrews'un laboratuvarında gösterilmiştir (Bocci, 2011). Ozon ilk kez 1856 yılında bir hastanede ameliyathanelerin dezenfekte edilmesi amacıyla kullanılmış ve 1860 yılında Monako'da suyun dezenfekte edilmesi amacıyla ilk ozonlu su arıtma tesisi inşa edilmiştir (Altman, 2007). Werner von Siemens, bir elektrik deşarjı oluşturulduğunda ozonun oksijenden türetildiği konseptini pratikte uygulamıştır. Siemens, oksijen varlığında ozon üretebilen, yüksek voltaja ayarlanmış iki araya yerleştirilmiş elektrot plakasından oluşan süper indüksiyon tüpünün (Siemens tüpü) mucididir (Bocci, 2011). Hamburg'da otuz bin kişinin ölümüne yol açan kolera salgını, 1901 yılında Almanya'da ozonu kullanan ilk su şebekesinin inşasına yol açmıştır (Altman, 2007). Bugüne kadar ozonun dezenfekte edici özellikleri iyi bilinmektedir ve dünyada üç binden fazla belediyeye ait ozon su arıtma tesisi bulunmaktadır (Bocci, 2011).

Ozonun ilk tıbbi uygulaması, 1914'ten 1918'e kadar Birinci Dünya Savaşı sırasında Alman askerlerinde travma sonrası gelişen kangren tedavisinde olmuştur (Bocci, 2011). Ozon ayrıca Birinci Dünya Savaşı sırasında profilaktik özellikleri nedeniyle yerel tıbbi prosedürlerde enfeksiyonu önlemek ve yara enfeksiyonlarını kontrol etmek için de kullanılmıştır (Merin ve ark., 2007). Fizikçi Joachim Hansler tarafından güvenilir bir Ozon jeneratörünün icadı, ozonun tıbbi uygulamalarda kullanımında büyük bir atılım olarak tanımlanmıştır. 1980'lerin sonlarında Almanların HIV hastalarını ozonlu otohemoterapi (O3 -AHT) ile başarıyla tedavi ettiğine dair raporlar bulunmaktadır. O zamanlar HIV'in farmakolojik tedavisi olmamasından dolayı Kanada hükümeti AIDS hastalarının tedavisinde güvenliği ve etkinliği açısından O3-AHT'nin test edilmesini onaylamıştır (Elvis ve Ekta, 2011).

Antibakteriyel, antiviral ve antifungal etkisi, immünomodülatör etkisi, oksijenin dokulara taşınması ve salıverilmesine olan olumlu etkisi, hızlı ve etkili yara iyileştirici özellikleri nedeniyle medikal ozon uygulaması, çok geniş bir endikasyon spektrumunda kullanım imk nı bulmaktadır. Ozonun yarı ömrü 20 C'de 40 dakikadır (Baeza ve ark., 2015); bu nedenle depolanamaz ve her uygulama için “yerinde” üretilmesi ve kullanılması gerekir.

2.6.1. Medikal Ozonun Etki Mekanizması

Medikal ozon olarak adlandırılan ozon-oksijen karışımı, etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, doku oksijenizasyonunu artırır, TNFA ve TNF_{R2}'nin down regülasyonunu yaparak enflamatuar mediatörleri inhibe eder (Giombini ve ark., 2016; Manoto ve ark., 2018; Sagai ve Bocci, 2011). Ayrıca ozon terapi orta yoğunlukta oksidatif stresi indükler ve fosfodiesteraz A₂ blokaj yoluyla orta seviyeli analjezik etki sağlar (Al-Jaziri ve Mahmoodi, 2008). Aynı zamanda ozonun geçici oksidatif stresine yanıt olarak bir dizi antioksidan enzimin konsantrasyonu artar. Oluşturulan antioksidanlar arasında, ancak bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon S-transferaz (GST), katalaz (CAT), hemoksijenaz-1 (HO-1), NADPH-kinon-oksidoreduktaz (NQO-1), ısı şok proteinleri (HSP) ve ilaç metabolizmasının faz II enzimleri bulunur. Bu enzimlerin birçoğu, geniş bir hastalık yelpazesi için klinik olarak önemli serbest radikal temizleyiciler olarak işlev görür (Inal ve ark., 2011).

Ozon, osteoartrit tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Guo ve Zhang, 2010). Ozon, endotelial hücrelerden faktörleri serbest bırakarak ve biyolojik bir sıvı ile temas ettiğinde hücresel redoks dengesini normalleştirerek bir biyoreg lat r görevi görür (Iliakis ve ark., 2008). Ozon, interlökin 8, TNF-a, transformasyon faktörü beta1 (TGF beta1) ve trombositlerden türetilmiş büyüme faktörü (PDGF) gibi sitokinlerin seviyelerini

değiştirebilir (Bocci ve ark., 1998). Ozon, intravenöz olarak uygulandığında plazma, idrar ve lenf gibi biyolojik sıvılarda çözünür ve burada çoklu doymamış yağ asitleri, antioksidanlar, indirgenmiş glutatyon ve albümin ile reaksiyona girmektedir (Guven ve ark., 2008). Bu bileşiklerin tümü elektron donörü olarak hareket edebilir ve oksidasyona uğrayabilir. Ozon, bu bileşiklerin oksidasyonuna neden olarak H_2O_2 ve lipit oksidasyon ürünlerinin (LOP'ler) oluşmasına neden olur (Bocci, 2006).

H_2O_2 , terapötik ve biyolojik etkileri başlatmak için bir ozon habercisi olarak görev yapmaktadır (Guven ve ark., 2008). Aşırı miktarlarda H_2O_2 hücrelere zarar verebilirken, fizyolojik miktarlarda H_2O_2 sinyal iletiminin düzenleyicisi olarak görev yapmakta ve konak savunmasının ve bağışıklık cevabının önemli bir aracı olarak rol oynamaktadır (Reth, 2002). H_2O_2 erken ve kısa etkili habercilerdendir dolayısıyla erken dönemde ortadan kalkar, LOP'lar ise dolaşımda kalır ve dokulara dağılır ve böylece geç ve uzun ömürlü haberciler haline gelir (Bocci, 2006). Bu süreç doğuştan gelen bağışıklık sisteminin uyarılmasına yol açar ve hasar gören hücrelerin rejenerasyonuna yardımcı olur. Ozon terapisi vücutta interferon ve interleokin üretimini uyarır ve antioksidan enzimlerinin üretimini başlatır (Bocci, 2006). Bağışıklık sistemi ayrıca nötrofillerin aktive edilmesi ve sitokinlerin salınmasının uyarılmasıyla da aktive edilebilmektedir. Ozon, doku yeniden şekillenmesinde önemli olan TGF β seviyelerini de arttırmaktadır.

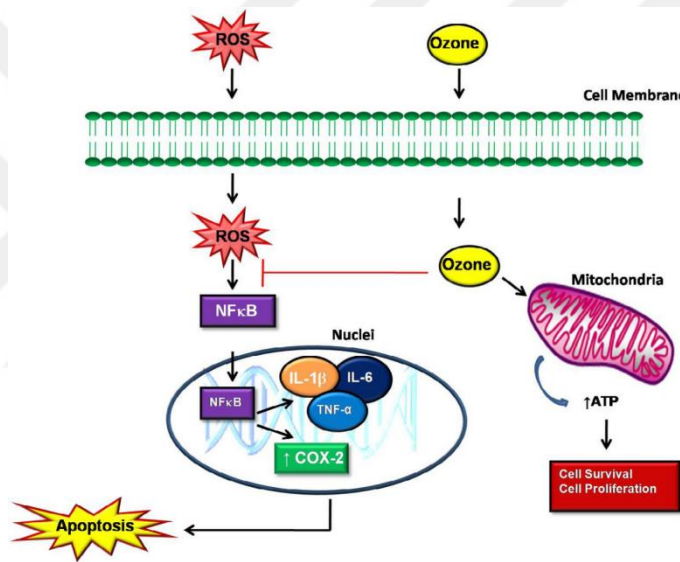
Ozon tedavisi, proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α konsantrasyonlarını azaltır, nükleer faktör- κ B (NF κ B) yolunu aktive eder, diğer proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerini düşürür (Karouzakis ve ark., 2006, Vaillant ve ark., 2013). NF κ B'nin aktivasyonu, hücre büyümesinin pozitif bir düzenleyicisi ve sinoviyositler gibi fibroblastlarda apoptozun bir inhibitörü gibi görünmektedir (Yin ve ark., 2015). TNF- α , eklem ve kemik hasarıyla güçlü bir şekilde ilişkilidir (Vaillant ve ark., 2013). Bu sitokinin

ayrıca mitokondriyal ROS üretimini arttırdığı ve TNF- α 'nın inhibisyonunun osteoartritte ROS üretimini azaltabileceği ve böylece eklem erozyonunun iyileşmesine ve önlenmesine neden olabileceği bilinmektedir. TNF- α 'nın inhibisyonu, zararlı NF κ B yolunu kırarak inflamasyonun azalmasına neden olabilmektedir. ROS, inflamatuvar yanıtta yer alan çok çeşitli genlerin ekspresyonunu koordine eden NF κ B'yi aktive etmek için ikinci bir haberci olarak işlev görebilmektedir. Ozon tedavisinin etkinliği yalnızca sitokinler üzerinde oluşturduğu etkiler yoluyla gerçekleşmez; aynı zamanda hücrel redoks homeostazisini yeniden kurma yeteneği ile de ilişkilidir (Vaillant ve ark., 2013). Ozon, nitrik oksidin aşırı üretimine karşı koruma sağlayabilir ve bu muhtemelen ozonun NF κ B üzerindeki etkisinden kaynaklanmaktadır, çünkü indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS), transkripsiyonel seviyede NF κ B tarafından düzenlenmektedir (Karouzakakis ve ark., 2006). Ek olarak ozon, glikoliz enzimatik yolu aracılığıyla adenosin trifosfat (ATP) üretimini uyarabilir ve yaralı hücrelerde oksijenlenmeyi artırarak hücre ölümünü önleyebilmektedir (Güven ve ark., 2008).

Osteoartrit sırasında oluşan reaktif oksijen ürünleri (ROS-reactive oxygen species), Nükleer Faktör kappa B (NF- κ B), yolaklarını aktive ederek çekirdeklere taşınmasını artırır ve bu da IL-1b, IL-6, TNF-a ve COX-2 gibi hücrel enflamasyon yolaklarının aktive olmasına neden olur ve bunun sonucunda apoptotik kaskad açılır. Ozon, NF- κ B aktivasyonunu inhibe ederek hücrenin hayatta kalmasına neden olarak apoptozu ve kırık matrisinin bozulmasını engelleyebilmektedir. Ozon terapisi sırasında, oksijenin transmembran akışı uyarılır ve süperoksit dismutaz, peroksidazlar veya katalaz gibi enzimlerin indüksiyonu gerçekleşir ve mitokondriyal solunum zincirinde oksijen kullanımı daha etkili hale gelebilmektedir (Madej ve ark., 2007).

Son yıllarda osteoartriti tedavi etmek için eklem içi ozon enjeksiyonu mekanizması dikkat çekmiş ve araştırmaların sıcak noktası haline gelmiştir. Araştırmalar,

ozonun kolajenaz ve jelatinaz gibi MMP'lerin salınımını azaltabildiğini ve eklem kıkırdığının tahribatını azaltabildiğini gösteriyor. Öte yandan ozon hem oksijenaz ve hem oksijenaz-1 (HO-1) gibi antioksidan enzimlerin seviyesini ve oksidatif şok proteinlerini artırabilir ve IL-4 ve IL-10 sitokinlerini ve dönüştürücü büyüme faktörü- β 'yı (TGF) inhibe edebilmektedir (Şekil 2.13). Sonuçta eklem onarımı için faydalı olan proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar ve kollajenin sentezini kolaylaştırmak için kondrositleri uyatabilmektedir (Bocci, 2012; Vendruscolo ve ark., 2018). Ancak ozonun osteoartritin terapötik molekülleri üzerindeki etki mekanizması net değildir.



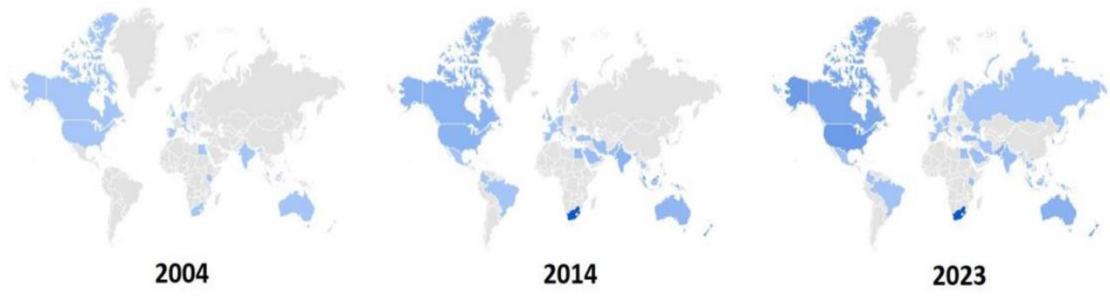
Şekil 2.13. Ozon tedavisinin osteoartrit üzerindeki ön görülen etki mekanizması

2.6.2. Medikal Ozon Uygulama Yöntemleri

Medikal ozonun uygulama şekilleri temel olarak topikal, infiltratif ve sistemik olmak üzere üç başlık altında tanımlanmaktadır (Baeza ve ark., 2015). Topikal uygulamalarda ozonun antiseptik gücünden ve iyileşme süreçleri üzerindeki olumlu etkisinden yararlanılır; genellikle ozonlanmış su veya ozonlanmış yağlar kullanılarak uygulanır. 4 ila 30 $\mu\text{g/ml}$ arasındaki konsantrasyonlarda infiltre ozon, artrit, tendinit, miyozit, fasiit, nevrit veya miyofasiyal ağrı gibi kas-iskelet sistemi hastalıklarının tedavisinde fayda sağlayabilmektedir. Sistemik ozon tedavisi, gaz karışımının esas olarak

iki yoldan uygulanmasından oluşur: dolaylı intravenöz yol (otohemoterapi olarak da bilinir) ve rektal insuflasyon yöntemi. Otohemoterapi tedavisinin viral enfeksiyonlar (Niño-Sandoval ve ark., 2021), sjögren (Valdenassi ve ark., 2022), hemodializ hastaları (Biedunkiewicz ve ark., 2004) gibi çeşitli ve geniş kullanım alanları bulunmaktadır. Dolaylı intravenöz uygulama, belirli bir miktar kanın kapalı bir devre içerisinde birkaç saniye içinde çözünerek reaksiyona girecek gazla temas ettirilmesi ve ozon karışımı kanın hemen hastaya yeniden geri verilmesinden oluşmaktadır. Rektal insuflasyon, rektal mukus ile reaksiyona gireceği rektuma bir sonda ile bir gaz lavmanının uygulanmasından oluşur. Bunlar mukoza tarafından emilerek hemoroidal pleksusa ve diğer rektal tedavilerde olduğu gibi genel venöz kan dolaşım sistemine ulaşmaktadır. Problar silikondan veya ozona dayanıklı latex içermeyen başka bir maddeden yapılmış olmalıdır (Hidalgo-Tallón ve ark., 2022).

Ozonun eklem içi uygulamaları, ilgili eklem göre değişen dozlarda ve miktarlarda ozon-oksijen gaz karışımının tekrarlayan seanslarda doğrudan eklem içerisine uygulanmasını içermektedir. Eklem içi uygulamalarda ozonun etkisi oksidatif stress hipotezi ile açıklanabilir. Ozon gazı eklem içindeki birikmiş serbest radikalleri nötralize eder ve temizler. Böylece hastalığın ilerlemesi engellendiği gibi hasarlı doku tamirini teşvik eder. Dahası oksijen kullanımını sağlayarak ve adenosin trifosfat üretimini artırarak hücrelerin fizyolojik performansını geliştirir (Viebahn-Haensler ve Lee, 2007). Ozonun eklem içi kullanımı ile eklem içi enflamasyon inhibe edilerek eklem fonksiyonunda iyileşmeler ve eklem ağrılarında önemli azalmalar sağlanabildiği rapor edilmiştir (Giombini ve ark., 2016). Tüm bu faydalı etkilere ek olarak çok düşük komplikasyon oranı da eklenince Ozon az maliyetli, efektif ve güvenli bir tedavi alternatifi olarak kullanımı her geçen yıl yaygınlaşmaktadır (Şekil 2.14):



Şekil 2.14. Google Trend'de belirtilen yıllar için “ozon tedavisi” terimi aramasına göre ozon tedavisine ilgi gösteren artan sayıda ülkeyi (açık mavi) temsil eden dünya haritaları (Chirumbolo ve ark., 2023)

2.7. Eklem İçi Medikal Ozon Uygulamaları

Yeterli miktarda oksijen-ozon karışımının eklem içi uygulanmasının ağrıyı azalttığı, kıkırdak üzerinde koruyucu immünomodülatör etkilere sahip olduğu ve oksidatif stresi azalttığı, dolayısıyla diğer enjeksiyon yöntemlerine potansiyel olarak bir alternatif oluşturduğu düşünülmektedir (Fernandez-Cuadros ve ark., 2018). Dünya çapında birçok araştırmacı ve uzun yıllara dayanan klinik deneyim, ozonun inflamasyonu modüle etme kapasitesine sahip olduğunu göstermiştir (Fernandez-Cuadros ve ark., 2016). Ozon reaktif bir üründür ve eklem kapsülüne enjekte edildiğinde fibroblastik eklem onarımını uyarabilir, iltihabı azaltabilir ve yeni kıkırdak büyümesini destekleyebilmektedir (Fernandez-Cuadros ve ark., 2016). Ozon paradoksal bir antioksidan etkiye sahip akut oksidatif stres üretir: Ozonun kontrollü uygulamasının oksidatif ön koşullanmayı veya oksidatif strese adaptasyonu destekleyebileceği, bunun da antioksidan endojen sistemi uyardığı ve sonunda dokuya karşı koruyucu bir durumla sonuçlandığı gösterilmiştir (Manoto ve ark., 2018). Eklem içi ozon enjeksiyonlarında ozon, oksijenle karışır ve antioksidanlar ve proteinler içeren sinovyal sıvıda çözünür ve reaktif oksijen türleri ve lipid oksidasyon ürünleri üretir. Bu moleküller proteolitik enzimleri inaktive eder ve inhibe eder, proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltır, kondrosit ve fibroblastların proliferasyonunu indükler ve antioksidan enzimlerin ve

immünsüpresif sitokinlerin sentezini teşvik eder (Borrelli ve ark., 2015). Tüm bu süreçler, osteoartritte ortaya çıkan proinflatuar ve prooksidatif devreyi etkisiz hale getirir ve aynı zamanda vazodilatasyon ve anjiyogenez uyarımına dayanan hemoreolojik bir etki yoluyla doku oksijen beslemesinde bir artışa neden olur (Manoto ve ark., 2018). Bu biyolojik etkilerin ışığında, günümüzde özellikle diz osteoartritinden etkilenen birçok hasta ozon-oksijen gaz tedavisi (OOT) ile tedavi edilmektedir, ancak bu tedavinin etkinliği konusunda hala bir fikir birliği yoktur ve bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.7.1. Eklem İçi Medikal Ozon Uygulamalarını İçeren Deneysel Çalışmalar

Osteoartrit paradigması, inflammatuar olmayan "aşınma ve yıpranma" teorisinden "kronik düşük dereceli inflamasyon" hipotezine doğru değişmektedir (Fernández-Cuadros ve ark., 2020). Bu nedenle de klinik araştırmalar, osteoartritin ilerlemesini azaltmak ve anabolik faktörlerin sentezini uyarmak için inflamasyona etki edebilen immünomodülatör tedaviler aramaktadır (Sconza ve ark., 2020). Bunlar arasında ozon-oksijen gaz konsantrasyonları, inflamasyonu modüle etme, kıkırdak büyümesini destekleme ve eklem onarım mekanizmalarını destekleme yeteneği nedeniyle umut verici bir tedavi seçeneğini temsil etmektedir (Costa ve ark., 2018; Sconza ve ark., 2020). Ozon, farklı medyatörler ve sinyal yolları yoluyla inflamasyonun modülasyonunu etkileyebilir (Barbosa ve ark., 2020; Sconza ve ark., 2020). Sinovyal sıvıda ozon, kıkırdak bozulmasından sorumlu olan proinflatuar sitokinlerin, özellikle IL-6, IL-1 β ve TNF- α 'nın üretimini azaltmaktadır (Hashemi ve ark., 2017). Ozonun bu etkisi, diz OA, romatoid artrit hayvan modellerinde ve iskemi/reperfüzyon modellerinde (örneğin nöropatik ağrının azaltılmasında) çeşitli çalışmalarda gözlemlenmiş ve gösterilmiştir (Barbosa ve ark., 2020; Costa ve ark., 2018).

Yapılan deneysel bir çalışmada (Chen ve ark., 2013) romatoid artritli ratlarda 10 ila 50 µg/l arasında oksijen-ozon gazı haftalık olarak 3 seans diz eklemlerine verilmiş ve serum ve sinoviyal TNF-α ve TNF-R1 ve TNF-R2 seviyeleri üzerinde ozon gazının farklı konsantrasyonlarının etkisi incelenmiştir. Serum seviyelerinde bu parametrelerde gruplar arası farklılık görülmemesine rağmen, 40 ve 50 µg/L uygulanan gruplarda TNF-α ve TNF-R2 sinoviyal seviyelerinde anlamlı bir düşüş görüldüğü, TNF-R1 seviyesinin ise 40 µg/L verilen grupta daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Ayrıca 40 µg/L verilen grupta eklem şişliğinin etkili bir şekilde baskılandığı belirtilmiştir. Bir diğer deneysel çalışmada Rat kondrositleri üzerinde ozon gazı konsantrasyonlarının değerlendirilmiş, konsantrasyona bağlı olarak uygulanan 40, 50 ve 60 µg/L dozunda hücre canlılığının azaldığı ve 30 µg/L ozon gazı dozunun en uygun optimal doz olduğu, bu doz ile IL-1β ile kondrositlerin stimüle edildiği ve hücre canlılığının korunduğu belirtilmiştir (Zhao ve ark., 2018).

Weicheng Xu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada (Xu ve ark., 2020), eklem içi ozon enjeksiyonunun osteoartrit sıçanlarında ağrıyı etkili bir şekilde hafifletebildiğini ve kıkırdak dejenerasyonunu önleyebildiğini göstermiştir. Ayrıca araştırmacılar ozonun TNF-a ve IL-6 konsantrasyonlarını azaltabildiğini bildirmiştir. Bunların ötesinde MMP-13 ekspresyonu ve tip 2 kolajenin bozulmasının da ozon tarafından engellendiği, otofajiyle ilişkili protein LC3II' seviyesini düzenlenmesi ve P62'yi engellemesi gibi etkilerin de olduğu ve bu etkinin osteoartritte kondrosit otofajisinin düzenlenmesi ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır.

Başka bir çalışmada ise 24 Sprague-Dawley sıçanı üzerinde TME-OA modeli oluşturulmuş ve eklem içi ozon enjeksiyonunun TME-OA'lı sıçanlarda ağrı üzerine etkinliği değerlendirilmiştir. Mekanizması belirlenememekle beraber eklem içi ozon

enjeksiyonunun TME-OA'lı sıçanlarda ağrıyı azaltmada etkili olduğu belirtilmiştir (Lu ve Zhang, 2024).

Yapılan bir diğer in vitro çalışmada ratlarda oluşturulan TME-OA modellerinde eklem içi uygulanan 3 farklı ozon dozunun etkinliği karşılaştırılmıştır. Medikal ozon grubundaki ratlara 3 hafta boyunca haftada bir kez sırasıyla 20, 30, 40 mg/L medikal ozon-oksijen eklem içi enjeksiyonu uygulanmıştır. Sonuç olarak, 20 ve 30 mg/L konsantrasyonlarında uygulanan medikal ozonun, özellikle 20 mg/L konsantrasyonda sıçanlarda TMJ-OA ilerlemesini önemli ölçüde hafiflettiğini ancak bununla birlikte, sıçanların osteoartrit derecesi, ozon konsantrasyonu 40 mg/L'ye yükseldiğinde ağırlaştığı görülmüştür (Zhang, 2024).

2.7.2. Eklem İçi Medikal Ozon Uygulamalarını İçeren Klinik Çalışmalar

Osteoartritlik diz eklemlerinde ozon terapisinin etkinliği bazı çalışmalarda değerlendirilmiş ve plasebo ve kontrol gruplarına göre etkili olduğu bildirilmiştir (Lopes de Jesus ve ark., 2017, Raeissadat ve ark., 2018). 2017'de yapılan bir çalışmada (Lopes de Jesus ve ark., 2017), 98 diz osteoartritli hastada medikal ozonun klinik etkinliği plasebo grubuyla karşılaştırmış, 4 aylık takip periyodunda ozon tedavisi yapılan hastalarda plasebo grubuna göre daha etkili klinik iyileşmeler gözlemlenmiştir. Son dönem yapılan bir derleme ve meta-analizde (Raeissadat ve ark., 2018), diz osteoartritli hastalarda uygulanan eklem içi ozon enjeksiyonlarının 6 aylık takip periyodunda klinik skorlarda plaseboya göre üstün sonuçlar ortaya çıkardığını ve HA, dextroz ve hava enjeksiyonlarını içeren diğer enjeksiyonlara göre ozon enjeksiyonlarının istatistiksel olarak önemli olmamasına rağmen hafif düşük klinik iyileşme skorları oluşturduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada ozon enjeksiyonlarının özellikle hafif ve orta düzeyli artrit tedavisi için önerildiği belirtilmiştir.

Diz osteoartritli hastalarda eklem içi ozon-oksijen gaz enjeksiyon tedavisi üzerine yakın zamanda yapılan bir in vivo çalışmada, Ozonun serum IL-6 seviyelerini azaltabildiğini göstermiştir (Fernández-Cuadros ve ark., 2020). Bu özellikle ilginçtir çünkü IL-6, osteoartritin başlatılmasında ve gelişmesinde anahtar rol oynadığı bilinen iki önemli inflamatuvar sitokin olan IL-1 β ve TNF- α tarafından üretilmektedir (Iorio ve ark., 2021). IL-1 kıkırdak yıkımından sorumludur, TNF- α ise inflamatuvar süreci aktive eder (Fernández-Cuadros ve ark., 2020). Yazarlar ayrıca ozonun serum IGF-1 seviyelerini iyileştirebildiğini de bildirmiştir. IGF-1, inflamasyonu azaltmada ve hücre büyümesini, farklılaşmasını ve doku onarımını uyarmada önemli özelliklere sahip bir büyüme faktörüdür (Higashi ve ark., 2012).

Literatür incelendiğinde eklem içi uygulanan ozon-oksijen gaz enjeksiyonlarının, eklem içi uygulanan diğer eklem içi ajanlara göre etkinliklerinin karşılaştırmalı olarak incelendiği görülmüş, bu çalışmaların bazılarında klinik iyileşmede benzer etkinlikler sağladığı (Akram ve ark., 2019; Raeissadat ve ark., 2018; Talib ve ark., 2024), bazılarında daha düşük klinik etkinliklere sahip olduğu (De Sire ve ark., 2020; Duymuş ve ark., 2017; Gabala ve ark., 2018; Lin ve ark., 2022; Shen ve ark., 2017; Raeissadat ve ark., 2021; Yalçın, 2020) ve bazılarında ise ozon uygulamalarının daha üstün klinik ve radyolojik iyileşmeler sağlayabildiği (Babaei-Ghazani ve ark., 2018; Hashemi ve ark., 2017; Li ve ark., 2018; Mishra ve ark., 2011; Yassin ve ark., 2022) bildirilmiştir.

Yapılan başka bir çalışmada (Raeissadat ve ark., 2018), diz osteoartritli 174 hastada haftalık olarak 3 seans uygulanan eklem içi HA ve 30 μ g/L medikal ozon enjeksiyonlarının etkinliği 6 aylık takip periyodunda incelenmiş, her bir grupta klinik parametrelerde iyileşme gözlemlenirken, gruplar arası farkın olmadığı bildirilmiştir.

Akram ve ark., 2019 yılında 200 diz osteoartritli hasta üzerinde yürüttükleri bir klinik çalışmada, ozon ve HA tedavilerinin ağrıyı gidermede eşit etkinlik gösterdiği,

gruplar arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı rapor edilmiştir (Akram ve ark., 2019). Talib ve ark. 2024 yılında 70 diz osteoartritli hasta üzerinde yürüttükleri bir klinik çalışmada (Talib ve ark., 2024), haftalık 3 seans eklem içi 33 µg/ml konsantrasyonda ozon ve HA(Hyalgan) enjeksiyonlarının etkinliklerini 6 aylık takip periyodunda değerlendirmişler ve her iki tedavininde ağrı semptomlarını azalttığı fakat birbirlerine üstünlük göstermediği bildirilmiştir.

2020 yılında yürütülen randomize bir klinik çalışmada (De Sire ve ark., 2020), 60 yaş üstü diz osteoartritli hastalarda haftada 1 kez toplamda 4 seans eklem içi uygulanan ozon ve HA tedavilerinin etkinliği ve güvenilirliği tedavi sonrası 4. haftada (T4) değerlendirilmiştir. Ayrıca tedavi gören hastaların 6 aylık takip periyotlarında VAS ağrı skalası 4 ve üzeri şiddette olan hastalar yeniden ikinci bir tedavi protokolüne tabi tutulup son tedavi sonrası 1. ayda (T9) yeniden değerlendirilmişlerdir. Hastalar toplamda 31 haftalık takip periyodunda değerlendirilmiş ve her iki tedavi protokolü sonrasında takip periyotlarında (T4 ve T9) VAS değerlerinde her iki grupta iyileşmelerin görüldüğü fakat bu VAS skorlarının HA grubunda önemli oranda daha düşük değerlerde kaydedildiği bildirilmiştir.

Gabala ve ark., 2019 yılında yürüttükleri randomize bir klinik çalışmada (Gabala ve ark., 2019), 60 diz osteoartritli hasta üç farklı gruba ayrılmış, grup I hastalarına her iki haftada bir 4 hafta eklem içi PRP uygulanmış, grup II hastalarına 25µg/ml konsantrasyonda haftalık 4 seans eklem içi ozon uygulanmış ve grup III hastalarına ise haftalık 3 seans 1 ay boyunca TENS ve egzersiz uygulamalarını içeren rehabilitasyon tedavi programı uygulanmıştır. Gruplarda yer alan hastaların 3 aylık takip periyodunda klinik etkinliklerini karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiş ve PRP' nin ozon ve diğer tedavi protokollerine göre daha üstün iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir. Yapılan son dönem randomize klinik çalışmaları içeren bir meta analiz çalışmasında (Shen ve ark.,

2017), 12 haftadan 12 aya kadar takip peryodunda diz eklemi osteoartritli hastalarda eklem içi uygulanana ozon, HA, PRP, kortikosteroid uygulamalarının etkinliklerinin değerlendiren çalışmalar incelenmiş ve PRP'nin ağrı ve fonksiyonda iyileşme açısından diğer ajanlara göre çok daha etkili klinik etkinlik sağladığı bildirilmiştir.

Raeissadat ve ark. 2021 yılında 238 diz osteoartritli hasta üzerinde yürüttükleri bir klinik çalışmada (Raeissadat ve ark., 2021), eklem içi haftalık 3 seans uygulanan HA ve ozon uygulamalarını, 3 hafta aralıklı 2 seans uygulanan eklem içi PRP ve PRGF enjeksiyonlarının ağrı ve fonksiyon üzerindeki klinik etkinliklerini 12 aya kadar değerlendirmişlerdir. Erken dönem 2 aylık klinik iyileşmelerin 30µg/ml konsantrasyonda uygulanan ozon grubunda anlamlı derecede daha iyi olduğu, bu etkinliğin daha sonrasında ortadan kalktığı, 6 ayda ozon grubundaki etkinliğin diğer tüm gruplardan en düşük seviyelerde görüldüğü, 12 aylık takip peryodunda ise PRP ve PRGF enjeksiyonlarının en iyi iyileşme skorları sağladığı bildirilmiştir.

Yalçın 2020'de 49 diz osteoartritli hasta üzerinde yürüttüğü randomize kontrollü bir klinik çalışmada (Yalçın, 2020), haftalık 3 seans eklem içi uygulanan 20µg/ml konsantrasyonda ozon ve PRP enjeksiyonlarının ağrı üzerindeki klinik etkinliğini tedavi öncesi ve tedavi sonrası olarak değerlendirmiş, her iki grupta anlamlı iyileşmelerin görüldüğü fakat, PRP uygulanan hastalarda anlamlı derecede daha düşük VAS ağrı değerlerinin kaydedildiği bildirilmiştir.

Lin ve ark., 2022 yılında yürüttükleri bir klinik çalışmada (Lin ve ark., 2022), diz osteoartrit tedavisinde kullanılan HA, PRP, ozon ve bunların kombine tedavilerinin etkinliklerini değerlendiren çalışmaları inceleyerek bir network meta-analiz yayınlamışlardır. PRP'nin etkinliğinin hem ozon hem de HA tedavilerinden anlamlı derecede daha üstün olduğu, fakat kombine tedavileri içeren ozon+HA ve PRP+HA'nın her ikisinin de ozon ve HA monoterapisinden üstün olduğu bildirilmiştir.

Son dönem yapılan bir meta analizde (Li ve ark., 2018), diz osteoartritli hastaların tedavisinde eklem içi uygulanan hyalüronik asit enjeksiyonlarına karşı oksijen-ozon terapisinin etkinliği değerlendirilmiş ve 6 aylık takiplerde komplikasyon oranlarında farklılık olmamasına karşın, ozon terapisinin, HA'ya göre VAS (Visual Analog Scale) ve WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) skorlarında daha anlamlı iyileşme skorları sağladığı belirtilmiştir. Diz osteoartritli 62 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada (Babaei-Ghazani ve ark., 2018) hastalara bir gruba eklem içi tek seans steroid ve diğer gruba eklem içi tek seans 15 µg/L oksijen-ozon gazı verilip 3 aylık takip periyodunda klinik iyileşme skorları ve ultrason ile eklem efüzyonu değerlendirilmiştir. Ozon gazı uygulanan grupta klinik skorlardaki iyileşmelerin steroid verilen gruba göre daha uzun süre devam ettiği ve eklem efüzyonunun ozon grubunda önemli ölçüde azaldığı belirtilmiştir. Diğer bir randomize klinik çalışmada (Hashemi ve ark., 2017), Haşimi ve ark. diz osteoartriti olan 70 hastayı çalışmaya dahil etmiştir. Ozon grubuna 5 ml (35 µg/ml) ozon ve steroid grubuna 5 ml (50 mg) Triamcinolone eklem içi olarak enjekte edilmiş 1, 2 ve 6 ay boyunca hastalar ağrı ölçeği, fonksiyonda kısıtlılık indeksi ve IL-1 β ve TNF- α serum seviyeleri açısından takip edilmiştir. Sonuçlar enjeksiyondan 1 ay sonra ağrı ölçeği, engellilik indeksi ve IL-1 β ve TNF- α değerlerinin her iki grupta da azaldığını göstermiştir. Ancak, 2 ve 6 ayda ağrı ölçeği ve fonksiyonda kısıtlılık indeksi ozon grubunda steroid grubuna göre belirgin derecede daha düşük bulunmuştur. Ayrıca, IL-1 β ve TNF- α serum düzeyleri de 2 ve 6 ayda ozon grubunda steroid grubuna göre belirgin derecede daha düşük olarak kaydedilmiştir. Steroidin inflamatuvar sitokinlere karşı güçlü bir antienflamatuvar etkisi olmasına rağmen, kıkırdak dokusundaki bu etki ozonunkinden daha kısa sürdüğü kaydedilmiştir. Sonuç olarak eklem içi uygulanan ozon enjeksiyonunun, diz osteoartriti olan hastalarda ağrı ve fonksiyon bozukluğu üzerinde belirgin olarak daha uzun süreli iyileşme sağladığını ve klinik

iyileşmelerle birlikte ozon grubunda serum enflamasyon sitokinlerin seviyesinin steroid grubuna göre daha düşük oranlarda kaydedildiği bildirilmiştir. Yassin ve ark. tarafından 40 diz osteoartritli hastalar üzerinde yürütülen bir klinik çalışmada (Yassin ve ark., 2022), haftalık seans eklem içi uygulanan 30µg/ml ozon ve steroid enjeksiyonlarının etkinlikleri 6 aylık takip peryodunda değerlendirilmiştir. İlk enjeksiyondan sonraki 6. haftada VAS skorundaki azalmanın ozon grubunda daha fazla olduğu, bu anlamlı farklılığın 24. haftada da devam ettiği, ozon uygulamasının etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği sunduğu bildirilmiştir.

Mishra ve ark., 2011 yılında yürüttükleri bir klinik çalışmada (Mishra ve ark., 2011), toplamda 48 diz osteoartritli hastaları çalışmaya dahil etmiş ve grup A'da 3 seans 30µg/ml ozon gazını eklem içine lokal anestezi ajan ile birlikte uygulamış ve 3 ve 6 aylık takip peryodunda hastaları değerlendirmişlerdir. Grup B'de ise, tek seans eklem içi metilprednisolonu lokal anestezi ile birlikte uygulamış, 3 aylık ilk takip peryodunda klinik başarı sağlanamayan hastalara tek seans 30µg/ml ozon gazını eklem içine lokal anestezi ajan ile birlikte uygulamış ve hastaları yine 3 ve 6 aylık takip peryodunda hastaları değerlendirmişlerdir. Çalışmada Grup A'daki hastalarda 3 aylık takip peryodunda %80 başarı oranları sağlanmış ve bu başarı 6 aylık takip peryodunda %90 olarak kaydedilmiştir. Grup B'de ise 3 aylık takip peryodunda başarı oranı %60 olduğu ve başarı sağlanamayan hastalara yapılan tek seans eklem içi ozon uygulamalarını takiben 3 aydaki takip peryodunda başarı oranının %91 olarak kaydedildiği görülmüştür. Sonuç olarak lokal anestezi ile birlikte uygulanan eklem içi ozon uygulamasının, kortikosteroid uygulamasına göre daha etkin iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir.

Literatürde dejeneratif eklemlerde eklem içi ozon uygulaması ile ek ilaçların kombine uygulandığı ve bu kombine tedavilerin ek ajanlarla ve ozonla etkinliklerinin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışmanın yer aldığı görülmektedir. Bu çalışmalarda,

çoğunlukla ozon+HA kombine tedaviler diz eklemlerinde değerlendirilmiş (Al Bayati, 2023; Lin ve ark., 2022; Shahinpour ve ark., 2023; Yang ve Chen, 2023; Wang ve ark., 2018), sınırlı sayıda çalışmada ise ozon+KS (Al Bayati, 2023; Chansoria ve ark., 2016) ve ozon+PRP (Huang ve ark.,2022; Yeprem ve ark., 2018) enjeksiyonlarının etkinlikleri değerlendirilmiştir.

Shahinpour ve ark. (2023) yürüttüğü retrospektif vaka serisi çalışmasında 65 hasta üzerinde tek doz 30µg/ml konsantrasyonda ozon ve yüksek moleküler ağırlıklı HA kombine tedavisinin ağrı ve fonksiyondaki iyileşme üzerindeki klinik etkinliği 6 aylık takip peryodunda değerlendirilmiştir. Yüksek moleküler ağırlıklı hyaluronik asit ve ozonun kombine eklem içi enjeksiyonunun, hastaların diz ağrısında ve fonksiyonunda belirgin iyileşmeye neden olduğu ve enjeksiyon öncesi ağrısı daha şiddetli olan hastaların eklem içi enjeksiyondan daha fazla fayda gördüğü bildirilmiştir.

Lin ve ark., 2022 yılında yürüttükleri bir klinik çalışmada (Lin ve ark., 2022), diz osteoartrit tedavisinde kullanılan HA, PRP, ozon ve bunların kombine tedavilerinin etkinliklerini değerlendiren çalışmaları inceleyerek bir network meta-analiz yayınlamışlardır. PRP'nin etkinliğinin hem ozon hem de HA tedavilerinden anlamlı derecede daha üstün olduğu, fakat kombine tedavileri içeren ozon+HA ve PRP+HA'nın her ikisinin de ozon ve HA monoterapisinden üstün olduğu bildirilmiştir.

Chansoria ve ark., (Chansoria ve ark., 2016) 80 diz osteoartritli hasta üzerinde yürüttüğü randomize bir klinik çalışmada, eklem içi tek başına ozon veya ozon+steroid kombine tedavilerinin klinik etkinliğini 6 aylık takip peryodunda değerlendirmiş, Her iki grupta anlamlı iyileşmeler görüldüğü fakat, sadece 6 aylık takip peryodunda kombine uygulanana tedavinin diğer gruba göre anlamlı iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir.

Al Bayati 2023'de yayınladığı bir klinik çalışmada, son 3 ay veya daha fazla süren hafif, orta ve üzeri şiddette ağrı şikâyeti olan 105 hastanın diz eklemine farklı seanslarda

ve dozlarda ozon, ozon+HA enjeksiyonları ve ozon+kortikosteroid enjeksiyonları uygulayarak, ağrı ve fonksiyon üzerindeki etkinliklerini karşılaştırmalı olarak uzun dönem takip peryodunda 6 ay, 6 -12 ay ve 12 aydan daha uzun süreli olarak değerlendirmiştir. Ozon enjeksiyonlarının 3 veya daha fazla seanslarda yapılmasının iyileşmede elde edilen fayda yüzdesini artıracak, etkinlik süresini daha da uzatabileceğini bildirmişlerdir. Şiddetli osteoartritli hastaların %59.5'inde 6-12 ay süreli klinik semptomlarında bir rahatlama sağlandığı, uzun dönemde bu etkinliğin düştüğü bildirilmiştir. Hafif ve orta seviyeli hastaların %50'den fazlasında ise 1 yılı aşkın süre devam eden klinik semptomlarda rahatlama görülmüştür. Ozon ve kombine tedavilere ilişkin en iyi klinik iyileşme cevabının hafif ve orta seviyeli osteoartritli hastalardan alındığı vurgulanmıştır. Ayrıca uygulamadan sonra ağrı ve enfeksiyonun hiçbir şekilde görülmediği bildirilmiştir. Ozon sonrası uygulanan kortikosteroidler ile 2 hafta ile 2 ay arasında kortikosteroidlerden beklenen iyileşme etkisinin küçük dozlarda kullanılsa bile 1 yıla kadar uzatılabileceği iddia edilmiştir. Ozon+HA enjeksiyonları ile eklemde ağrı ve fonksiyonda iyileşme beklenen 6 aylık sürenin şiddetli osteoartritli hastalarda 1 yılı aştığı, hafif ve orta seviyeli osteoartritli hastalarda ise 2-3 yıla ulaştığı hatta hafif şiddetli osteoartritli hastalarda 4 yıla kadar uzayan klinik iyileşme etkinliği sağladığı bildirilmiştir. Ozon, ozon+HA ve ozon+KS grupları arasında ise tedavi etkinliği, etkinlik süresi ve güvenilirliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmamasına rağmen, ozon+KS grubundaki hastaların çoğunda (%70) 1 yılı aşmayan bir iyileşme süresi kaydedildiği bildirilmiştir (Al Bayati, 2023).

Wang ve ark. (Wang ve ark., 2018) diz osteoartritli hastalar üzerinde yürüttükleri bir klinik çalışmada, hastalar haftada bir kez 6 seans olmak üzere eklem içi sadece HA ve ozon+HA kombine tedavi almış ve oksidatif stres ve enflamatuar mediatörler üzerindeki etkinlikleri karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Sinoviyal sıvı örnekleri incelenen

hastalarda her iki tedavi grubunda da inflamatuvar mediatörlerde azalmalar görüldüğü fakat ozon+HA uygulanana hastalarda bu değişim anlamlı derecede daha iyi sonuçlar gösterdiği kaydedilmiştir.

Yang ve Chen (2023) yürüttükleri bir klinik çalışmada, 292 diz osteoartritli hastada haftada bir 5 seans olmak üzere eklem içi uygulanan sadece HA ve ozon+HA uygulamalarının etkinliklerini karşılaştırmalı olarak klinik skorlar ve inflamatuvar faktör düzeyleri ile tedavi öncesi ve tedavi sonrasında değerlendirilmiştir. Tedavi sonrasında kombine tedavi uygulanan (Ozon+HA) grupta, VAS skoru ve inflamatuvar faktörlerin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük, HSS skoru ise yüksek olarak kaydedilmiştir. Kombine uygulanan tedavinin daha iyi iyileşme skorları sağladığı bildirilmiştir.

Yeprem ve ark. (Yeprem ve ark., 2018) 2018'de 120 diz osteoartritli hasta üzerinde yürüttükleri randomize bir klinik çalışmada, hastalara eklem içi 10µg/ml konsantrasyonda haftada 2 kez toplamda 12 seans ozon uygulaması, haftada bir toplamda 3 seans PRP uygulaması ve haftalık olarak toplamda 3 seans ozon+PRP uygulaması yapılmış ve klinik etkinlikleri VAS ağrı skorları ile tedavi öncesi ve sonrası olarak değerlendirilmiştir. Tüm gruplarda ağrı skorlarında anlamlı iyileşmeler görülmüş ve ozon + PRP kombine tedavi uygulamasının, tek başına uygulanan ozon ve PRP uygulamalarına göre daha iyi klinik sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Huang ve ark., 2022 yılında yayınladıkları osteoartrit modeli oluşturulan deneysel bir çalışmada (Huang ve ark., 2022), 30 tavşan sağlıklı denekleri içeren kontrol grubu, osteoartrit oluşturulan fakat tedavi almayan osteoartrit grubu, ozon grubu, PRP grubu ve ozon+PRP grubu olmak üzere toplamda 5 gruba ayrılmış ve çalışmada artiküler kartilaj yıkımı çeşitli parametrelerle 3 ve 6 haftalık takip peryotlarında değerlendirilmiştir. Ozon+PRP kombine tedavisinin kartilaj yıkımını daha iyi önleyebildiği, eklemdeki anabolizma ve

katabolizma arasındaki dengeyi daha iyi sağlayabildiği ve daha üstün iyileşme sonuçları elde edildiği bildirilmiştir.

Literatür incelendiğinde sınırlı sayıdaki çalışmada ise, eklem içi uygulanan lokal invaziv medikal ozon uygulamalarına ilave olarak sistemik olarak otohemoterapi uygulamalarıyla kombine yapılan tedavilerin etkinliklerinin de değerlendirildiği görülmüştür (Calunga ve ark., 2012). Romatoid artritli hastalarda sistemik ozon infiltrasyonlarla birlikte test edilmiştir. Calunga ve ark. (2007), lomber disk herniasyonu olan hastalarda lokal veya rektal ozonla kombine edilmiş paravertebral infiltrasyonları karşılaştıran bir çalışma yayınladılar ve bu kombine uygulanan tedavinin tüm klinik parametreleri iyileştirdiğini bildirmişlerdir.

2012 yılında toplamda 42 diz osteoartritli hastada yürütülen ve sağlıklı gönüllü bireyler ve osteoartritli hastaların dahil edildiği başka bir çalışmada (Calunga ve ark., 2012), 15 seans haftada 2 kez 20 µg/L dozda uygulanan eklem içi ozon uygulamalarına ilaveten 25-40 µg/L olmak üzere artan dozlarda rektal (sistemik) olarak uygulanan kombine ozon tedavisinin etkinliği tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere, sinoviyal sıvıdaki oksidatif stres parametreleri, klinik olarak ağrı ve eklem hareketlerindeki kısıtlılık ve radyolojik olarak sinovitis varlığı ile değerlendirilmiştir. Kombine ozon tedavisinin eklem içi redox denge sağladığı ve ağrı ve fonksiyonda iyileşme sağladığı bildirilmiştir.

2010 yılında yapılan bir çalışmada (Méndez-Pérez, 2010), TME romatoid artriti olan hastalarda izole ozon-oksijen eklem içi infiltrasyonlarını (10 µg/ml'de 3 ml) eklem içi infiltrasyon ile birlikte uygulanan rektal ozon uygulamasıyla karşılaştırmışlardır. Hem ağrı hem de eklem fonksiyonundaki iyileşmeler, kombinasyon tedavisi lehine istatistiksel olarak anlamlı olarak kaydedilmiştir. Bu bağlamda, sistemik ozon tedavisi bu hastalarda doğrudan hastalık aktivitesiyle ilişkili olarak interlökin 1-β düzeylerini düşürüyor gibi

görünürken eklem içi ozon enjeksiyonları eklem içi interlökin 8 düzeylerini düşürerek daha düşük granülosit sayısı oluşturarak klinik iyileşmeyi sağladığı vurgulanmıştır.

2.7.3. Temporomandibular Eklem Hastalıklarında Eklem İçi Medikal Ozon Uygulaması

Temporomandibular eklem hastalıklarında eklem içi uygulanan medikal ozon uygulamalarının sınırlı sayıdaki çalışmada tek başına (Reyes ve Alghannam, 2016; Özalp ve ark., 2019) ve başka tedavi uygulamalarıyla karşılaştırmalı olarak klinik etkinliği değerlendirilmiş (Doğan ve ark., 2014), bu uygulamaların TME-OA dışındaki hastalarda klinik iyileşmelerdeki etkinliğin kısa takip periyotlarında değerlendirildiği çalışmalar olduğu görülmüştür. Buna karşın, TME-OA hastalarında eklem içi ozon-oksijen gaz enjeksiyonlarının etkinliklerini değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Özalp ve ark. 2019 yılında TMD'li 40 hasta üzerinde yürüttükleri bir çalışmada (Özalp ve ark., 2019), haftada üç kez, 80% yoğunluğunda ve 10 dakika süreyle bilateral olarak uygulanan yüksek frekanslı ozon terapisinin klinik etkinliğini ağrı skorları ve MIO miktarlarındaki değişimle değerlendirmiştir. Ağrıda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülürken, MIO değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir.

Reyes ve Alghannam 2016 yılında yaptığı klinik bir çalışmada, 57 TMB li hastayı eklem içi ozon enjeksiyonu ile tedavi etmiştir. Ağrının ozonun dördüncü kullanımından önce tamamen azaldığı, ağız açma kısıtlılığında ve mandibula deviasyonunda da benzer anlamlı iyileşme skorları elde edildiği bildirilmiştir (Reyes ve Alghannam, 2016).

Doğan ve ark. 63 TMB'li hasta üzerinde yürüttükleri bir çalışmada (Doğan ve ark., 2014), 33 hastaya oksidatif ozon ile tedavi uygulanırken, 30 hastaya ketoprofen tabletlerinin tiyoglikozit kapsülleri ile tedavi uygulamışlar ve ağrılarını VAS skalasını kullanarak değerlendirmişlerdir. 33 hastanın eklemlerine haftada 3 kez, 10 dakika süreyle ozon tedavisi uygulanmıştır. Hastaların tedavi sırasında ilgili bölgede hafif bir ısı artışı

hissettikleri fakat ağrı hissetmedikleri kaydedilmiştir. Ozon tedavisi alan grubun ortalama MMO değerleri 1 haftalık takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak kaydedilmiştir. Her iki grup hastalarında VAS ağrı skorlarında tedavi öncesi değerlere göre kademeli bir düşüş kaydedilmiştir.

Celakil ve ark. 2019 yılında TME artraljili 40 hasta üzerinde yürüttükleri bir çalışmada (Celakil ve ark., 2019), rastgele olarak seçilen hastaların yarısı haftada üç kez toplamda 6 seans (2 hafta boyunca haftada 3 kez 10 dakika süreyle) yukarıda bahsi geçen yöntemle uygulanan ozon terapisi ile diğer yarısı ise 4 hafta boyunca geceleri kullandırılan oklüzal splint ile tedavi edilmiştir. 4 haftalık takip periyodu sonunda araştırmacılar VAS skorlarını karşılaştırdığında, her iki tedavi protokolünde zamanla TMB'ye bağlı ağrının azalması nedeniyle hasta memnuniyet düzeylerinin istatistiksel olarak artırdığını ve takip periyotlarında gruplar arasında istatistiksel bir fark görülmediği bildirilmiştir. Ozon tedavisi, TMB'nin neden olduğu ağrının yönetilmesinde ve mandibular fonksiyonun iyileştirilmesinde olumlu etkiler gösteren, invaziv olmayan, daha hızlı ve daha konforlu bir tedavi yöntemi olduğu vurgulanmıştır.

Daif 2012 yılında 60 TMB'li hasta üzerinde yürüttükleri bir çalışmada, rastgele olarak seçilen hastaların yarısına haftada iki kez 3 hafta boyunca toplamda 6 seans 10µg/ml konsantrasyonda eklem içi 2 ml ozon-oksijen gaz uygulanmıştır. Geri kalan hastalara ise nonsteroid antienflamatuvar ve kas gevşetici ilaçlar ile tedavi yapılmıştır. Klinik işlev bozukluğu indekslerinde Ozon ile tedavi edilen hastaların %87'sinde iyileşme olduğu, %37'sinin tamamen iyileştiği bildirilmiştir. Ozon uygulanan gruptaki hastaların %50'sinde ise klinik semptomlarda gerileme görülürken diğer grupta bu oran %33 olarak kaydedilmiştir (Daif, 2012; Doğan ve ark., 2014). Yaptıkları bir çalışmada yüksek frekanslı uygulama ile derin doku stimülasyonunu sağlayan, cam doku problemleri ile yüzeysel temas ile uygulanan bio-oksidatif ozon tedavisinin etkinliğini

değerlendirmiştir. Dejeneratif eklem hastalığı olmayan ancak diğer TME hastalıklarıyla ilişkili ağrıya sahip olan 63 hastaya kas gevşetici + ağrı kesici ile kombine verilen ilaç tedavisi ile bio-oksidatif ozon tedavilerini uygulamışlar ve ağrı üzerine olan etkisini postoperatif 1.haftada incelemişlerdir. Araştırmacılar, ağrıyı azaltmada bio-oksidatif ozon tedavisinin medikal tedaviden daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.

TME hastalıklarında eklem içi ozon-oksijen gaz uygulamalarının yanında ozonlanmış suyun artrosentez tekniğinde kullanıldığı çalışmaların da yer aldığı görülmüş. Hammuda ve ark., 30 hastada yürüttükleri bir çalışmada ozonlanmış suyu ve serum fizyolojik sıvılarını TME artrosentezi için kullanmış ve 1 yıllık takip periyodunda klinik etkinlikleri karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Her iki grupta da ağrı düzeyinde belirgin bir azalma ve MIO miktarlarında iyileşme gözlenmiş, fakat ozonlanmış suyun artrosentezde kullanıldığı grupta daha etkin iyileşmeler kaydedilmiştir (Hammuda ve ark., 2013).

Literatür incelendiğinde eklem içi uygulanan ozon-oksijen gaz enjeksiyonlarına ilave eklem içi uygulanan ajanlarla yapılan kombine tedavilerin etkinliklerini değerlendiren çalışmaların sınırlı sayıda olduğu görülmüş ve kısa dönem değerlendirmeleri içeren bu çalışmalarda eklem içi medikal ozon gazı ve ajan uygulamalarının birlikte uygulandığı kombine tedavilerin daha iyi klinik iyileşme skorları sağladığı bildirilmiştir (Dernek ve Kesiktaş, 2019; Giombini ve ark., 2016).

TME-OA ile ilişkili ozon-oksijen gaz karışımı ve ajan uygulamalarını içeren kombine eklem içi tedavilerin etkinliğini değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Giombini ve ark. 2016 yılında yürüttüğü bir klinik çalışmada toplamda 70 diz osteoartrozlu hastalarda HA, ozon-oksijen gaz karışımı ve bu iki uygulamanın birlikte kullanımını içeren üç tedavi (5 hafta haftada bir enjeksiyon) yönteminin etkinliğini 2 aylık takip periyodunda klinik olarak incelemişlerdir. Kombine tedavi alan

gruptaki hastalarda, günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesi daha yüksek skorlarda kaydedilmiş ve bu hasta gruplarında eklem içi verilen HA ve ozon-oksijen gaz karışımının ayrı ayrı verilmesine kıyasla birlikte kombine verilesinin anlamlı derecede daha iyi klinik iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir (Giombini ve ark., 2016).

2019 yılında yürütülen bir çalışmada (Dernek ve Kesiktaş, 2019), erken evredeki 80 diz osteoartritli hastalarda tek başına eklem içi uygulanan PRP ve PRP+ozon-oksijen gaz karışımı tedavilerin klinik etkinliği 6 aylık takip periyodunda değerlendirmişlerdir. WOMAC ve VAS skorlarının kombine tedavi alan grupta 3 aylık takip periyodunda daha düşük olduğu, ayrıca enjeksiyon alanındaki hiperenflamasyonun post-operatif 10 günde kombine grupta daha düşük oranlarda görüldüğü bildirilmiştir. Kombine tedavide ozon gazının ilave etkisi ile operasyon sonrası ağrı yoğunluğunda azalma ve daha hızlı iyileşmelerin olduğu gözlemlenmiştir.

Yang ve ark. (Yang ve Chen, 2023), Ekim 2020 ile Ekim 2021 tarihleri arasında eklem içi HA+Ozon ve HA uygulanan toplam 292 diz osteoartritli hastayı klinik ve biyokimyasal makırlar ile etkinliklerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmiştir. Tedavi sonrasında araştırma grubunun VAS skoru ve eklem sıvısındaki inflamatuvar faktörlerin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük görüldüğü bildirilmiştir.

2.7.4. Medikal Ozon Uygulamalarının Etkinliği ve Güvenilirliği

Eklem içi uygulanan medikal ozon-oksijen gaz karışımının etkinliğine yönelik kullanılan **doz miktarı ve seans sayısı** incelendiğinde, kullanılan ozon gazı 10-80 µg/L olarak değişen oranlarda kullanılmasının yanında, uygulama seans ve süreleri haftalık veya aylık olarak tek veya 5 seans gibi geniş bir parametrede literatürde sunulmaktadır. Yapılan deneysel bir çalışmada (Chen ve ark., 2013) romatoid artritli ratlarda 10 ila 50 µg/l arasında oksijen-ozon gazı haftalık olarak 3 seans diz eklemlerine verilmiş ve serum ve sinoviyal TNF-α ve TNF-R1 ve TNF-R2 seviyeleri üzerinde ozon gazının farklı

konsantrasyonlarının etkisi incelenmiştir. Serum seviyelerinde bu parametrelerde gruplar arası farklılık görülmemesine rağmen, 40 ve 50 µg/L uygulanan gruplarda TNF-α ve TNF-R2 sinoviyal seviyelerinde anlamlı bir düşüş görüldüğü, TNF-R1 seviyesinin ise 40 µg/L verilen grupta daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Ayrıca 40 µg/L verilen grupta eklem şişliğinin etkili bir şekilde baskılandığı belirtilmiştir. Bir diğer deneysel çalışmada Rat kondrositleri üzerinde ozon gazı konsantrasyonlarının değerlendirilmiş, konsantrasyona bağlı olarak uygulanan 40, 50 ve 60 µg/L dozunda hücre canlılığının azaldığı ve 30 µg/L ozon gazı dozunun en uygun optimal doz olduğu, bu doz ile IL-1β ile kondrositlerin stimüle edildiği ve hücre canlılığının korunduğu belirtilmiştir (Zhao ve ark., 2018).

Yapılan bir diğer in vitro çalışmada ratlarda oluşturulan TME-OA modellerinde eklem içi uygulanan 3 farklı ozon dozunun etkinliği karşılaştırılmıştır. Medikal ozon grubundaki ratlara 3 hafta boyunca haftada bir kez sırasıyla 20, 30, 40 mg/L medikal ozon oksijen eklem içi enjeksiyonu yapılmıştır. Sonuç olarak, 20 ve 30 mg/L kütle konsantrasyonlarında tıbbi ozonun eklem içi enjeksiyonu, özellikle 20 mg/L tıbbi ozon enjekte edildiğinde sıçanlarda temporomandibular eklem osteoartritinin ilerlemesini önemli ölçüde hafiflettiğini ancak bununla birlikte, sıçanların temporomandibular eklemindeki osteoartrit derecesi, ozon kütle konsantrasyonu 40 mg/L'ye yükseldiğinde ağırlaştığı görülmüştür (Zhang, 2024).

TME de eklem içi ozon uygulamasını literatürde incelediğimizde 2012 yılında yayınlanmış Daif (Daif, 2012) tarafından yürütülen tek çalışmanın var olduğu görülmektedir. Araştırmacının TME internal düzensizliklerinde ozonun rolünü araştırdığı çalışmada ozonun TME eklem içi uygulamadaki uygun konsantrasyonu belirlemek amacıyla 3 farklı artan ozon gazı konsantrasyonu (5, 8 ve 10 µg/mL) kullanarak 9 hastada bir pilot çalışma gerçekleştirmiş ve pilot deneme sonuçlarına göre, hastaların klinik

disfonksiyon indekslerinde düşüş göstermeyen daha düşük konsantrasyonlarla karşılaştırıldığında, 10 µg/mL'lik konsantrasyonun terapötik açıdan daha uygun olduğunu belirlemiştir.

Eklem içi uygulanan medikal ozon tedavilerinin elde edilen klinik etkinlik sürelerinin bazı çalışmalarda değerlendirildiği ve elde edilen klinik iyileşme skorlarının kısa dönem sonra ortadan kalktığı belirtilmiştir (Duymus ve ark., 2017). Bazı çalışmalarda ise ozon ile ek ajanların birlikte uygulandığı kombine tedavilerin etkinlik süresini artırdığı bildirilmektedir (Al Bayati, 2023). Duymuş ve ark. yaptıkları bir çalışmada (Duymus ve ark., 2017), 102 diz osteoartritli hastayı 3 gruba ayırmış ve 1. gruba aylık olarak 2 seans PRP, 2. gruba tek doz HA ve 3. gruba haftalık 4 seans olmak üzere 30 µg/L oksijen-ozon gazını eklem içi uygulamışlardır. 1, 3, 6 ve 12 aylık klinik takiplerde gruplar arasında 1. ayda benzer iyileşme skorlarının elde edildiği, 3. ayda oksijen-ozon gazının kullanıldığı hasta grubundaki iyileşme skorlarının azalıp, bu etkinin 6. ayda ortadan kalktığı ve PRP ve HA enjeksiyonlarında benzer oranlarda olan pozitif klinik iyileşmelerin bu süre zarfında devam ettiği, 1 yıllık takip periyodunun sonunda ise PRP'nin HA grubundan daha fazla oranda klinik iyileşme skorlarına ulaştığı bildirilmiştir.

Al Bayati 2023'de yayınladığı bir klinik çalışmada, farklı seanslarda ve dozlarda ozon, ozon+HA enjeksiyonları ve ozon+kortikosteroid enjeksiyonları uygulayarak, ağrı ve fonksiyon üzerindeki etkinliklerini karşılaştırmalı olarak uzun dönem takip periyodunda 6 ay, 6-12 ay ve 12 aydan daha uzun süreli olarak değerlendirmiştir. Ozon enjeksiyonlarının 3 veya daha fazla seanslarda yapılmasının iyileşmede elde edilen fayda yüzdesini artıracığı, etkinlik süresini daha da uzatabileceğini bildirmişlerdir. Ozon ve kombine tedavilere ilişkin en iyi klinik iyileşme cevabının hafif ve orta seviyeli osteoartritli hastalardan alındığı vurgulanmıştır. Ozon, ozon+HA ve ozon+KS grupları arasında ise tedavi etkinliği, etkinlik süresi ve güvenilirliği açısından istatistiksel olarak

anlamlı bir farklılığın olmadığını ve kombine tedavilerle etkinlik süresinin artırıldığı bildirilmiştir (Al Bayati, 2023).

Genel olarak ozon tedavisinin, özellikle de modern tıbbi ozon jeneratörlerinin büyük bir hassasiyetle uygulandığı tedavilerin yüksek güvenliği konusunda birçok araştırmacı hemfikiridir. Son dönemlerde yapılan sistematik derleme ve meta analizlerde osteoartrit tedavisinde ozon enjeksiyonu uygulanan çok sayıdaki çalışmada önemli hiçbir komplikasyonun oluşmadığı bildirilmiş, bazı çalışmalarda ya hiçbir komplikasyonun görülmediği ya da minör komplikasyonların olduğu rapor edilmiştir (Raeissadat ve ark., 2018). Fakat medikal ozon tedavisinin güvenliğine yönelik literatür incelemesi yapıldığında, lokal (Seyman ve ark., 2012; Wang ve ark., 2018) ve sistemik (Marchetti ve La Monaca, 2000) ozon uygulamalarına yönelik bazı komplikasyonların da bildirilmiş olduğu görülmektedir. Eklem içi uygulamalarda ozonun akut ve kronik toksisitesi olmadığı bilinmekle beraber diz osteoartritinde eklem içi ozon-oksijen gaz karışımı uygulama sonrası septik artritisin geliştiğini bildiren bir vaka sunulmuştur (Seyman ve ark., 2012). Başka bir çalışmada artroskopik cerrahi sonrası uygulanan eklem içi ozon uygulamasının postoperatif eritem ve orta şiddette ağrı oluşturduğu, bu durumun birkaç dakika içinde kendiliğinden ortadan kalktığı belirtilmiştir (Wang ve ark., 2018). Bel ağrısı nedeniyle epidural boşluğa lokal enjeksiyon olarak uygulanan epidural lizis amacıyla oksijen-ozon tedavisi alan bir hastada nadir bir durum olarak yaşamı tehdit eden bir komplikasyon olarak kardiyopulmoner arrest ve pnömosefali geliştiği 2018’de vaka raporu olarak sunulmuştur (Beyaz ve ark., 2018). Bunun dışında en ciddi yaygın yan etki genellikle infiltrasyon sırasında yaşanan ağrı ile ilişkilendirilen bir vagal reaksiyon durumudur. Özellikle lokal uygulamalarda yüksek konsantrasyondaki büyük bir gaz hacmi kullanılıyorsa, enjeksiyonun yavaş yapılması gerektiği göz ardı edilmemelidir (Zambello ve ark., 2006).

Ozon uygulamalarıyla ilgili literatürde sunulmuş olan en ciddi komplikasyon ise Marchetti ve ark. (Marchetti ve La Monaca, 2000) tarafından bildirilen psoriasis nedeni ile sistemik ozon uygulanan hastada aniden gelişen kardiyak arrest vakasıdır. Şubat 1996'da 20 yaşında bir kadın, otohemotransfüzyonla 31. ozon-oksijen tedavisi sırasında aniden bilincini kaybetmiş ve hastayı geri döndürmek mümkün olmamıştır.

Medikal ozon uygulamasına yönelik vaka seçimiyle ilgili kontrendike hasta gruplarının varlığı değerlendirildiğinde; mutlak bir kontrendikasyon olarak şiddetli glikoz-6 fosfat dehidrojenaz eksikliğinin (favizm) varlığı görülmüştür. Bu enzim, lipoperoksitlerin kırmızı kan hücrelerinde üreteceği oksidasyonun tamponlanmasından sorumlu olan glutatyon sistemine hidrojen iyonları sağlamak için gereklidir (Hidalgo-Tallón ve ark., 2022) ve yoksunluğunda ozon uygulaması sonrası ortaya çıkan ROS ve LOP serbest radikaller parçalanamayıp vücuttan atılamayacağı için eksikliği görülen hastalarda ozon uygulaması kontrendikedir. Sistemik ozon tedavisine ilişkin göreceli kontrendikasyonlar arasında kontrolsüz hipertiroidizm, trombositopeni, ciddi kardiyovasküler dengesizlik ve nöbet durumları da yer almaktadır. Ayrıca sistemik ozon tedavisinin hamile hastalarda kullanılması da derinlemesine test edilmediğinden tavsiye eden bir yöntem değildir (Hidalgo-Tallón ve ark., 2022)

2.8. Yapılan Tüm Literatür İncelemeleri Işığında; Bu Tez Çalışmasının Özgün Değeri

1. Temporomandibular eklem osteoartritli hastalarda sadece medikal ozon uygulamasının etkinliğini değerlendiren ilk çalışma olması
2. Temporomandibular eklem osteoartritli hastalarda medikal ozon uygulamasını takiben ayrı ayrı uygulanan eklem içi ajan enjeksiyonların (PRP, HA ve Kortikosteroid) etkinliklerini ayrı ayrı olarak ve ayrıca kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak değerlendiren ilk literatür çalışması olması

3. Temporomandibular eklem osteoartritli hastalarda medikal ozonun ve sonrasındaki ajan uygulamalarıyla kombine yürütülen protokolün tedavi amacıyla ilk kez uygulanacak olmasından dolayı, yeni çalışmalara ışık tutacak ve yol açacak potansiyele sahip olması oluşturmaktadır.

Bu tez çalışmasında Temporomandibular eklem osteoartritli hastalarda sadece medikal ozon uygulaması, medikal ozon+PRP, medikal ozon+HA ve medikal ozon+Kortikosteroid uygulamalarının kısa dönem klinik etkinliklerinin araştırılması ve bu uygulamaların etkinliklerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Bu tez çalışması ile;

4. Artrosentez yapılmadan uygulanan medikal ozon enjeksiyonlarının tek başına etkinliklerinin araştırılması ve bu etkinliğin kontrol grubuyla karşılaştırılması
5. Medikal ozonu takiben uygulanan PRP, HA ve Kortikosteroid eklem içi enjeksiyonlarının klinik iyileşme üzerinde herhangi bir üstünlük sağlayıp sağlamayacağının belirlenmesi ve bu grupların ayrı ayrı kontrol grubuyla karşılaştırılması
6. Ülkemizde maliyet giderlerine neden olan ticari olarak üretilen eklem içi ajanlara duyulan gereksinimlerinin ozon ve otolog PRP uygulamalarıyla azaltılıp azaltılamayacağının belirlenmesi hedeflenmektedir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışma Dizaynı

Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı kliniğine TME bölgesinde ağrı, ses ve fonksiyon kaybı şikayetleri ile başvuran ve klinik ön tanıda temporomandibular eklem osteoartriti (TME-OA) olduğu düşünülen, hastalardan alınan Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KIBT) ve Manyetik Rezonans (MR) görüntülemeye TME-OA tanısı konulan 60 erişkin hastanın dahil olduğu prospektif randomize klinik çalışma yürütülmüştür.

Çalışmamızın, Sağlık Bakanlığı Genel Müdürlüğü Geleneksel, Tamamlayıcı ve Fonksiyonel Tıp Uygulamaları Dairesi Başkanlığı (01.04.2022/E-37106781-000-46298) ve ardından da Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (15.04.2022/E-66175679-514.11.01-734807) tarafından ‘Klinik Araştırma Onayı’ alınmıştır. Araştırmaya katılan tüm hastalara, uygulanmasına karar verilen tedavi yöntemi, bu yöntemin TME osteoartriti tedavisindeki rolü ve muhtemel tedaviye ilişkin komplikasyonlar hakkında bilgi verilmiştir. Bilgilendirmeler sonunda tüm hastalardan imzalanmış bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Hastalara ait tüm eklem içi ozon uygulamaları Sağlık Bakanlığı Onaylı Ozon Uygulama Sertifikasına sahip kişi tarafından yapılmıştır. Bu tez çalışması, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) destekli 1001 Bilimsel Araştırma ve Destekleme Projesi (221S919) kapsamında desteklenmiştir.

3.2. Hasta Seçim Kriterleri

Bu çalışma (DC/TMD axis I, group IIb) kriterlerine göre TME osteoartriti teşhisi konulmuş ve Wilkes (Wilkes 1989) tarafından internal düzensizliklerin patolojik bulguları için yapılan sınıflamada temporomandibular eklemde radyolojik olarak sert dokularda dejeneratif değişiklikleri içeren Wilkes stage IV veya Wilkes stage V’e sahip 18 yaş üstü erişkin hastaları içermektedir. Hastalar cinsiyet farkı gözetilmeksizin

seçilmiştir. Ağrısız ve/veya hafif ağrı semptomları gösteren osteoartrozdan farklı olarak, osteoartrit hastalarında genellikle görülen orta ve üzeri seviyede ağrı şikayetine sahip ve aynı zamanda fonksiyonel çene hareketlerinde ağrı semptomlarında artış olduğu tespit edilen hastalar bu çalışmaya dahil edilmiştir. Bu sebeplerle çalışmamızda bulunan hasta grupları 10'luk VAS skalasında 4 ve üzeri ağrı semptomu rapor eden TME osteoartritli hastalardan oluşmuştur.

Aşağıdaki özelliklere sahip hastalar çalışma ve kontrol gruplarına dahil edilmemiştir:

1. Hematolojik veya nörolojik hastalıkları olanlar,
2. Enflamatuvar veya konnektif doku hastalıkları olanlar,
3. Baş ve boyun bölgesinde malign hastalıkları olanlar
4. Önceden TME hastalıklarından tedavi gören hastalar
5. Kraniyofasiyal cerrahi uygulanmış olan hastalar
6. Medikal ozon tedavisi için kontrendike olan hipertroidli hastalar,
7. Glucose-6 fosfataz enzim eksikliği olan, favizmi olan, gluten alerjisi olan hastalar
8. Ayrıca, bruksizm gibi parafonksiyonel alışkanlıkların sonucunda osteoartrit gelişebilmektedir. Bu durumda olan bazı vakaların tedavisinde eşzamanlı olarak rehabilitasyon (stabilizasyon) splinti kullanılması ihtiyacı duyulması sebebiyle, bruksizmi olan ve rehabilitasyon (stabilizasyon) splinti kullanılması ihtiyacı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bruksizm teşhisinde; hastanın anamnezinde bruksizm olması, masseter hipertrofi, bruksizme bağlı okluzal aşınmalar ve özellikle masseter kasta olmak üzere çiğneme kaslarında sabah uyandığında ağrı hikayesi olması kriter olarak alınmıştır.

Her bir gruptaki birey sayısı, GÜÇ ANALİZİ (Power analysis) kullanılarak (G*Power Version 3.1.9.7) hesaplanmıştır. Maksimum ağız açıklığının klinik olarak anlamlı değişim seviyesi olan 4 mm'lik bir artışı %80 güç ve 0,05 anlamlılık seviyesinde saptayabilecek için gerekli olan en az hasta sayısı güç analizi ile hesaplanmış ve bu analiz her bir gruba 11 bireyin dahil edilmesi gerektiğini göstermiştir. Tedavi sırasında terk edecek hastaların olabileceği ihtimali göz önüne alınarak her bir gruptaki planlanan hasta sayısını minimum sınırlarda tutabilmeyi garanti etmek amacıyla her bir grubun 12 hastadan oluşturulmasına karar verilmiştir.

Kontrol grubu, hasta dahil edilme kriterlerini sağlamasına rağmen tedavi almayı reddeden fakat kontrol ve takip altında kalmak isteyen hastalardan oluşmaktadır. Randomizasyon bu yüzden sadece çalışma grupları için uygulanmıştır.

Tedaviyi kabul eden hastalar ise rastgele bir şekilde uygulanan tedavi tekniğine göre eşit sayıda 4 farklı gruba ayrılmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olan hastaların randomizasyonu şu şekilde yapılmıştır: Randomize sayı üreticisi (www.randomizer.org) programına 1'den 48'e kadar olan sayıları eşit sayıda olacak şekilde 4 gruba bölerek, her bir grupta rastgele 12 rakam üretmesi istenmiştir. (Örneğin: Set #1= 37, 47, ..., 31, 48; Set #4= 41, 2, ... 26, 46). Her hasta için üzerinde takip numaralarının olduğu 48 adet zarf hazırlanmıştır. Randomize sayı üreticisinin ürettiği sayılar zarfın üzerine yazılmış ve ilgili zarfın içine hangi grup olduğu işlenip zarflar kapatılmıştır. Çalışmaya başladıktan sonra çalışma grubundaki her hastadan tedavi başlangıcında 1'den 48'e kadar bir numara söylenmesi istenmiş ve hastanın söylediği numaradaki zarf açılarak içerisinde yazılı olan grubun gerektirdiği tedavi uygulanmıştır.

Tüm hastaların işlem öncesi klinik kayıtları, temporomandibular ekleme ait KIBT ve MR görüntü kayıtları alınmıştır. Alınan tüm klinik kayıtlar ve hastalara ait radyolojik

görüntüler hastanın hangi gruba ait olduğu bilinmeden değerlendirilmiş ve kaydedilmiştir. Fakat bu tez çalışması sadece klinik verilerdeki değişimleri içerdiğinden, radyolojik verilere ait değerlendirmeler bu tez çalışması kapsamında sunulmamıştır.

Bu tez çalışmasına dahil edilen 60 hastanın, rastgele bir şekilde her bir grupta 12 hasta olacak şekilde 5 farklı gruba ayrılması planlanmıştır. Her bir gruba ait uygulanacak tedavi protokolü aşağıda belirtildiği şekilde uygulanmıştır.

Grup 1. Kontrol grubu: TME-OA teşhisi konulan ancak herhangi bir tedavi almayı kabul etmeyen hastalardan oluşturulmuştur. Bu gruptaki bireylerde eklem içi enjeksiyon yapılmamış, herhangi bir tedavi yapılmamıştır. Hastalara ait klinik kayıtlar işlem öncesi, işlem sonrası 3. ve 6. aylarda tekrar alınmıştır.

Grup 2. Medikal ozon grubu: Bu gruba alınan hastaların dejeneratif eklemlerine artrosentez uygulanmadan ozon-oksijen gaz konsantrasyonu 1 mL eklem içi anesteziyi takiben 15 µg/L olarak haftada bir kez toplam 4 seans 2 mL eklem içi olarak uygulanmıştır. Hastalara ait klinik kayıtlar işlem öncesi, işlem sonrası 3. ve 6. aylarda tekrar alınmıştır.

Grup 3. Medikal ozon + HA grubu: Bu gruba alınan hastaların dejeneratif eklemlerine artrosentez uygulanmadan ozon-oksijen gaz konsantrasyonu 1 mL eklem içi anesteziyi takiben 15 µg/L olarak haftada bir kez toplam 4 seans 2 mL eklem içi olarak uygulanmıştır. Medikal ozon uygulaması sonrasındaki 1.haftada 1 ml hyalüronik asit eklem içi anesteziyi takiben uygulanmıştır. Hastalara ait klinik kayıtlar işlem öncesi, işlem sonrası 3. ve 6. aylarda tekrar alınmıştır.

Grup 4. Medikal ozon + KS grubu: Bu gruba alınan hastaların dejeneratif eklemlerine artrosentez uygulanmadan ozon-oksijen gaz konsantrasyonu eklem içi 1 mL anesteziyi takiben 15 µg/L olarak haftada bir kez toplam 4 seans 2 mL eklem içi olarak uygulanmıştır. Medikal ozon uygulaması sonrasındaki 1.haftada 1 ml Kortikosteroid

eklem içi anesteziyi takiben uygulanmıştır. Hastalara ait klinik kayıtlar işlem öncesi, işlem sonrası 3. ve 6. aylarda tekrar alınmıştır.

Grup 5. Medikal ozon + PRP grubu: Bu gruba alınan hastaların dejeneratif eklemlerine artrosentez uygulanmadan ozon-oksijen gaz konsantrasyonu 1 mL eklem içi anesteziyi takiben 15 µg/L olarak haftada bir kez toplam 4 seans 2 mL eklem içi olarak uygulanmıştır. Medikal ozon uygulaması sonrasındaki 1.haftada 1 ml PRP eklem içi anesteziyi takiben uygulanmıştır. Hastalara ait klinik kayıtlar işlem öncesi, işlem sonrası 3. ve 6. aylarda tekrar alınmıştır.

3.3. Eklem İçi Anestezi Uygulanması

Tüm çalışma gruplarındaki hastaların ilgili dejeneratif eklemi içeren preauriküler alan, uygulamalar öncesinde antiseptik solüsyon (povidon iyot) ile silinmiştir. Dış kantus-tragus hattı üzerinde tragusun önünde 10 mm anterior, 2 mm inferiorda olacak şekilde nokta işaretlemesi yapılmış ve eklem içi enjeksiyonlar için 27 gag lık dental enjektör iğnesi bu giriş noktasına dıştan içe, aşağıdan yukarıya ve arkadan öne olacak şekilde pozisyon verilerek yerleştirilmiş ve 1 mL eklem içi anestezi Ultracaine DS-Fort (Sanofi Sağlık Ürünleri LTD. %4 articaine, adrenalin 1/100.000) veya Sefacaine (Vem İlaç San. ve Tic. Mepivacaine) uygulanmıştır.

3.4. Ozon-Oksijen Gaz Karışımının Konsantrasyon, Seans Süre ve Sayılarının Belirlenmesi

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, TME veya diğer eklemlerde kullanılan eklem içi oksijen-ozon gaz konsantrasyonlarının 10-80 µg/L olarak değişen oranlarda kullanıldığı görülmektedir. 2012 yılında TME iç düzensizlik olan hastalar üzerinde 3 artan konsantrasyonu (5, 8 ve 10 µg/mL) kullanılarak 9 hasta üzerinde bir pilot çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada 2 mL olarak uygulanan ozon-oksijen karışımı için uygun konsantrasyonun diğer dozların klinik disfonksiyon indeksinde bir değişikliğe

neden olmadığı yani yetersiz olduğu sebebi ile 10 µg/mL olduğu bildirilmiştir (Daif, 2012). Yapılan deneysel bir çalışmada (Chen ve ark., 2013) romatoid artritli ratlarda 10 ila 50 µg/L arasında oksijen-ozon gazı haftalık olarak 3 seans diz eklemlerine verilmiş ve 40 ve 50 µg/L uygulanan gruplarda TNF-α ve TNF-R2 sinoviyal seviyelerinde anlamlı bir düşüş görüldüğü, TNF-R1 seviyesinin ise 40 µg/L verilen grupta daha yüksek olduğu ve ayrıca 40 µg/L verilen grupta eklem şişliğinin etkili bir şekilde baskılandığı belirtilmiştir. Literatürde eklem içi uygulamalar ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda kullanılan oksijen-ozon gaz konsantrasyonunun 15 veya 30 µg/L olduğu görülmektedir (Babaei-Ghazani ve ark., 2018) Bu araştırma TME osteoartritli hastalarda eklem içi oksijen-ozon gazının etkinliğinin değerlendirileceği ilk çalışma olmasından dolayı, çalışmamızda literatürde sıklıkla kullanılan bu 2 dozdan düşük olanının (15 µg/L) kullanımı uygun görülmüştür. Bunun yanında bu proje ve tez çalışması öncesinde 15 ve 30 µg/L olmak üzere eklem içi uygulanan bu iki farklı dozun etkinliğini 1 yıllık uzun dönemde klinik olarak değerlendirdiğimiz bir pilot çalışmada, bu iki dozun çiğneme etkinliğindeki iyileşme skorları hariç benzer klinik etkinliğe sahip olduğu, yüksek olan dozda uygulama sonrası hasta tarafından algılanan ağrı şikayetlerinin daha yoğun olduğu görülmüştür. Bu nedenle çalışmamızda 15 µg/L oksijen-ozon gaz konsantrasyonu kullanılmıştır.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde TME veya diğer eklemlerde kullanılan eklem içi oksijen-ozon gazının uygulama seans ve süreleri haftalık veya aylık olarak tek veya 5 seans gibi geniş bir yelpazede olduğu görülmektedir. Ancak, yapılan çalışmaların çoğunda haftalık 3-4 seans uygulandığından (Chen ve ark., 2013), çalışmamızda oksijen-ozon gazı haftalık olarak 4 seans uygulanmasına karar verilmiştir. Çene eklemi diz eklemi gibi olmayıp, çiğneme, konuşma ve yutkunma gibi stomatognatik sistemin zorunlu fonksiyonlarını yerine getirmek için hareket fonksiyonlarını gerçekleştirmektir.

Bu zorunluluk göz önüne alındığında, eklem için enjeksiyon sonrasında enjeksiyona ve verilen ajanlara bağlı olarak gelişmesi muhtemel ağrının azalması ve çene eklemine rehabilitasyona izin vermek için enjeksiyonların aralıklı yapılması tarafımızca uygun görülmüştür. Bu sebeple çalışmamızda haftada bir kez ve 4 hafta süreyle eklem içi ozon enjeksiyonu yapılması tercih edilmiştir. Çalışmamıza uygun olarak osteoartritli hastalarda haftada bir kez ve 4 hafta süreyle ozon enjeksiyonu yapan çalışmalar bulunmaktadır (Wang ve ark., 2018).

3.5. Eklem İçi Ozon-Oksijen Gaz Karışımının Uygulanması

Ozon jeneratörü (Ozomed Smartline, Germany) (Şekil 3.1) 15 µg/L ozon-oksijen gaz konsantrasyonu üretecek şekilde uygulama öncesinde hazırlanıp, öncesinde verilen eklem içi anesteziyi takiben, anestezi yapılan dental enjektörün iğne ucu eklemde çıkarılmadan, ozon gazı lateks içermeyen özel 20'lik steril bir enjektör ile 15 µg/L konsantrasyonda 2 ml çekilip beklemeksizin ilgili eklem uygulanmıştır.



Şekil 3.1. Kullanılan Ozomed-Smart ozon jeneratörü, PRP elde etmek için kullanılan santrifüj cihazı ve eklem içi ozon enjeksiyonu

Tüm çalışma gruplarında bu eklem içi ozon uygulaması haftada bir olmak üzere toplamda 4 seans olarak uygulanmıştır. Eklem içi ozon enjeksiyonlarından sonra hastalara yumuşak diyet önerilmiş, ozon sonrası gözlemlenebilecek olan ağrıyı giderebilmek için hastaya ağrı kesici olarak antienflamatuar etkinliği olmayan parasetamol reçete edilerek kullanımı tavsiye edilmiştir. İşlem sonrasındaki 2. günden sonra hastalara sıcak uygulamayı takiben ağız açma egzersizleri yapmaları tavsiye edilmiştir.

3.6. Eklem İçi Hyalüronik Asit, PRP ve Kortikosteroid Uygulanması

Eklem içi ajanların uygulanması eklem içi ozon uygulanmasına benzer şekilde yapılmaktadır. Uygulama öncesinde ajanlar hazırlanıp, öncesinde verilen eklem içi anesteziyi takiben, anestezi yapılan dental enjektörün iğne ucu eklemden çıkarılmadan,

ilgili eklem 1 mL olarak uygulanmıştır. Bu gruplarda eklem içi ajan uygulaması eklem içi ozon uygulamasıyla aynı seansta değil, ozon sonrası 1. haftada tek seans olarak uygulanmıştır. Hyalüronik asit olarak; yüksek moleküler ağırlıklı Hyalüronik asit ve 5 farklı peptit (Oligopeptid-92, Nanopeptid-25, Oktapeptid-92, Heptapeptid-16, Dekapeptid-23) içerikli olan 2 mL Prostrolane (Prostrolane, Caregen Co. Ltd. South, Korea) ve Kortikosteroid olarak DepoMedrol (Depo-Medrol, Pfizer, Sanofi İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. Kırklareli/Türkiye) kullanılmıştır (Şekil 3.2). Trombositten zengin plazma (PRP) ise tek aşamalı santrifüj tekniği kullanılarak hazırlanıp 1 mL olarak enjekte edilmiştir.



Şekil 3.2. Çalışmada kullanılan Hyalüronik Asit, Kortikosteroid ajanlar ve kullanılan PRP kiti

3.7. Trombositten Zengin Plazma (PRP)'nın Hazırlanması

PRP otomatik ve manuel olarak birçok metot kullanılarak elde edilmektedir. Bu çalışmada Anitua'nın 1999'da tanımladığı ve daha önceki çalışmalarımızda da kullandığımız tek aşamalı santrifüj tekniğini (Kiliç ve ark., 2015) kullanmayı tercih ettik. Her bir eklem için hastalardan 10 ml kan alınmıştır. Alınan kan antikoagülan (asit-sitrat-dextroz, % 3.2 sodyum sitrat) eklemesi yapılan tüpe (S&M PRP Monocap, STR, Türkiye) (Şekil 3.2) aktarılmıştır. Tüpler Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Bölümü'ne bağlı Ağrı Polikliniğinde var olan santrifüj cihazında (Smart PRP, China) (Şekil 3.1) üretici firmanın önerisi doğrultusunda 3500 rpm hızda 8 dk oda sıcaklığında santrifüj edilmiştir. Trombositten fakir plazma (PPP), trombositten zengin plazma (PRP) ve buffy coat olarak

santrifüj sonrası 3 tabakalı elde edilen kan örneğinden PRP, en zengin içerikte trombosit elde edilebilmesi için buffy coat tabakasına en yakın alandan dikkatlice kırmızı kan hücresi karışmadan 1 mL olarak çekilmiştir. Elde edilmiş olan PRP, CaCl₂ ve trombin ilave edilmeksizin dejeneratif ekleme anesteziyi takiben enjekte edilmiştir (Kiliç ve ark., 2015) .

3.8. Yapılan Klinik Değerlendirmeler

Yapılan tedavilerin klinik etkinlikleri için alınacak kayıtlar; işlem öncesi (T1), işlem sonrasında takip eden 3. (T1) ve 6. (T2) ayda alınmıştır. Alınan kayıtlar visual analog skala (VAS), milimetrik ölçüm kayıtlarından oluşan hareket miktarlarını ve palpasyon ağrılarını değerlendiren 5 seviyeli skala değerlendirmelerini içermektedir. VAS kayıtları klinik olarak şu parametreleri içermektedir:

Ağrı (genel ağrı şikâyeti),

1. Eklem sesi,
2. Çiğneme etkinliği,

Bu değerlendirmelerde; 10 mm'lik bir skala üzerine hasta tarafından ağrı, ses ve çiğneme etkinliğinin değerini işaretlemesi istenmiş ve ağrı, ses ve çiğneme etkinliğinin VAS skorları cetvel yardımıyla ölçülerek kaydedilmiştir. VAS kayıtları hasta takip formunda 0 (0= ağrı yok, ses yok, çiğneme etkinliği çok düşük sadece sıvı şeyler tüketebilme) ile 10 (10= ağrı şiddetli dayanılmaz, ses şiddetli, çiğneme etkinliği çok iyi her türlü sert gıda tüketebilme) arasında yer almıştır.

Yapılan tedavilerin alt çene hareket miktarları üzerine olan etkileri işlem öncesi, işlem sonrasında takip eden 3. ve 6. ayda olmak üzere ağrısız ve ağrılı maksimum ağız açıklığı (MIO) ve lateral ve protruziv hareket miktarlarının ölçümü ile değerlendirilmiştir. Hastaların hareket miktarları cetvel yardımıyla milimetrik olarak ölçülmüştür.

Yapılan tedavilerin TME lateral ve posterior palpasyon ağrıları üzerine olan etkileri işlem öncesi, işlem sonrasını takip eden 3. ve 6. ayda olmak üzere 5 seviyeli skala ile değerlendirilmiş (0; ağrı yok, 1; hafif, 2; orta, 3; yoğun, 4; şiddetli) ve kayıt altına alınmıştır.

3.9. Körleme Tekniği (Blindness)

İşlem öncesi, işlem sonrasını takip eden 3. ve 6. ayda olmak üzere alınmış olan visual analog skala (VAS) işaretlemeleri VAS skalası üzerine hastalar tarafından işaretlenmiş ve bu işaretlemelerin hangi grup hastaya ait olduğundan habersiz olan bir bağımsız bir araştırmacı tarafından VAS skorları cetvel yardımıyla ölçülerek kaydedilmiştir.

İşlem öncesi, işlem sonrasını takip eden 3. ve 6. ayda olmak üzere maksimum ağız açıklığı, lateral ve protruziv hareket miktarlarının ölçümü bir cetvel ile her bir hastanın hangi gruba ait olduğundan habersiz olan bağımsız araştırmacı tarafından gerçekleştirilmiştir.

İşlem öncesi, işlem sonrasını takip eden 3. ve 6. ayda olmak üzere TME ‘in lateral ve posterior palpasyon ağrılarının değerlendirmesi her bir hastanın hangi gruba ait olduğundan habersiz olan bağımsız araştırmacı tarafından gerçekleştirilmiştir.

3.10. İstatiksel Değerlendirme

Tüm istatistiksel analizler SPSS analiz programı, Version 20.0, kullanılarak yapılmıştır. Parametrik verilerin dağılımı Shapiro Wilks testiyle incelenmiş ve verilerin normal dağılım göstermediği belirlenmiştir. Bu nedenle tüm değişkenler için; istatistiksel veri analizlerinde her bir grup için grup içi karşılaştırmada Friedman ve Wilcoxon testleri kullanılırken, gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırma sonuçları, her bir parametrenin işlem öncesi, işlem sonrası 3. ve 6. aylık dönemlerdeki ortalama değişim değerlerine göre istatistiksel

analizler yapılarak incelenmiştir. P değeri 0.05'ten küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

Grup içi karşılaştırma sonuçları; işlem öncesi ve işlem sonrası 3. ve 6. ayları içeren 3 farklı takip periyodunu içermektedir ve gruplara ait verilerin ortalama değerleri Tablo 1'de sunulmuştur. İşlem sonrası 3 aylık döneme ait verilerin işlem öncesi dönemdeki veriler ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı görülen değişimler, verilerin üzerine yerleştirilen ^a sembolü ile ve işlem sonrası 6 aylık döneme ait verilerin yine işlem öncesi döneme ait verilerle karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı görülen değişimler, verilerin üzerine yerleştirilen ^b sembolü ile gösterilmiştir.

Gruplar arası karşılaştırma sonuçları işlem öncesindeki verilere göre değerlendirilerek 3 ve 6 aylık takip periyotlarını içeren 2 farklı zaman periyodunda ortalama değişim değerlerine göre yapılmıştır. Gruplara ve takip periyotlarına göre ortalama değişim değerleri ve istatistiksel analiz sonuçları Tablo 2'de sunulmuştur. İkili gruplar arası testlerle yeniden değerlendirilerek elde edilen bu verilerin tabloda yorumlanabilmesi açısından; kontrol grubuyla sadece ozon grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı görülen değişimler, verilerin üzerine yerleştirilen ^a sembolü ile ve sadece ozon grubuyla ozon+HA, ozon+KS ve ozon+PRP grupları arasındaki anlamlı çıkan değerler ise verilerin üzerine ^{b, c} ve ^d sembolleriyle gösterilmiştir. Ozon+ HA, ozon+KS ve ozon+PRP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı görülen değişimler ise verilerin üzerine eklenen ^{*}, ^{**} ve [‡] sembolleriyle belirtilmiştir. Ayrıca, kontrol grubuyla ozon+HA, ozon+KS ve ozon+PRP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı görülen değişimler ise ^{x, y} ve ^z sembolleriyle gösterilmiştir.

4. BULGULAR

Bu tez çalışmasının, her grupta 12 hasta olacak şekilde toplamda 60 hasta üzerinde yürütülmesi planlanmıştır. Ozon+PRP grubuna dahil edilen bir hasta, ozon tedavisinin 4. seansı sonrasında kısa süreli bir komplikasyon (baş dönmesi, mide bulantısı ve kusma) yaşamış ve bu seans sonrasında yapılması gereken PRP enjeksiyonunun uygulanmasını kabul etmemiştir. Bu hasta, 4 seanslık eklem içi ozon uygulamalarını tamamladığı için sadece ozon uygulaması yapılan grup 2'ye ilave hasta olarak aktarılmıştır. Tedavi başında tedavi gruplarında olması planlanan bir hasta sonradan tedavi olmaktan vazgeçtiği için bu hasta da kontrol grubuna dahil edilmiştir. Sonuçta, kontrol grubunda ve sadece ozon uygulaması yapılan grupta 13 hasta, diğer gruplarda 12 hasta olacak şekilde toplamda 62 hasta ve bu hastalara ait 93 eklem çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 62 hastanın yaş ortalama değerleri 33.53 ± 14.45 olarak kaydedildi. Çalışmada 5 (%8.06) erkek hasta yer almıştır.

VAS skalası ile değerlendirilen tüm hastaların ortalama değerleri, işlem öncesi dönemde genel ağrı şikâyeti için 6.72 ± 2.74 , eklem sesi için 4.39 ± 3.67 , çiğneme etkinliği için 6.87 ± 1.49 olarak kaydedilmiştir. İşlem sonrası 3 aylık takip periyodunda ağrı şikâyeti 2.63 ± 2.90 , eklem sesi 2.24 ± 2.94 , çiğneme etkinliği 8.80 ± 1.51 olarak kaydedilmiştir. İşlem sonrası 6 aylık takip periyodunda ise ağrı şikâyeti 2.25 ± 3.05 , eklem sesi 1.77 ± 2.55 , çiğneme etkinliği 9.19 ± 1.34 olarak kaydedilmiştir. Gruplara ait farklı takip periyotlarındaki ortalama değerler Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Alt çene hareket miktarlarının ortalama değerleri, işlem öncesi dönemde maksimum ağız açıklığı için 34.87 ± 8.27 , sağ ve sol lateral hareketler için 8.05 ± 2.52 ve 9.15 ± 2.59 ve protruziv hareket miktarları için 9.10 ± 3.04 olarak kaydedilmiştir. İşlem sonrası 3 aylık takip periyodunda maksimum ağız açıklığı 38.40 ± 6.06 , sağ ve sol lateral hareketler 8.40 ± 2.56 ve 9.39 ± 2.64 ve protruziv hareket miktarları 9.42 ± 2.81 olarak

kaydedilmiştir. İşlem sonrası 6 aylık takip periyodunda ise maksimum ağız açıklığı 39.34 ± 6.11 , sağ ve sol lateral hareketler 8.03 ± 2.47 ve 9.82 ± 2.18 ve protruziv hareket miktarları 9.76 ± 2.82 olarak kaydedilmiştir. Ağrısız maksimum ağız açma miktarı ortalama değeri işlem öncesinde 25.92 ± 8.55 , işlem sonrası 3 ve 6 aylık takip periyotlarında ise sırasıyla 33.81 ± 6.96 ve 33.77 ± 6.36 olarak kaydedilmiştir. Gruplara ait farklı takip periyotlarındaki ortalama değerler Tablo 4.1’de sunulmuştur.

TME’in lateral ve posterior palpasyon ağırları işlem öncesi dönem için ortalama değerleri 2.61 ± 1.34 ve 1.72 ± 1.53 olarak, işlem sonrası 3 aylık takip periyodunda 0.67 ± 1.15 ve 0.54 ± 1.10 olarak ve işlem sonrası 6 aylık takip periyodunda ise 0.63 ± 1.18 ve 0.57 ± 1.13 olarak kaydedilmiştir. TME’in lateral ve posterior palpasyon ağırlarının varlığı sırasıyla işlem öncesinde 86 (%92.5) ve 67 (%72) eklemde, işlem sonrası 3 aylık takip periyodunda 34 (%36.6) ve 25 (%26.9) eklemde ve işlem sonrası 6 aylık takip periyodunda 30 (%32.3) ve 27 (%29) eklemde mevcut olarak kaydedilmiştir. Gruplara ait farklı takip periyotlarındaki ortalama değerler Tablo 4.1’de sunulmuştur.

Klinik parametrelerin gruplara göre ortalama değişim değerleri Tablo 4.2’de sunulmuştur. VAS skalası ile değerlendirilen tüm hastaların ortalama değişim değerleri, 3 aylık takip periyodunda ağrı şikâyeti -4.09 ± 3.52 , eklem sesi -2.15 ± 4.15 , çiğneme etkinliği 1.94 ± 1.63 olarak kaydedilmiştir. İşlem sonrası 6 aylık takip periyodunda ise ağrı şikâyeti -4.47 ± 4.07 , eklem sesi -2.62 ± 4.51 , çiğneme etkinliği 2.32 ± 1.80 olarak kaydedilmiştir. Gruplara ait farklı takip periyotlarındaki ortalama değerler Tablo 4.2’de sunulmuştur.

Alt çene hareket miktarlarının ortalama değişim değerleri, işlem sonrası 3 aylık takip periyodunda maksimum ağız açıklığı 3.53 ± 6.42 , sağ ve sol lateral hareketler 0.35 ± 2.10 ve 0.24 ± 2.61 ve protruziv hareket miktarları 0.32 ± 2.61 olarak kaydedildi. İşlem sonrası 6 aylık takip periyodunda ise maksimum ağız açıklığı 4.47 ± 6.85 , sağ ve sol

lateral hareketler -0.02 ± 2.30 ve 0.68 ± 2.17 ve protruziv hareket miktarları 0.66 ± 2.60 olarak kaydedildi. Ağrısız maksimum ağız açma miktarı ortalama değişim değeri işlem sonrası 3 ve 6 aylık takip periyotlarında sırasıyla 7.89 ± 7.00 ve 7.85 ± 7.27 olarak kaydedildi. Gruplara ait farklı takip sürelerindeki ortalama değerler Tablo 4.2’de sunulmuştur.

TME’in lateral ve posterior palpasyon ağrılarının ortalama değişim değerleri işlem sonrası 3 aylık takip periyodunda -1.95 ± 1.58 ve -1.18 ± 1.73 olarak ve İşlem sonrası 6 aylık takip periyodunda ise -1.98 ± 1.65 ve -1.15 ± 1.79 olarak kaydedildi. Gruplara ait farklı takip sürelerindeki ortalama değerler Tablo 4.2’de sunulmuştur.

Grup içi karşılaştırma sonuçları; işlem öncesi (T0) ve işlem sonrası 3.(T1) ve 6.(T2) ayları içeren 3 farklı takip periyodunu içermektedir ve gruplara ait verilerin ortalama değerleri Tablo 4.1’ de sunulmuştur.

Grup içi karşılaştırma sonuçları incelendiğinde; genel ağrı şikâyeti ve TME’in lateral palpasyon ağrısında tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlemlenmiştir ($p < 0.05$). Çiğneme etkinliği, TME’in posterior palpasyon ağrısı ve ağrısız MIO miktarında kontrol grubu hariç diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı değişimler gözlemlenmiştir ($p < 0.05$). Bunun yanında eklem sesinde ozon+KS grubu (Grup 4) hariç diğer gruplarda, MIO miktarında kontrol (Grup 1) ve ozon+PRP grubu (Grup 5) hariç diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmiştir ($p < 0.05$). Diğer değişkenlerde tüm gruplarda anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Tablo 4.1. Klinik parametrelerin işlem öncesi, 3 ve 6 aylık takip dönemlerindeki ortalama değerleri ve bu verilerin Friedman ve Wilcoxon testine göre gruplar içi karşılaştırma sonuçları.

		T0	T1	T2	P değeri
Genel ağrı şikâyeti (VAS)	Kontrol grubu	6.43±2.08	4.42±2.57 ^a	3.45±3.24 ^b	0.009
	Sadece ozon grubu	5.75±3.50	2.23±3.14 ^a	1.57±2.49 ^b	0.000
	Ozon+HA grubu	7.05±3.16	1.12±1.87 ^a	2.74±4.22 ^b	0.000
	Ozon+KS grubu	7.61±2.26	2.69±2.91 ^a	2.47±2.28 ^b	0.000
	Ozon+PRP grubu	6.98±2.21	2.57±3.00 ^a	1.16±2.48 ^b	0.000
Eklem sesi (VAS)	Kontrol grubu	4.62±3.30	4.89±3.67	1.99±2.64 ^b	0.011
	Sadece ozon grubu	4.50±3.89	1.24±2.03 ^a	1.36±2.62 ^b	0.009
	Ozon+HA grubu	4.27±4.25	1.91±2.34 ^a	2.74±3.27	0.042
	Ozon+KS grubu	3.54±3.58	2.16±3.04	1.82±2.10	0.455
	Ozon+PRP grubu	4.92±3.55	1.07±1.74 ^a	1.08±1.87 ^b	0.000
Çiğneme etkinliği (VAS)	Kontrol grubu	7.88±1.36	8.26±1.50	8.44±1.66	0.050
	Sadece ozon grubu	6.42±1.36	8.44±1.81 ^a	9.40±1.24 ^b	0.000
	Ozon+HA grubu	6.95±1.64	9.62±0.76 ^a	9.07±1.52 ^b	0.000
	Ozon+KS grubu	6.34±1.57	8.98±1.43 ^a	9.51±0.75 ^b	0.000
	Ozon+PRP grubu	6.70±1.15	8.81±1.65 ^a	9.59±1.20 ^b	0.000
Ağrılı Maksimum ağız açıklığı-MIO (mm)	Kontrol grubu	37.46±7.50	38.31±6.65	39.62±5.91	0.537
	Sadece ozon grubu	32.08±7.78	35.00±5.72	38.08±6.25 ^b	0.015
	Ozon+HA grubu	31.33±7.39	37.83±6.37 ^a	37.42±7.66 ^b	0.005
	Ozon+KS grubu	34.42±7.69	40.25±5.80 ^a	39.83±5.44 ^b	0.000
	Ozon+PRP grubu	39.08±9.37	40.92±4.58	41.83±5.02	0.695
Ağrısız maksimum ağız açıklığı-MIO (mm)	Kontrol grubu	31.92±10.97	34.69±8.32	34.62±8.28	0.505
	Sadece ozon grubu	20.92±6.66	28.62±6.83 ^a	32.85±5.70 ^b	0.001
	Ozon+HA grubu	24.50±6.42	33.92±5.88 ^a	31.25±7.16 ^b	0.000
	Ozon+KS grubu	24.00±4.79	35.50±5.45 ^a	32.92±4.62 ^b	0.000
	Ozon+PRP grubu	28.17±8.79	36.67±5.73 ^a	37.25±4.33 ^b	0.001

^a; post op 3 aylık takip periyodu verileri, preop verilerle karşılaştırıldığında, p<0.05

^b; post op 6 aylık takip periyodu verileri, preop verilerle karşılaştırıldığında, p<0.05

Tablo 1 (Devamı). Klinik parametrelerin işlem öncesi, 3 ve 6 aylık takip dönemlerindeki ortalama değerleri ve bu verilerin Friedman ve Wilcoxon testine göre gruplar içi karşılaştırma sonuçları.

		T0	T1	T2	P değeri
Sağ lateral hareket miktarı (mm)	Kontrol grubu	8.31±2.14	8.69±2.53	8.31±2.32	0.846
	Sadece ozon grubu	7.31±3.07	7.62±2.90	7.85±2.73	0.529
	Ozon+HA grubu	7.83±2.48	8.33±3.31	7.58±3.37	0.502
	Ozon+KS grubu	7.75±2.67	8.33±2.06	8.08±1.51	0.755
	Ozon+PRP grubu	9.08±2.15	9.08±1.88	8.33±2.39	0.191
Sol lateral hareket miktarı (mm)	Kontrol grubu	9.46±2.96	9.38±3.82	9.85±2.27	0.161
	Sadece ozon grubu	9.0±2.55	8.46±2.50	9.31±2.66	0.627
	Ozon+HA grubu	7.67±2.15	9.25±1.91	9.08±2.31	0.052
	Ozon+KS grubu	9.0±2.95	9.33±2.39	9.75±1.71	0.378
	Ozon+PRP grubu	10.58±1.56	10.58±1.98	11.17±1.40	0.895
Protrüziv hareket miktarı (mm)	Kontrol grubu	9.23±2.77	9.15±3.05	9.08±2.47	0.710
	Sadece ozon grubu	9.31±3.35	9.15±2.64	9.46±2.70	0.862
	Ozon+HA grubu	8.83±3.88	9.83±3.71	9.42±3.73	0.439
	Ozon+KS grubu	8.75±3.19	9.33±2.39	9.92±1.98	0.469
	Ozon+PRP grubu	9.33±2.23	9.67±2.46	11.00±3.05	0.368
TME'in lateral palpasyon ağrısı (5 seviyeli skala)	Kontrol grubu	2.05±1.39	1.32±1.38 ^a	1.37±1.54 ^b	0.020
	Sadece ozon grubu	2.52±1.40	0.14±0.36 ^a	0.14±0.48 ^b	0.000
	Ozon+HA grubu	2.59±1.46	0.65±1.00 ^a	0.76±1.30 ^b	0.000
	Ozon+KS grubu	3.00±1.32	0.94±1.52 ^a	0.71±1.10 ^b	0.000
	Ozon+PRP grubu	2.95±1.03	0.37±0.96 ^a	0.26±0.93 ^b	0.000
TME'in posterior palpasyon ağrısı (5 seviyeli skala)	Kontrol grubu	1.26±1.59	1.11±1.52	1.11±1.52	0.710
	Sadece ozon grubu	1.10±1.48	0.14±0.36 ^a	0.10±0.30 ^b	0.000
	Ozon+HA grubu	1.29±1.16	0.53±0.80 ^a	0.71±1.21	0.030
	Ozon+KS grubu	2.53±1.59	0.47±1.07 ^a	0.65±1.17 ^b	0.000
	Ozon+PRP grubu	2.53±1.22	0.47±1.26 ^a	0.37±0.96 ^b	0.000

^a; post op 3 aylık takip periyodu verileri, preop verilerle karşılaştırıldığında, p<0.05

^b; post op 6 aylık takip periyodu verileri, preop verilerle karşılaştırıldığında, p<0.05

1.Kontrol grubunu içeren Grup 1 de; her iki takip periyodunda, genel ağrı şikayetlerinde ve TME'in lateral palpasyon ağrılarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenirken, eklem sesinde sadece 6 aylık takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmiştir ($p<0.05$). Diğer değişkenlerde anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

2. Eklem içi sadece ozon tedavisi yapılan Grup 2'de; her iki takip periyodunda genel ağrı şikâyeti, çiğneme fonksiyonu, eklem sesi, ağrısız ağız açma miktarı ve TME'in lateral ve posterior palpasyon ağrılarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenirken, ağrılı MIO miktarında ise sadece 6 aylık takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmiştir ($p<0.05$). Diğer değişkenlerde anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

3. Eklem içi Ozon+HA uygulamalarını içeren Grup 3'de; genel ağrı şikâyeti, çiğneme fonksiyonu, ağrısız ve ağrılı MIO miktarında, TME'in lateral palpasyon ağrılarında her iki takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenirken, eklem sesinde ve TME'in posterior palpasyon ağrısında sadece 3 aylık takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmiştir ($p<0.05$). Diğer değişkenlerde anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

4. Eklem içi Ozon+KS uygulamalarını içeren Grup 4'de; genel ağrı şikâyeti, çiğneme fonksiyonu, ağrısız ve ağrılı MIO miktarında, TME'in lateral ve posterior palpasyon ağrılarında her iki takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmiştir ($p<0.05$). Diğer değişkenlerde anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

5. Eklem içi Ozon+PRP uygulamalarını içeren Grup 5'de; genel ağrı şikâyeti, çiğneme fonksiyonu, eklem sesi, ağrısız MIO miktarında, TME'in lateral ve posterior palpasyon ağrılarında her iki takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmiştir ($p<0.05$). Diğer değişkenlerde anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Tablo 4.2. 3 ve 6 aylık takip periyotlarında sonuç değişkenlerinin ortalama değişim değerleri ve Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testine göre gruplar arası karşılaştırma sonuçları

		Grup 1 (Kontrol) n=13	Grup 2 (Ozon) n= 13	Grup 3 (Ozon+HA) n=12	Grup 4 (Ozon+KS) n=12	Grup 5 (Ozon+PRP) n=12	Total	P value
Genel ağrı şikâyeti (VAS)	3 aylık takip periyodu	-2.01±2.46	-3.51±3.70	-5.93±3.67 ^x	-4.92±3.23 ^y	-4.42±3.45 ^z	-4.09±3.52	0.006
	6 aylık takip periyodu	-2.98±3.67	-4.18±4.27	-4.31±5.32	-5.14±3.18	-5.82±3.46	-4.47±4.07	0.224
Eklem sesi (VAS)	3 aylık takip periyodu	0.27±2.47	-3.27±4.48 ^a	-2.36±4.08 ^x	-1.38±5.03	-3.85±3.32 ^z	-2.15±4.15	0.006
	6 aylık takip periyodu	-2.62±3.54	-3.14±5.25	-1.54±5.51	-1.72±3.84	-3.84±4.08	-2.62±4.51	0.309
Çiğneme etkinliği (VAS)	3 aylık takip periyodu	0.38±1.23	2.02±1.43 ^a	2.67±1.68 ^x	2.63±1.64 ^y	2.11±1.19 ^z	1.94±1.63	0.003
	6 aylık takip periyodu	0.56±1.73	2.98±1.30 ^a	2.12±1.72 ^x	3.17±1.60 ^y	2.89±1.44 ^z	2.32±1.80	0.002
Ağrılı Maksimum ağız açıklığı- MIO (mm)	3 aylık takip periyodu	0.85±4.56	2.92±7.39	6.50±4.64 ^{*,x}	5.83±4.53 ^{*,y}	1.83±8.78	3.53±6.42	0.033
	6 aylık takip periyodu	2.15±8.03	6.00±7.44	6.08±5.95	5.42±4.14	2.75±7.78	4.47±6.85	0.098
Ağrısız maksimum ağız açıklığı- MIO (mm)	3 aylık takip periyodu	2.77±7.50	7.69±7.17	9.42±5.04 ^x	11.50±4.30 ^y	8.50±7.89 ^z	7.89±7.00	0.027
	6 aylık takip periyodu	2.69±7.55	11.92±8.05 ^a	6.75±6.59	8.92±2.54 ^y	9.08±7.43	7.85±7.27	0.029

^a; sadece ozon grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, p<0.05

^b; ozon+HA grubu, sadece ozon grubu ile karşılaştırıldığında, p<0.05

^c; ozon+DM grubu, sadece ozon grubu ile karşılaştırıldığında, p<0.05

^d; ozon+PRP grubu, sadece ozon grubu ile karşılaştırıldığında, p<0.05

^{*}; ozon+HA grubu, ozon+DM grubu ile karşılaştırıldığında, p<0.05

^{**}; ozon+HA grubu, ozon+PRP grubu ile karşılaştırıldığında, p<0.05

^{*}, ozon+DM grubu, ile ozon+PRP grubu karşılaştırıldığında, p<0.05

^x; kontrol grubu, ozon+HA grubu ile ile karşılaştırıldığında, p<0.05

^y; kontrol grubu, ozon+DM grubu ile ile karşılaştırıldığında, p<0.05

^z; kontrol grubu, ozon+PRP grubu ile ile karşılaştırıldığında, p<0.05

Tablo 2 (Devam). 3 ve 6 aylık takip periyotlarında sonuç değişkenlerinin ortalama değişim değerleri ve Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testine göre gruplar arası karşılaştırma sonuçları

		Kontrol grubu n=13	Sadece ozon grubu n= 13	Ozon+HA grubu n=12	Ozon+DM grubu n=12	Ozon+PRP grubu n=12	Total	P value
Sağ lateral hareket miktarı (mm)	3 aylık takip periyodu	0.38±1.50	0.31±2.50	0.50±3.09	0.58±1.56	0.00±1.76	0.35±2.10	0.883
	6 aylık takip periyodu	0.00±2.08	0.54±2.15	-0.25±3.19	0.33±1.50	-0.75±2.45	-0.02±2.30	0.637
Sol lateral hareket miktarı (mm)	3 aylık takip periyodu	-0.08±2.72	-0.54±3.13	1.58±2.15	0.33±1.78	0.00±2.89	0.24±2.61	0.263
	6 aylık takip periyodu	0.38±1.26	0.31±2.78	1.42±2.11	0.75±2.26	0.58±2.35	0.68±2.17	0.796
Protrüziv hareket miktarı (mm)	3 aylık takip periyodu	-0.08±2.29	-0.15±2.08	1.00±3.10	0.58±2.94	0.33±2.84	0.32±2.61	0.891
	6 aylık takip periyodu	-0.15±1.57	0.15±2.38	0.58±2.50	1.17±3.04	1.67±3.28	0.66±2.60	0.539
TME'in lateral palpasyon ağrısı (5 seviyeli skala)	3 aylık takip periyodu	-0.74±1.52	- 2.38±1.60 ^a	-1.94±1.43 ^x	-2.06±1.52 ^y	-2.58±1.26 ^z	-1.95±1.58	0.004
	6 aylık takip periyodu	-0.68±1.34	- 2.38±1.40 ^a	-1.82±1.88	-2.29±1.65 ^y	-2.68±1.34 ^z	-1.98±1.65	0.001
TME'in posterior palpasyon ağrısı (5 seviyeli skala)	3 aylık takip periyodu	-0.16±1.64	-0.95±1.40	-0.76±0.97 ^{*,**}	-2.06±1.82 ^{c,y}	-2.05±1.96 ^{d,z}	-1.18±1.73	0.000
	6 aylık takip periyodu	-0.16±1.64	-1.00±1.48	-0.59±1.50 ^{*,**}	-1.88±1.90 ^{c,y}	-2.16±1.74 ^{d,z}	-1.15±1.79	0.000

^a; sadece ozon grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, p<0.05

^b; ozon+HA grubu, sadece ozon grubu ile karşılaştırıldığında, p<0.05

^c; ozon+DM grubu, sadece ozon grubu ile karşılaştırıldığında, p<0.05

^d; ozon+PRP grubu, sadece ozon grubu ile karşılaştırıldığında, p<0.05

^{*}; ozon+HA grubu, ozon+DM grubu ile karşılaştırıldığında, p<0.05

^{**}; ozon+HA grubu, ozon+PRP grubu ile karşılaştırıldığında, p<0.05

^{*}; ozon+DM grubu, ile ozon+PRP grubu karşılaştırıldığında, p<0.05

^x; kontrol grubu, ozon+HA grubu ile ile karşılaştırıldığında, p<0.05

^y; kontrol grubu, ozon+DM grubu ile ile karşılaştırıldığında, p<0.05

^z; kontrol grubu, ozon+PRP grubu ile ile karşılaştırıldığında, p<0.05

Gruplar arası karşılaştırma sonuçları işlem öncesindeki verilere göre değerlendirilerek 3 ve 6 aylık takip periyotlarını içeren 2 farklı zaman periyodunda ortalama değişim değerlerine göre yapılmıştır. Gruplara ve takip periyotlarına göre ortalama değişim değerleri ve istatistiksel analiz sonuçları Tablo 4.2’de sunulmuştur.

Gruplar arası karşılaştırma sonuçları incelendiğinde; gruplar arası ortalama yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p<0.05$). Sonuç değişkenlerinin ortalama değişim değerleri karşılaştırıldığında; çiğneme etkinliği, ağrısız MIO miktarı, TME’in lateral ve posterior palpasyon ağrılarında her iki takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmişken, genel ağrı şikâyeti, eklem sesi ve ağrılı MIO miktarında sadece 3 aylık takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmiştir ($p<0.05$). Diğer değişkenlerde anlamlı bir fark görülmemiştir.

Kontrol grubuyla çalışma grupları karşılaştırıldığında;

1. Kontrol grubuyla sadece ozon tedavisi alan grup karşılaştırıldığında (Grup 1 ile 2); çiğneme etkinliği ve TME’in lateral palpasyon ağrılarında her iki takip periyodunda, eklem sesinde sadece 3 aylık takip periyodunda ve ağrısız MIO miktarında sadece 6 aylık takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmiştir ($p<0.05$).

2. Kontrol grubu ile Ozon+HA alan grup karşılaştırıldığında (Grup 1 ve 3); genel ağrı şikâyeti, eklem sesi, ağrısız ve ağrılı MIO miktarı, TME’in lateral palpasyon ağrısı sadece 3 aylık takip periyodunda ve çiğneme etkinliğinde ise her iki takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmiştir ($p<0.05$).

3. Kontrol grubu ile Ozon+KS alan grup karşılaştırıldığında (Grup 1 ve 4); çiğneme etkinliği, TME’in lateral ve posterior palpasyon ağrısı ve ağrısız MIO miktarlarında her iki takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim

gözlemlenirken, genel ağrı şikâyeti ve ağırlı MIO miktarında sadece 3 aylık takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmiştir ($p<0.05$).

4. Kontrol grubu ile Ozon+PRP alan grup karşılaştırıldığında (Grup 1 ve 5); çiğneme etkinliği, TME'in lateral ve posterior palpasyon ağrısında her iki takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülürken, genel ağrı şikâyeti, eklem sesi ve ağrısız MIO miktarında sadece 3 aylık takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmiştir($p<0.05$).

Sadece ozon tedavisi alan grup ile ozon sonrası ilave eklem içi ajan alan gruplar karşılaştırıldığında;

1. Sadece ozon tedavisi alan grup ile Ozon+HA alan grup karşılaştırıldığında (Grup 2 ve 3); hiçbir parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmemiştir ($p>0.05$).

2. Sadece ozon tedavisi alan grup ile Ozon+KS alan grup karşılaştırıldığında (Grup 2 ve 4); sadece TME'in posterior palpasyon ağrısında her iki takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmiştir ($p<0.05$).

3. Sadece ozon tedavisi alan grup ile Ozon+PRP alan grup karşılaştırıldığında (Grup 2 ve 5); TME'in posterior palpasyon ağrısında her iki takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmiştir ($p<0.05$).

Ozon sonrası ilave eklem içi ajan alan gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında;

1. Ozon+HA alan grup ile Ozon+KS alan grup karşılaştırıldığında (Grup 3 ve 4); sadece TME'in posterior palpasyon ağrısında her iki takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmiştir ($p<0.05$).

2. Ozon+HA alan grup ile Ozon+PRP alan grup karşılaştırıldığında (Grup 3 ve 5); TME'in posterior palpasyon ağrısında her iki takip periyodunda ve 3 aylık takip

periyodunda ağırlı MIO miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmiştir ($p<0.05$).

3.Ozon+KS alan grup ile Ozon+PRP alan grup karşılaştırıldığında (Grup 4 ve 5); sadece 3 aylık takip periyodunda ağırlı MIO miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmiştir ($p<0.05$).

Gruplar arası değişim görülen sonuç değişkenleri tek tek incelendiğinde;

1. Genel ağrı şikâyeti için; 3 aylık takip periyodunda gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı değişimler görülse de bu değişimin 6 aylık takip periyodunda ortadan kalktığı görülmektedir. 3 aylık takip periyodunda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sadece ozon uygulanan grupta olmadığı halde, ozon+HA, ozon+KS ve ozon+PRP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmüş, fakat ozon sonrası ek ajan uygulamalarını içeren gruplar arasında ise anlamlı bir değişim görülmemiştir.

2.Eklem sesi için; 3 aylık takip periyodunda gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı değişimler görülse de bu değişimin 6 aylık takip periyodunda ortadan kalktığı görülmektedir. 3 aylık takip periyodunda, ozon+KS grubu hariç sadece ozon ve ozon sonrası ek ilaç uygulaması yapılan diğer grupların kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler gösterdiği ve çalışma grupları arasında ise anlamlı bir farklılığın görülmediği kaydedilmiştir.

3.Çiğneme etkinliği için; 3 ve 6 aylık takip periyotlarında gruplar arasında anlamlı değişimler gözlenmiştir. Her iki takip periyodunda, sadece ozon ve ozon sonrası verilen HA, KS ve PRP gruplarında kontrol gruplarına göre anlamlı değişimler gözlemlenirken, çalışma grupları arasında ise anlamlı bir değişim kaydedilmemiştir.

4. Ağırlı MIO miktarı için; 3 aylık takip periyodunda gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı değişimler görülse de bu değişimin 6 aylık takip periyodunda ortadan kalktığı görülmektedir. 3 aylık takip periyodunda, ozon+HA ve ozon+KS gruplarının

kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler gösterdiği, bu değişimin sadece ozon uygulanan grupla karşılaştırıldığında görülmediği ve bu iki grup arasında ise anlamlı bir farklılığın görülmediği kaydedilmiştir.

5. Ağrısız MIO miktarı için; 3 ve 6 aylık takip periyotlarında gruplar arasında anlamlı değişimler gözlenmiştir. 3 aylık takip periyodunda, sadece ozon uygulamasının kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir değişim göstermediği, ozon sonrası uygulanan ek ilaç uygulaması yapılan gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemesine rağmen, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişimler görüldüğü ve bu değişimin sadece ozon grubuyla karşılaştırıldığında görülmediği kaydedilmiştir. 6 aylık takip periyodunda, sadece ozon ve ozon+KS grubunun kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişimler oluşturduğu ve bu iki grup arasında ise anlamlı bir farklılığın görülmediği kaydedilmiştir.

6. TME'in lateral palpasyon ağrısı için; 3 ve 6 aylık takip periyotlarında gruplar arasında anlamlı değişimler gözlenmiştir. Sadece ozon uygulamasının 3 ve 6 aylık takip periyotlarında kontrol grubuna göre anlamlı iyileşmeler sağladığı görülmektedir. Ozon sonrası verilen ek ajan uygulamalarının 3 aylık takip periyodunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı değişimler gösterdiği, bu tedavilerden ozon+HA grubunun etkinliğini 6 aylık takip periyodunda yitirdiği ve ozon+KS ve ozon+PRP grupları arasında anlamlı değişimin görülmediği kaydedilmiştir. Ayrıca, ozon sonrası ek ajan verilen gruplar ile sadece ozon grubu karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir değişim görülmediği kaydedilmiştir. Özetle, her iki takip periyodunda tek başına ozon tedavisi ek ajan gereksinimi duymadan TME'in lateral palpasyon ağrısını azaltmada etkili ve yeterli bir tedavi seçeneği sunmaktadır.

7. TME'in posterior palpasyon ağrısı için; 3 ve 6 aylık takip periyotlarında gruplar arasında anlamlı değişimler gözlenmiştir. Her iki takip periyodunda sadece ozon

uygulaması kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermemiştir. Sadece Ozon+KS ve ozon+PRP grupları kontrol ve sadece ozon grubuyla karşılaştırıldığında her iki takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermiştir. Bu iki grup arasında da anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Bu tez çalışmasında uygulamalar esnasında ve sonrasında görülebilecek kısa ve uzun dönem komplikasyonlar değerlendirildiğinde; hastaların tamamında ozon tedavileri sonrasında 2 gün süren ağrı, ağız açma miktarlarında kısıtlılık ve dişlerin üst üste gelmemesi şikayetleri gözlemlenmiştir. Bunun yanında 9 hastada eklem içi ozon uygulanan eklem çevresinde kulak önünde 1 gün süren şişlik gözlemlenmiştir. 1 hastada da ozon uygulanan eklem çevresinde 1 gün süren ciltte döküntüler oluşmuştur. 1 hastada 4 seanslık ozon tedavisinin son seansında dış kulak yolunda kanama, baş dönmesi, mide bulantısı ve kusma şikayetleri kısa süreli gelişmiştir. 2 hasta ise eklem içi uygulamaları sonrası daha önceden yaygın ve yoğun olarak yaşadığı diğer eklemlerdeki artritik ağrıların bu tedavi ile birlikte şaşırtıcı şekilde tamamen kesildiğini, kendilerini daha zinde hissettiklerini bildirmiştir.

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında temporomandibular eklem osteoartritli hastaların tedavisinde sadece medikal ozon uygulaması ile medikal ozon uygulamasını takiben kullanılan eklem içi trombositten zengin plazma (PRP), hyalüronik asit (HA) ve kortikosteroid (KS) ajanlarının etkinliklerinin 3 ve 6 aylık kısa dönem klinik etkinliklerinin araştırılması ve bu uygulamaların etkinliklerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Temporomandibular eklem, insan vücudunda önemli fonksiyonlar sağlayan eklemlerden birisidir. Temporomandibular eklem güçlü bir doku yenileme yeteneğine sahiptir. Temporomandibular eklem hastalıklarına sahip hasta sayısı her geçen yıl artmaktadır ve hastalık nedenleri de son derece karmaşıktır (Kandasamy ve ark., 2022). Valesan ve ark. (2021), 20 ila 30 yaş arasındaki yetişkinlerde TME hastalıklarının görülme sıklığının %31 olduğunu, bu sıklığın çocuklarda ve ergenlerde ise yaklaşık %11 oranlarında görüldüğünü bildirmişlerdir. Alrashdan ve ark. (2019), kuzey Ürdün nüfusu üzerinde yaptığı bir ankette Temporomandibular bozuklukların (TMB) görülme sıklığının %26.7 olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan bir meta analizde, TMB'nin genel görülme sıklığı %16 olarak bildirilmiştir (da Silva ve ark., 2016). Eklem hastalıkları içerisinde osteoartrit en sık rastlanan dejeneratif eklem hastalığı olup insan vücudunda birçok farklı eklemi tutabilmektedir (Bjørnland ve ark., 2007).

2021 yılında dünya çapında 500 milyondan fazla kişinin osteoartritten etkilendiği tahmin edilmektedir (Quicke ve ark., 2022). 2021 yılında Hamood ve ark. (2021) tarafından yayınlanan çalışmada genel osteoartrit prevalansı ve insidansının nüfusa dayalı olarak incelenmiş ve bu retrospektif kohort çalışmanın sonuçlarında 4 yılda (2013-2017 arası) OA prevalansında %22'lik bir artış olduğunu göstermiştir. Bu araştırmacılar OA prevalansında gözlemlenen bu artışın, yaşlanan popülasyondan, OA'ya yol açan risk

faktörlerindeki artıştan, OA konusunda farkındalık artışından ve son on yılda tespit edilen teknolojik ilerlememeden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir.

Temporomandibular eklem osteoartriti (TME-OA) klinik ve radyolojik olarak temporomandibular hastalıklarının teşhis kriterlerinin sınıflandırıldığı çalışmalarda RDC/TMD Axis grup IIIb sınıfında yer almaktadır (The Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders-RDC/TMD) (Schiffman ve ark. 2014). Literatür incelendiğinde Temporomandibular eklem rahatsızlıklarında farklı sınıflama sistemlerinin de var olduğu görülmektedir (Peck ve ark., 2014). Bu sınıflandırma sistemi günümüzde de güncelliğini korumasından dolayı bu tez çalışmasında da kullanılmıştır. Ayrıca dejeneratif eklem hastalıklarının sınıflandırılmasında da literatürde yer alan bazı sınıflama sistemleri içerisinde (Ahmad ve Schiffman, 2016), Wilkes sınıflaması'nın (Wilkes, 1989) bu tez çalışmasında kullanılması tercih edilmiştir. Bu çalışmaya dahil edilen hastalar sert doku değişikliklerini içeren Wilkes IV ve V hastalarından seçilmiştir.

TME-OA'lı hastaların radyolojik teşhisinde literatürde birçok yöntem tanımlanmaktadır. KIBT, referans standart görüntüleme tekniği olarak kabul edilmiş, bazı çalışmalar MRG'nin TME kemik anormalliklerini tespit etmede sınırlı bir değere sahip olduğunu ortaya koymuştur (Alkhader ve ark., 2010). Kaimal ve ark. (Kaimal ve ark., 2018) TME-OA'lı 705 hastada BT, MRG ve panoramik radyografideki dejeneratif bulguları değerlendirmişler ve TME-OA tanısı için MRG ve panoramik radyografi kullanılmasının yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkarabileceğini vurgulamışlardır (Kaimal ve ark., 2018).

Katakami ve ark. KIBT'nin sert doku değişikliklerini göstermede yüksek hassasiyet gösterdiğini ve KIBT'nin mandibular kondilin kemik korteksindeki eroziv değişiklikleri en doğru şekilde gösterdiğini bildirmişlerdir (Katakami ve ark., 2008). Ancak kondildeki kemik dokudaki defektlerin büyüklüğünün tespitinde önem arz ettiğini ve

küçük defektlerin KIBT’de bile gözden kaçabileceğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Patel ve ark., 2014). Bu da hastalığın erken evrede teşhisini zorlaştıran bir faktör olarak kabul edilmektedir.

MRG’nin TME’de ki etkinliğini T1 ağırlıklı MRG’de değerlendirilmiş ve T1 ağırlıklı MRG’nin disk konumu, disk şekli ve kemik değişikliklerinin tanısında faydalı olduğu belirtilmiştir (Yura ve Totsuka, 2005). Sinovyal sıvıdaki değişikliklerin (Yura, ve ar., 2010), eklem aralığındaki yapışıklıkların (Yura. ve ark., 2012) ve disk perforasyonunun (Yura ve ark., 2012) tanısı için yağa doymuş T2 ağırlıklı MRG’nin tanısal doğruluğu da yazarlar tarafından rapor edilmiştir. MRG, TME bozukluklarının çoğu patolojik durumunu doğru bir şekilde değerlendirebilmektedir. Ancak, TME kıkırdığı ince olduğundan kıkırdak değişikliklerinin tespiti MRG’de yeterli hassasiyette yapılamayabilmektedir. Bu nedenle osteoartrit, kemiğin üzerindeki kıkırdığın dejeneratif bir hastalığı olmasına rağmen, klinisyenler osteoartriti kıkırdaktaki değişiklikleri tespit edemese de altta yer alan kemik yapıdaki değişimleri içeren görüntü bulgularına dayanarak da teşhis edebilmektedir. Başka bir ifade ile osteoartrit kıkırdakta başlayan bir patoloji olmasına rağmen biz klinisyenler kemik değişikliklerini gösteren görüntü bulgularına dayanarak da osteoartrit teşhisi koyabilmekteyiz.

Kılıç ve ark. (2023) tarafından yapılan bir son dönem çalışmada, TME-OA’lı hastalarda tek başına KIBT ve MRG’nin tanısal doğruluğunu karşılaştırmışlardır. Bu çalışmaya TME-OA klinik belirtileri olan 52 hasta (83 eklem) dahil edilmiştir. İki araştırmacı KIBT ve MRG görüntülerini ayrı ayrı değerlendirmişlerdir. KIBT veya MRG’de 83 eklemde tamamında TME-OA’nın radyolojik bulguları tespit edilmiştir. KIBT’de yetmiş dört eklemde (%89,2) dejeneratif kemik değişiklikleri pozitif olarak bulunurken, MRG’de 50 eklemde (%60,2) dejeneratif kemik değişiklikleri pozitif bulunmuştur. MRG’da 22 eklemde kemik değişiklikleri, 30 eklemde eklem efüzyonu, 11

eklemde disk perforasyonu/dejenerasyonu saptanmıştır. KIBT, kondiler erozyon, kondiler osteofiti ve düzleşmeyi ile artiküler eminesteki düzleşmeyi tespit etmede MRG'den daha duyarlı bulunmuştur. Çalışma sonunda KIBT ve MRG arasında zayıf uyum ($\kappa = -0,21$) ve zayıf korelasyonlar olduğu gösterilmiştir. Çalışma bulguları, KIBT'nin TME-OA'daki osseoz değişiklikleri değerlendirmede MRG'den üstün olduğunu ve KIBT'nin kondiler erozyon, kondiler osteofit ve kondil düzleşmesi ve eklem eminensinin tespitinde MRG'den daha duyarlı olduğunu göstermiştir.

Çeşitli hastalıkların tedavi yaklaşımları olarak farmasötik etkiye sahip gaz molekülleri, son zamanlarda etkin tedavi sonuçlarıyla öne çıkmaktadır. Gaz tedavileri geleneksel tedaviye göre belirgin avantajlara sahiptirler ve hücre içi organellere ulaşmak için hücre membranından etkili bir şekilde tüm hücre içerisine nüfuz edebilmektedirler (Gong ve ark., 2022). Ayrıca bu gibi terapötik gazların kimyasal ilaçlarla karşılaştırıldığında daha güvenli oldukları ve minimum düzeyde ilaç direnci gösterdiği rapor edilmiştir (Wang ve ark., 2019). Döngüsel bir yapıda düzenlenmiş üç oksijen atomundan oluşan inorganik bir molekül olan ozon, antioksidan, antiinflamatuvar ve immüno-modülatör etkileri açısından kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (Migliorini ve ark., 2020). Medikal ozon uygulamaları, bir asırdan fazla bir süredir farklı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Ozonun tıbbi amaçlı kullanımına ilişkin kanıtlar çoğunlukla gözlemsel çalışmaların sonuçlarına ve çeşitli hastalıkların tedavisinde büyük etkinlikle kullanıldığı vaka raporlarına dayanmaktadır.

Medikal ozon uygulaması, güvenli ve az maliyetli bir tedavi seçeneği sunabilmektedir. Bunun yanı sıra medikal ozonun sağladığı anti-inflamatuvar etkinin ötesinde, hücresel metabolizmada glikoz kullanımını hızlandırmak, protein metabolizmasını iyileştirmek, doymamış yağ asitlerini suda çözünür bileşiklere dönüştürmek ve eritrosit aktivitesini arttırmak da dahil olmak üzere çeşitli yolları modüle

ederek terapötik etkilerini gösterdiği bilinmektedir(Cardile ve ark., 1995). Son dönemde yapılan çalışmalar, osteoartrit tedavisinde lokalize ozon enjeksiyonlarının olumlu etkilerini göstermiştir (Li ve ark., 2018). Bu çalışmalar, lokalize ozon enjeksiyonunun osteoartrit tedavisinde kısa süreli ağrı kontrolü ve fonksiyonel iyileşme için güvenli ve etkili bir yaklaşım olduğunu göstermektedir (Sconza ve ark., 2020; Sconza ve ark., 2023). Ayrıca, ozon gazının eklem içi enjeksiyonu ile kıkırdak dejenerasyonunu geciktirdiği de bildirilmektedir (Spasim ve ark., 2022). Bazı çalışmalarda ozon uygulamalarının fibromiyaljide etkili klinik iyileşmeler sağladığı ve romatizmal hastalıklarda bile olumlu gelişmeler sağlayabileceği bazı araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır (Moreno Fernández ve ark., 2019). Bu yaygın patolojilerin ortak paydası, benzer inflamatuvar mediatör serum paternine sahip düşük dereceli inflamatuvar profildir (Mendes ve ark, 2018; Minetto ve ark., 2020; Storheim ve Zwart, 2014). TME hastalıklarında uygulanan farklı tedavi seçenekleri, bunların sahip oldukları bazı avantaj ve dezavantajlar ve tedavi maliyetleri göz önünde alındığında, günümüzde bilim insanları tarafından TME hastalıklarının tedavisine yönelik en etkin tedavi yöntemi belirlenememiştir. TME artritik hastalıklar sınıflandırmasında, osteoartritin düşük inflamatuvar hastalıklar kategorisinde sınıflandırıldığını (Mercuri ve Abramowicz, 2017) hatırlarsak, temporomandibular eklem osteoartritli hastalar için medikal ozon-oksijen gaz uygulamasının mantıklı bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülebilmektedir. Bu nedenle bu tez çalışmasında TME-OA'lı hastaların tedavisi amacıyla ilk kez eklem içi ozon-oksijen gaz enjeksiyonları yapılmış ve bu uygulamanın kısa dönemde klinik etkinliği değerlendirilmiştir.

Eklem içi uygulanan medikal ozon-oksijen gazı tedavilerinde konsantrasyon ve seans sayısının belirlenmesinde fikir birliğine varılamamıştır. Özellikle TME'in farklı hastalıklarında kullanımına dair yapılmış sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar ise kapsamlı çalışmalar olmayıp pilot çalışma niteliğindedir. Çalışmamızda

kullanılan ozon konsantrasyon ve seans sayılarının belirlenmesinde yapılan literatür taramalarının yanı sıra, proje öncesinde yürütülen pilot çalışmanın verileri dikkate alınmıştır. TME veya diğer eklemlerde kullanılan eklem içi oksijen-ozon gazının 10-80 µg/L olarak değişen oranlarda kullanıldığı görülmektedir. Bu tez çalışmasında kullanılan oksijen-ozon gaz konsantrasyonu 15 µg/L'dir. Bu oran literatürde yer alan bazı çalışmalara göre daha düşük konsantrasyonda (Chen ve ark., 2013, Zhao ve ark., 2018), bazı çalışmalarla benzer konsantrasyonda (Babaei-Ghazani ve ark., 2018) veya bazı çalışmalara göre daha yüksek konsantrasyondadır (Daif, 2012).

Yapılan bir hayvan çalışmasında, farklı ozon gazı konsantrasyonlarının rat kondrositleri üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Ozon gazı konsantrasyona bağlı olarak uygulanan 40, 50 ve 60 µg/L gibi dozlarda hücre canlılığının azaldığı ve 30 µg/L ozon gazı dozunun optimal doz olduğu ve bu doz ile IL-1β ile kondrositlerin stimüle edildiği ve hücre canlılığının korunduğu bildirilmiştir (Zhao ve ark., 2018). Başka bir deneysel çalışmada romatoid artritli ratlarda 10 ila 50 µg/l arasındaki oksijen-ozon gazı haftalık olarak 3 seans diz eklemlerine verilmiş ve serum ve sinoviyal TNF-α ve TNF-R1 ve TNF-R2 seviyeleri üzerinde ozon gazının farklı konsantrasyonlarının etkisi incelenmiştir. Serum seviyelerinde bu parametrelerde gruplar arası farklılık görülmemesine rağmen, 40 ve 50 µg/L uygulanan gruplarda TNF-α ve TNF-R2'nin sinoviyal seviyelerinde anlamlı bir düşüş görüldüğü, TNF-R1 seviyesinin ise 40 µg/L verilen grupta daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Ayrıca 40 µg/L verilen grupta eklem şişliğinin etkili bir şekilde baskılandığı belirtilmiştir (Chen ve ark., 2013). Daif (2012) TME internal düzensizliklerinde ozonun rolünü araştırdığı 9 hasta içeren bir pilot çalışmada, ozonun Temporomandibular eklem içi uygulamadaki uygun konsantrasyonu belirlemek amacıyla 3 farklı ozon gazı konsantrasyonu (5, 8 ve 10 µg/mL) kullanmıştır. Bu pilot çalışmanın sonuçlarına göre, hastaların klinik disfonksiyon indekslerinde

düşürülmesinde 10 µg/mL lik konsantrasyonun terapötik açıdan en uygun olduğu yazar tarafından bildirilmiştir.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde TME veya diğer eklemlerde kullanılan eklem içi oksijen-ozon gazının seanslar şeklinde uygulandığı ve uygulama seans ve sürelerinin haftalık veya aylık olarak tek veya 8 seans gibi geniş bir yelpazede olduğu görülmektedir (Sconza ve ark., 2020). Al Bayati tarafından yapılan bir çalışmada, eklem içi uygulanan ozon-oksijen gaz seans sayısının; 3 ve üzeri ne kadar fazla olursa, uygulama sonrası ozondan elde edilecek fayda yüzdesinin ve etkinlik süresinin o kadar artacağı vurgulanmış, iyileşmelerin ilk seanstan itibaren görüldüğünü ve seans sayısı arttıkça iyileşmelerin daha da arttığı bildirilmiştir (Al Bayati, 2023). Literatür incelendiğinde, yapılan çok sayıdaki çalışmada eklem içi ozon enjeksiyonlarının haftalık bir kez ve 3-4 seans olarak uygulanması önerildiğinden (Chen ve ark., 2013) ve proje öncesi yürütülen ön çalışma sonuçları yeterli etkinlik sağladığından dolayı, çalışmamızda da haftada bir kez ve 4 hafta süreyle ozon enjeksiyonu yapılması tercih edilmiştir. Çalışmamıza benzer şekilde osteoartritli hastalarda haftada bir kez ve 4 hafta süreyle eklem içi ozon enjeksiyonu yapan çalışmalar da bulunmaktadır (Invernizzi ve ark., 2017; Wang ve ark., 2018).

Literatür incelendiğinde, eklem içi medikal ozon uygulaması yapılırken, bazı çalışmalarda ozon-oksijen gaz karışımının eklem içerisine lokal anestezi uygulamadan direkt olarak verildiği (Duymuş ve ark., 2017; Invernizzi ve ark., 2016; Lopes De Jesus ve ark., 2017; Raeissadat ve ark., 2018), bazı çalışmalarda ise eklem içerisine lokal anestezi ile birlikte uygulandığı (Chansoria ve ark., 2016; Mishra ve ark., 2011) görülmektedir. Lokal anestezi verilmeden ya da lokal anestezi sonrasında uygulanan eklem içi medikal ozon tedavilerinin etkinliklerini karşılaştıran herhangi bir çalışma da bulunmamaktadır. Çalışmamızda, öncesinde yürütülen pilot çalışma verileri dikkate

alınarak, ozon enjeksiyonu sırasında ve sonrasında gelişen ağrı şikayetlerini azaltabilmek ve hastanın tedaviye toleransını artırabilmek amacıyla literatürle uyumlu olarak medikal ozon uygulaması öncesinde lokal anestezi yapılması tercih edilmiştir.

Literatür incelendiğinde, genelde daha uzun dönem etkinlik sağlayabilmek için tekrarlayan enjeksiyonların yapılması tavsiye edilmekte ve medikal ozon tedavi protokolünün yılda bir iki kez uygulanması gerektiği bildirilmektedir. (Fernandez-Cuadros ve ark., 2016; Raeissadat ve ark., 2021). Raeissadat ve ark. 2021 yılında 238 diz osteoartritli hasta üzerinde yürüttükleri bir klinik çalışmada (Raeissadat ve ark., 2021), haftalık 3 seans 30µg/ml konsantrasyonda eklem içi uygulanan ozon enjeksiyonları ile erken dönem 2 aylık dönemde diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek iyileşmeler sağladığı, bu etkinliğin 6 ay ve daha sonrasındaki takip süreçlerinde ortadan kalktığı bildirilmiştir.

Fakat bu tez çalışması 6 aylık takip periyodunda hastalara ait klinik değerlendirmeleri içermekte olup, tekrarlayan enjeksiyonların yapılması planlanmamıştır. Ayrıca, çalışmamızda medikal ozon tedavisini takiben ilave eklem içi ajan enjeksiyonları yapılarak, medikal ozon tedavisi için literatürde öngörülen bu geçici etkinin önlenmesi ve etkinliğin daha uzun dönem sağlanabilmesi amaçlanmıştır. Nitekim, yapılan son dönem bir çalışmada öngörülerimizi destekleyecek şekilde, eklem içi ozon uygulamasına ilave verilen ek HA ve KS enjeksiyonlarıyla elde edilen klinik iyileşmelerdeki etkinlik süresinin, dejeneratif eklemdaki osteoartrit seviyesine bağlı olarak 3-4 yıla kadar uzatılabileceği bildirilmektedir (Al-Bayati, 2023).

Çalışmamızda TME-OA tedavisi amacıyla medikal ozon seansları sonrasında eklem içi ajan olarak Hyalüronik asit (HA), Kortikosteroid (KS) ve Trombositten zengin plazma (PRP) ajanlarının kullanımı literatürde sunulan uzun dönem randomize klinik

Çalışma, meta analiz ve sistematik derlemelerde etkin klinik iyileşme sonuçlarından dolayı tercih edilmiştir.

HA, sinovyal sıvı ve eklem kıkırdagının doğal bileşeninden türetilmiştir. Bu nedenle, HA iltihaplı bir eklemden sinovyal sıvının visko-elastisitesini geri kazandırabilir ve lubrikasyon, şok emilimi gibi etkilere sahiptir (Evans ve ark., 2014). Ayrıca, HA farklı reseptörlerle etkileşime geçerek antienflamatuar, kıkırdak sentezi ve kondroprotektif etkilerini ortaya koyabilmektedir (Webb ve Naidoo, 2018).

Literatür incelendiğinde eklem içi HA enjeksiyonlarıyla ilişkili olarak, yüksek ve düşük moleküler ağırlıklı HA ajanların dejeneratif eklemlerde klinik etkinliklerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği çalışmalara rastlanmaktadır. Yüksek moleküler ağırlıklı HA'nın düşük moleküler ağırlıklı HA'ya göre daha etkili iyileşmeler sağladığı bildirilmektedir (Levy ve ark., 2018). Bu nedenle çalışmamızda hyalüronik asit olarak yüksek moleküler ağırlıklı ajan kullanımı tercih edilmiştir. Ayrıca HA ajanlarının uygulama seans ve süreleri değerlendirildiğinde literatürde ajanların moleküler ağırlıklarına göre değişmekle birlikte tek ve 3-5 seans sayısında ve HA enjeksiyonlarının genellikle 3 hafta aralıklarla uygulandıkları görülmektedir. Literatürde yüksek moleküler ağırlıklı tek seans HA enjeksiyonlarının, düşük moleküler ağırlıklı çok seans uygulanan HA enjeksiyonlarından klinik etkinlik açısından daha üstün iyileşmeler sağladığı rapor edilmiş (Bahrami ve ark., 2020; Lee ve ark., 2006) ve bu bulgularla uyumlu olarak, çalışmamızda yüksek moleküler ağırlıklı HA enjeksiyonları ozon seansları sonrasında tek seans olarak uygulanmıştır. Yapılan bir çalışmada, diz osteoartrit tedavisinde eklem ağrısı, şişlik, fonksiyon ve diz hassasiyeti şikayetlerine sahip hastalarda, uygulanan haftalık 3 seans yüksek moleküler ağırlıklı HA'nın, haftalık 5 seans uygulanan düşük moleküler ağırlıklı HA enjeksiyonlarına benzer oranlarda klinik iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir (Lee ve ark., 2006). Hatta, diz osteoartritli hastalara uygulanan tek seans yüksek

moleküler ağırlıklı HA'nın, 6 aylık takip periyodunda 3 seans düşük moleküler ağırlıklı HA enjeksiyonlarından daha etkili klinik iyileşmeler sağladığı rapor edilmiştir (Bahrami ve ark., 2020).

Glukokortikoidler, fosfolipaz A2 inhibitörü olan anneksin-1'in (aynı zamanda lipkordin-1 olarak da bilinir) ekspresyonunu uyarır. Prostaglandinlerin, prostasiklin ve lökotrienlerin biyosentezi de dahil olmak üzere lipid medyatörlerin biyosentezi engellenir (İngawale ve ark., 2020). Kortikosteroidler, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α dahil olmak üzere birçok proinflatuar sitokin transkripsiyonunu da inhibe eder ve bu nedenle glukokortikoidler inflammatuar yanıtı önemli ölçüde baskılamaktadır. Bazı çalışmalarda, artiküler irrigasyon sonrası glukokortikoid enjeksiyonunun tatmin edici bir etkinlik sağlayabildiği ancak tek başına glukokortikoid enjeksiyonu ile karşılaştırıldığında önemli bir farklılık oluşturmadığı bildirilmiştir (Giraddi ve ark., 2012; Tabrizi ve ark., 2014).

PRP, santrifüj edilmiş kandan elde edilen, trombositlerin ve büyüme faktörlerinin otolog bir konsantresidir. PRP nin kesin etki mekanizması belirsizliğini korusa da büyüme faktörleri de dahil olmak üzere çeşitli sitokinlerin varlığı nedeniyle PRP'nin yara iyileşmesini arttırdığı tahmin edilmektedir. Üstelik, kılcacık geçirgenliği artıran ve sonuç olarak inflammatuar hücrelerin erişimine yol açan serotonin ve histamin salınımı yoluyla makrofajları dolaylı olarak aktive edebilmektedir (Nazaroff ve ark. 2021). Son olarak, in vitro çalışmalarda PRP'nin, kondrositleri kırık ve kollajen ile proteoglikanların biyosentezini düzenlemesi için uyardığı bildirilmiştir (Akeda ve ark. 2006). Literatüre baktığımızda yapılan klinik çalışmalarda da PRP'nin osteoartrit tedavisinde bir alternatif olabileceği vurgulanmaktadır. Hegab ve ark. (Hegab ve ark., 2015) 50 TMJ-OA'lı hasta üzerinde yürüttükleri randomize bir klinik çalışmada, artrosentez yapılan hastalara haftalık 3 seans PRP ve HA enjeksiyonları uygulanmış ve 6 ve 12 aylık takip periyodunda, ağrı

ve eklem seslerindeki iyileşmenin PRP yapılan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda TME-OA'lı hastalarda eklem içi ozon-oksijen gaz enjeksiyonları sonrası tercih edilen eklem içi ajanlar tek seans olarak ve eklem içi medikal ozon enjeksiyonu sonrasındaki 1. haftada uygulanmıştır.

Bazı çalışmalarda dejeneratif eklemlere verilen medikal ozon sonrası uygulanacak ilave eklem içi ajanların, ozon ile aynı seansta uygulandığı (Al Bayati, 2023, Shahinpour ve ark., 2023; Mishra ve ark., 2011), bazı çalışmalarda ise ozon uygulamasından yarım saat sonra verildiği (Yang ve Chen, 2023) görülmektedir. Çalışmamızda, medikal ozon gazı ile aynı seansta uygulanan eklem içi ajanların bozulabileceği, yapısal değişikliğe uğrayabileceği ve reaksiyon sonrası ortaya çıkabilecek ürünlerin ne olabileceği bilinmediğinden ve ozon sonrası ek ajan uygulamasına ilişkin yayınlanan çalışma sayısının oldukça sınırlı olmasından dolayı ek ajan enjeksiyonlarının ozon-oksijen gaz enjeksiyonlarıyla aynı seans uygulanması tercih edilmemiştir.

Çalışmamız, kontrol ve çalışma gruplarını içeren 5 farklı grup içermektedir. Çalışma grupları içerisindeki hastalar; sadece medikal ozon enjeksiyonları ve medikal ozon enjeksiyonlarını takiben uygulanan HA, KS ve PRP enjeksiyonları ile tedavi edilmiştir.

Çalışmamızda kontrol grubu olarak herhangi bir tedavi almayan TME-OA'lı bireylerden oluşturulmuştur. Literatüre baktığımızda eklem içi ozon enjeksiyonu yapılan çalışmalarda genel olarak plasebo grubu olmadığı ve bunun yerine diğer eklem içi ajanlarla karşılaştırılma yapıldığı (Duymus ve ark., 2017; Invernizzi ve ark., 2017; Raeissadat ve ark., 2018) ve sadece bir çalışmada (Lopes de Jesus ve ark., 2017) plasebo grubu olarak eklem içi hava enjeksiyonları yapılan hastaların yer aldığı görülmektedir. 2017 yılında Lopes de Jesus ve ark. tarafından yapılan randomize, çift kör ve plasebo

kontrollü bir klinik çalışmada, 98 diz osteoartritli hasta 8 hafta boyunca eklem içi 20 µg/mL ozon veya plasebo (hava) alan iki gruba ayrılmış ve uygulamaların klinik sonuçları VAS, WOMAC ve diğer fonksiyon testleri ile değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçları, diz osteoarriti olan hastalarda ozonun ağrının giderilmesi, fonksiyonel iyileşme ve yaşam kalitesi açısından etkin bir iyileşme sağladığını göstermiştir (Lopes de Jesus ve ark., 2017). Medikal ozonun kokusu hariç olmak üzere hava ile benzer özelliklere sahip olduğu ve hava enjeksiyonu yapılarak hastanın ozon uygulaması yapılmadığına ilişkin plasebo algının önlenemediği bildirilmiştir. Ancak enjeksiyonun az invaziv tedavi olarak değerlendirilmesi ve hava enjeksiyonunun ne kadar etik ve güvenli bir seçenek olacağı tartışma konusu olduğu için çalışmamızda plasebo grubu yerine kontrol grubuna tedavi olmayı kabul etmeyen hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmamızda grup içi karşılaştırma sonuçları incelendiğinde; genel ağrı şikâyeti ve TME'in lateral palpasyon ağrısında tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlemlenmiştir. Bu parametrelerde hem 3 aylık hem de 6 aylık takip periyotlarında işlem öncesi değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı iyileşmeler tüm gruplarda görülmüştür. Literatür incelendiğinde kontrol grubunda elde ettiğimiz iyileşme sonuçlarının bazı çalışmalarda da bildirildiği görülmüştür (Guarda-Nardini ve ark., 2005). Bunun yanında sadece eklem içi medikal ozon uygulanan hastalarda çalışma bulgularımızı destekleyecek şekilde artmış iyileşme skorlarının bildirildiği çalışmalara rastlanmaktadır. Farklı protokol ve dozdaki eklem içi ozon uygulamasının ağrı üzerine etkili olduğunu savunan araştırma sonuçları bulunmaktadır (Hashemi ve ark., 2015, Hashemi ve ark., 2017, Lopes de Jesus ve ark., 2017). Yapılan bazı çalışmalarda (Hazucha ve ark., 1989), ozonun nöronal hipoksi ile ilişkili ağrıyı azalttığı, analjezik ve anti-inflamatuar etkiye sahip olduğu, proinflamatuar prostaglandinlerin sentezini ve bradikininlerin ve algojenik bileşiklerin salımını inhibe ettiği bildirilmektedir. Bu bulguları destekleyecek şekilde

çalışmamızda ozon uygulanan tüm gruplarda ağrı şikayetlerinde azalma görülmüştür. Fakat eklem içi medikal ozon uygulamasını takiben eklem içi ajan uygulamalarını içeren literatürde sunulmuş az sayıda çalışma olup bu çalışmaların genellikle ozon+HA'nın etkinliklerini değerlendirdiği, özellikle ozon sonrası HA, PRP ve KS enjeksiyonlarının etkinliklerini değerlendiren oldukça sınırlı sayıda çalışmanın bulunduğu görülmektedir (Al Bayati, 2023; Ellialtioglu ve Yeprem, 2019; Huang ve ark., 2022; Shahinpour ve ark., 2023; Yang ve Chen, 2023; Yeprem ve ark., 2019). Literatür incelendiğinde çalışma bulgularımızı destekleyecek şekilde bu çalışmalarda medikal ozon sonrası uygulanan eklem içi ajanların, medikal ozon uygulaması ile sağlanan etkinliği azaltmadığı ve etkin iyileşmeler sağlayabildikleri görülmektedir. 2023 de Al Bayati tarafından yürütülen bir klinik çalışmada, diz osteoartritli hastalarda eklem içi ozon uygulaması, ozon+KS ve Ozon+HA uygulamalarının etkinlikleri karşılaştırmalı olarak uzun dönem takip periyodunda değerlendirilmiş ve tüm gruplarda etkin iyileşme skorlarının kaydedildiğini bildirmiştir. Huang ve ark. 2022 yılında yürüttükleri deneysel bir çalışmada, ozon+PRP enjeksiyonlarının tek başına uygulanan ozon ve PRP enjeksiyonlarına göre kırıkda rejenerasyonunda etkin iyileşmeler sağladığını bildirmiştir. Ayrıca Yeprem ve ark.(Yeprem ve ark., 2018) son dönem yürüttükleri 120 hastanın (her grupta 40 hasta) ağrı değerlerinin VAS skorları ile değerlendirildiği bir çalışmada ortaya çıkan sonuçlar, ozon + PRP kombine uygulamasının bu iki ilacın tek başına uygulamasından daha iyi klinik sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Şöyleki bu çalışmada 1.gruptaki hastalara haftada 2 kez, 10 µg/mL konsantrasyonda ve 5 mL hacimde ozon/oksijen gazı karışımının eklem içi enjeksiyonu ile toplam 12 enjeksiyon, 2.gruptaki hastalara haftada bir olmak üzere toplam 3 kez sadece PRP enjeksiyonu uygulanmıştır. 3.gruptaki hastalara eklem içi Ozon+PRP enjeksiyonu (10 µg/ml konsantrasyon, 5 ml hacim) haftada bir olmak üzere toplam 3 kez uygulanmıştır. Hastaların ağrı düzeyleri Görsel Analog Skala (VAS) ile

ölçülmüştür. Her ne kadar en iyi sonuçları alan grup aynı enjeksiyonda ozon ve PRP kombinasyonunun uygulandığı grup 3 olsa da tüm gruplarda ağrı skorlarında anlamlı iyileşmeler bildirilmiştir. HA'nın TME'nin lateral palpasyon ağrısında kısa dönemde anlamlı iyileşmeler sağladığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (Bouloux ve ark., 2017). Diğer yönden HA'nın etkinliğinin 6 ayda kaybolabileceğini savunan çalışmalar da mevcuttur (Bannuru ve ark., 2011). TME'nin lateral palpasyonunda Hassan ve Suhail (2023) Ozonlu su ve ringer laktatla yapılan artrosentez sonuçlarını karşılaştırmışlar ve 12 haftalık takip periyodu sonunda ozonlu su ile artrosentez uygulanan hastalarda palpasyon ağrısı da dahil olmak üzere tüm ağrı göstergelerinde kontrol grubuna göre anlamlı iyileşmeler rapor etmişlerdir. Eklem içi PRP, HA veya KS enjeksiyonlarının TME lateral ve posterior ağrısı üzerine anlamlı iyileşmeler sağladığına dair veriler yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Kutuk ve ark., 2019).

Çalışmamızın grup içi karşılaştırma sonuçlarında; çiğneme etkinliği ve ağrısız MIO miktarında kontrol grubu hariç diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı değişimler gözlemlenmiştir. Bu parametrelerde 3 ve 6 aylık takip periyotlarındaki değerler işlem öncesi değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı iyileşmeler tüm çalışma grupları için görülmüştür. Guarda Nardini ve ark. (Guarda-Nardini ve ark., 2005) 60 TME osteoartrozlu hasta üzerinde yaptıkları prospektif bir çalışmada 5 seans eklem içi HA ve ısıрма plağı uygulamasını kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Tedaviyi kabul etmeyen hastalardan oluşan kontrol grubunda, çalışma bulgularımızı destekleyecek şekilde çiğneme etkinliği ve MIO'da 6 aylık takipte istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olmadığını rapor edilmiştir. Çalışma bulgularımız destekleyecek şekilde ozon uygulaması ve ozon sonrası ek ajan uygulamalarının foksiyonda iyileşme sağlayabildiğini bildiren çalışmalar literatürde mevcuttur (Al Bayati, 2023; Doğan ve ark., 2014; Ellialtioglu ve Yeprem, 2019; Özalp ve ark., 2019; Yeprem ve ark., 2019). Bazı çalışmalarda PRP'nin

fonksiyonel iyileştirmede 15. haftada etkinliğini artırdığını ancak sonrasında bu etkinlikte düşüş görüldüğü rapor edilmiştir (Elksniņš-Finogjevs ve ark., 2020).

Çalışmamızın grup içi karşılaştırma sonuçlarında; TME'nin posterior palpasyon ağrısı için Ozon+HA grubu hariç, diğer gruplarda her iki takip periyodunda anlamlı iyileşmeler görülmüştür. Ozon+HA grubunda 3 aylık takip periyodunda görülen anlamlı iyileşme skorlarının, 6 aylık takip periyodunda ortadan kalktığı görülmüştür. Çalışma bulgularımız destekleyecek şekilde ozon uygulaması ve ozon sonrası ek ajan uygulamalarının artritik ağrı şikâyetinde iyileşme sağlayabildiğini bildiren çalışmalar literatürde mevcuttur (Al Bayati, 2023). Literatür incelendiğinde çalışma bulgularımızın aksine ozon+HA enjeksiyonlarının artmış klinik etkinliğini rapor eden çalışmalar yer almaktadır (Shahinpour ve ark., 2023). Fakat bazı çalışmalarda erken dönemde görülen tek doz eklem içi HA uygulamalarının etkinliğinin 6 ayda ortadan kalkabileceği bildirilmektedir (Bannuru ve ark., 2011). Diz osteoartritinde eklem içi HA enjeksiyonunu takiben terapötik gidişatının değerlendirildiği bir meta analizde (Bannuru ve ark., 2011) HA'nın etkinlik süresi değerlendirilmiş ve çalışmanın sonuçları enjeksiyon sonrası 8. haftada HA'nın etkinliğinde zirve görüldüğü ve ancak 24. haftada bu etkinliğin kayda değer miktarda azaldığı bildirilmiştir. KS ve PRP enjeksiyonlarının posterior palpasyon ağrısı üzerine etkili olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Kutuk ve ark., 2019). Bu çalışmada PRP, HA ve KS enjeksiyonlarının temporomandibular eklem osteoartriti üzerindeki etkili oldukları ve posterior palpasyon ağrısında önemli iyileşmeler gösterdiği, ancak bu iyileşmelerin PRP, HA ve KS grupları arasında farklı olmadığı rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki sonuçları incelediğimizde ise sadece ozon uygulanan grupla beraber ozonu takiben HA uygulanan grupta da anlamlı değişim izlenmemiştir. HA'nın posterior palpasyon ağrısı üzerine etkili olmadığı yönündeki bulgumuz, Kutuk ve arkadaşlarının (2019) yaptığı çalışmanın sonuçları ile bu yönüyle örtüşmemektedir. PRP

ve KS uygulamalarının TME'nin posterior palpasyon ağrısı üzerine daha etkili olduğunu savunmaktadır ve bu sonuçlar bizim çalışmanın sonuçlarını destekler niteliktedir (Kutuk ve ark., 2019).

Çalışmamızda grup içi karşılaştırma sonuçlarına göre, eklem sesinde ozon+KS grubu hariç diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalarda kortikosteroidler eklem sesine olan etkisi konusunda farklı bulgular rapor edilmiştir. Literatür incelediğimizde ozonun eklem sesi üzerine kısa dönemde etkili olduğunu savunan araştırmalar mevcuttur (Hassan ve Suhail 2023). Hassan ve Suhail (2023) ozonlu su ve ringer laktatla yapılan artrosentez sonuçlarını karşılaştırdığı güncel bir çalışmada eklem sesi üzerine ozonun etkili olabileceğini belirtmişlerdir. Çalışma bulgularımızın aksine bazı çalışmalar kortikosteroidlerin eklem sesinin düzelmesinde etkili olduğunu gösterirken (Bjørnland ve ark., 2007, Giraddi ve ark.,m 2012), çalışma bulgularımızı destekleyecek şekilde diğer bazı çalışmalar ise kortikosteroidlerin eklem sesinin düzelmesinde etkisiz (Hamood ve ark., 2021) olduğunu rapor etmişlerdir. Eklem sesinde her iki takip periyodunda sadece ozon ve ozon+PRP grubunda istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler görülmüş, ancak ozon+HA grubunda 3 aylık takip periyodunda görülen anlamlı değişimin 6 aylık takip periyodunda ortadan kalktığı görülmüştür. TME-OA ile ilişkili PRP, HA ve KS enjeksiyonların eklem sesi üzerindeki etkinliklerini değerlendiren çalışmalar incelendiğinde, çalışma bulgularımızı desteleyecek şekilde bu ajanların eklem içi enjeksiyonlarıyla eklem sesinde anlamlı iyileşme skorları elde edildiği görülmektedir (Kilic ve ark., 2015; Kilic ve Güngörmüş, 2016; Kilic, 2016). Ayrıca, kontrol grubunda 3 aylık takip periyodunda eklem sesinde anlamlı bir değişim görülmez iken, 6 aylık takip periyodu sonunda anlamlı değişim gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda grup içi karşılaştırma sonuçlarına göre, ağırlı MIO miktarında kontrol ve ozon+PRP grubu hariç diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim

gözlemlenmiştir. Bu değişim sadece ozon grubunda 6 aylık takip periyodunda görülürken, ozon+HA ve ozon+KS grubunda her iki takip periyodunda görülmüştür. Bu iki grupta daha erken dönem iyileşme sağlanmış ve sağlanan etkinlik devam etmiştir. Çalışma bulgularımız destekleyecek şekilde ozon uygulaması ve ozon sonrası ek ajan uygulamalarının foksiyonda iyileşme sağlayabildiğini bildiren çalışmalar literatürde mevcuttur (Al Bayati, 2023; Doğan ve ark., 2014; Ellialtioglu ve Yeprem, 2019; Özalp ve ark., 2019, Yeprem ve ark., 2019). Çalışmamızda olduğu gibi kontrol grubu olarak herhangi bir tedavi almayan hastaları içeren çalışmalarda, çalışma bulgularımızın aksine, MIO değerlerinde anlamlı değişiklik olduğu bazı çalışmalarda rapor edilmiştir (Guarda-Nardini ve ark., 2005, Machoň ve ark., 2013). Eklem içi PRP enjeksiyonun MIO üzerine etkinliğini değerlendiren çalışmalarda çalışma bulgularımızın aksine, genellikle bu uygulamanın etkili iyileşmeler sağladığı yönünde bulgular rapor edilmiş (Hancı ve ark., 2015, Hegab ve ark., 2015, Kiliç ve ark., 2015), çalışmamızdaki bulguları destekleyecek şekilde bu uygulamanın MIO üzerinde etkisiz olduğunu bildiren çalışmalar da yer almaktadır (Sanromán ve ark., 2016, Rajput ve ark., 2020). Bu değişken sonuçların çalışmalara dahil edilen hastaların farklı takip periyotları içerisinde değerlendirilmesinden kaynaklandığı düşünmekteyiz (Rajput ve ark., 2020). Medikal ozon-oksijen uygulamasının 6 aylık gözlem sonrası dönemde fonksiyonel olarak önemli iyileşmeler yaptığını rapor eden araştırmacılar bulunmaktadır (Gallucci ve ark. 2007; Melchionda ve ark. 2012; Paoloni ve ark. 2009; Zambello ve ark. 2006). HA'nın MIO miktarı, TME'nin lateral palpasyon ağrısı ve çiğneme etkinliğinde kısa dönemde anlamlı iyileşmeler sağladığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (Bouloux ve ark., 2017). Ayrıca HA'nın etkinliğinin 6 ayda kaybolabileceğini savunan çalışmalar mevcuttur (Bannuru ve ark., 2011). Kortikosteroidlerin artrosentezi takiben uygulandığı araştırmalarda MIO değerlerindeki iyileşmede etkili olduğunu savunan çalışmalar olsa da (Kiliç ve ark.

2016), tek başına kortikostreoid enjeksiyonunun MIO da anlamlı iyileşme sağlayamadığını savunan araştırmalar da mevcuttur (Bjørnland ve ark. 2007).

Çalışmamızda grup içi karşılaştırma sonuçlarına göre, sağ ve sol lateral ve protrüziv hareket miktarlarında tüm gruplarda her iki takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmemiştir. Literatür incelendiğinde bulgularımızı destekleyecek şekilde yapılan çeşitli eklem içi enjeksiyonlardan sonra lateral ve protrüziv hareket miktarlarında değişimlerin görülmediği bildirilmiştir (Kilic ve ark., 2015; Kilic ve Güngörmüş, 2016; Kilic, 2016). TME hastalıklarında uygulanan ozon tedavilerinin etkinliği sınırlı sayıda çalışmada değerlendirilmiş, bu çalışmalarda da VAS ağrı ve MIO miktarlarındaki değişimlerin değerlendirdiği görülmüştür. Bu nedenle ozon ve ozon sonrası eklem içi ajan uygulamalarına ilişkin bu parametredeki değişimler bire bir tartışılamamıştır.

Çalışmamızda gruplar arası karşılaştırma sonuçları değerlendirildiğinde, çiğneme etkinliği, ağrısız MIO miktarı, TME'nin lateral ve posterior palpasyon ağrılarında her iki takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmişken, genel ağrı şikâyeti, eklem sesi ve ağrılı MIO miktarında sadece 3 aylık takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmiştir. Diğer değişkenlerde anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Kontrol grubuyla sadece ozon tedavisi alan grup karşılaştırıldığında; çiğneme etkinliği ve TME'in lateral palpasyon ağrılarında her iki takip periyodunda, eklem sesinde sadece 3 aylık takip periyodunda ve ağrısız MIO miktarında sadece 6 aylık takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmiştir. Çalışma bulgularımızı desteleyecek şekilde bazı çalışmalar diz eklemi osteoartritli hastalarda uygulanan eklem içi ozon-oksijen gaz enjeksiyonlarının ağrıyı azalttığını ve fonksiyonel iyileşmeler sağladığını bildirilmişlerdir (Sconza ve ark., 2020; Ulusoy ve ark., 2019).

Bazı meta-analiz ve derleme çalışmalarında çalışma bulgularımızı destekleyecek şekilde, eklem içi medikal ozon uygulamasının kontrol gruplarına göre sağladığı klinik iyileşmelerin 3. ve 6. aya kadar devam ettiği, 12 ayda gözlemlenen bu klinik iyileşmelerin ortadan kalkarak sonuç değişkenlerine ait parametrelerin başlangıç değerlerine geri döndükleri belirtilmektedir (Oliviero ve ark., 2019). Çalışma sonuçlarımızın aksine ozon tedavisinin etkili klinik sonuçlar sağlamadığı da bildiren bazı çalışmalara da literatürde rastlanmıştır (Duymus ve ark., 2017). Duymus ve ark. (Duymus ve ark., 2017) diz osteoartritli üç grup hastada PRP, HA ve ozondan oluşan eklem içi uygulamalarının tedavi etkinliklerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada ağrı, sertlik ve fiziksel fonksiyondaki kısa vadeli iyileşmelerde gruplar arasında benzer sonuçlar oluştuğunu, ancak üçüncü aydan itibaren ozonun faydalı etkileri diğer iki gruba göre daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Sconza ve ark. tarafından yapılan son dönem sistematik derlemede (2020) diz osteoartritinden etkilenen hastalarda eklem içi ozon-oksijen gaz enjeksiyonlarından sonra diz ağrısının azaltılabileceği bildirilmiştir. Yapılan diğer bazı çalışmalarda geleneksel tedaviye yanıt vermeyen lateral kronik epikondilitli hastalarda ozon-oksijen gaz enjeksiyonundan sonra pozitif klinik iyileşme sonuçları bildirilmiştir (Ulusoy ve ark., 2019). Ozonun en iyi klinik etkinliğine 6. ayda ulaştığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Gallucci ve ark.,2007; Melchionda ve ark., 2012; Mishra ve ark.,2011; Paoloni ve ark.,2009; Zambello ve ark., 2006). Ozonlu su ile artrosentez yapılan hastalarda fonksiyonel olarak iyileşme ringer laktatla yapılan artrosenteze oranla anlamlı derecede daha yüksek görülmüştür (Bakry, 2022). Ek olarak diz eklemine ozon gazı enjekte edildikten sonra, ozonun iltihabı azaltma ve diz fonksiyonunu artırma yeteneği olduğu yapılan araştırmalarda gözlemlenmiştir (Borrelli ve ark., 2015; Fernandez-Cuadros ve ark., 2016). Yapılan çalışmalarda diğer eklemlerde ozonun en iyi klinik etkinliğe ve fonksiyonel iyileşmeye 6 aylık takip periyodunda ulaştığı gösterilmiştir

(Gallucci ve ark, 2007; Melchionda ve ark, 2012; Mishra ve ark, 2011; Paoloni ve ark, 2009; Zambello ve ark, 2006).

Kontrol grubu ile Ozon+HA alan grup karşılaştırıldığında; genel ağrı şikâyeti, eklem sesi, ağrısız ve ağrılı MIO miktarı, TME'in lateral palpasyon ağrısı ve çiğneme etkinliği 3 aylık takip periyodunda anlamlı değişim göstermiş, fakat, sadece çiğneme etkinliğindeki iyileşmenin 6 aylık takip periyodunda devam ettiği gözlemlenmiştir. Literatürü incelediğimizde ozon ve HA'nın osteoartritli hastalarda etkinliğinin benzer olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Raeissadat ve ark., 2018; Sconza ve ark., 2023). Raeissadat ve ark. (2018) yürüttüğü randomize klinik çalışmada toplam 174 diz OA'lı hasta HA ve ozon olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Hastalar 3 hafta haftada bir seans olarak uygulanan HA ve ozon (10 mL 30 µg/mL) grubuna rastgele bir şekilde dahil edilmişlerdir. Her 2 grupta da fonksiyon ve ağrıda anlamlı iyileşmeler görülürken gruplar arasında anlamlı değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada bulgularımızı destekleyecek şekilde, diz osteoartritli hastalarda, eklem içi ozon+HA enjeksiyonlarının etkinliğini kontrol grubuna göre tedavi öncesi ve sonrası değerlerle karşılaştırmışlardır. Tedavi sonrasında çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük VAS puanı ve eklem sıvısındaki inflamatuvar faktör seviyeleri, daha yüksek iyileşme skorları gösterdiği bildirilmiştir (Yang ve Chen, 2023; Wang ve ark., 2018).

Kontrol grubu ile Ozon+KS alan grup karşılaştırıldığında; çiğneme etkinliği, TME'in lateral ve posterior palpasyon ağrısı ve ağrısız MIO miktarlarında her iki takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenirken, genel ağrı şikâyeti ve ağrılı MIO miktarında 3 ayda görülen anlamlı iyileşmeler 6 aylık takip periyodunda görülmemiştir. Çalışma bulgularımızı destekleyecek şekilde bazı çalışmalarda, eklem içi steroid enjeksiyonlarının ağrı ve hassasiyette önemli ölçüde daha fazla azalmaya neden

olduğu, ancak sağladığı klinik iyileşme etkisinin geçici olduğu bildirilmiştir (Dieppe ve ark., 1980; Gaffney ve ark., 1995). Eklem içi KS'nin etki süresi konusunda tartışmalar vardır. Bazı çalışmalar (Chao ve ark., 2010; Hepper ve ark., 2009; Jüni ve ark., 1996) diz osteoartritinde kısa vadeli (12 haftaya kadar) bir etki ön görürken, diğer bazı çalışmalar ise anlamlı bir iyileşmenin 24 haftaya kadar sürdürülebileceğini savunmaktadır (Arroll ve Goodyear-Smith, 2004, Lomonte ve ark., 2015).

Kontrol grubu ile Ozon+PRP alan grup karşılaştırıldığında; çiğneme etkinliği, TME'in lateral ve posterior palpasyon ağrısında her iki takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülürken, genel ağrı şikâyeti, eklem sesi ve ağrısız MIO miktarında 3 ayda görülen anlamlı iyileşmeler 6 aylık takip periyodunda görülmemiştir. Yapılan bir deneysel çalışmada, tavşan osteoartrit modelinde uygulanan ozon+PRP enjeksiyonlarının, sadece ozon ve sadece PRP enjeksiyonlarına göre daha iyi iyileşme skorları sağladığı, ilerleyen osteoartritte hücre dışı matriksin anabolizması ve katabolizması arasındaki homeostazı yeniden sağlayarak kıkırdak tahribatını önleyebildiği ve ağırlık taşıma asimetrisini iyileştirebildiği bildirilmiştir (Huang ve ark., 2022). Bu çalışmada araştırmacılar, PRP'nin sinyal elemanlarının salınımını koordine ederek PRP'nin kıkırdak yüzeyine ve sinovyuma daha iyi yapışmasına neden olabileceğini ve diz OA'sında hücre dışı matrisi bozan MMP'lerin salınımını engelleyebileceğini iddia etmektedirler.

Sadece ozon tedavisi alan grup ile ozon sonrası ilave eklem içi ajan alan gruplar karşılaştırıldığında; Ozon+HA alan grup için hiçbir parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmezken, Ozon+KS ve Ozon+PRP alan gruplar için sadece TME'in posterior palpasyon ağrısında her iki takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmiştir. Literatür incelendiğinde çalışma bulgularımızın aksine, diz osteoartritli hastalarda ozon+HA enjeksiyonlarının, sadece ozon ve sadece HA

enjeksiyonlarıyla karşılaştırmalı olarak 2 aylık takipte klinik etkinliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada, kombine yapılan tedavinin diğer tedavi seçeneklerine göre daha etkin klinik sonuçlar ortaya çıkardığı bildirilmektedir (Giombini ve ark., 2016). Aynı şekilde bazı çalışmalarda, kalça osteoartrit vakalarında eklem içi ozon+HA uygulamalarının sadece ozon uygulamalarına göre kısa dönemde ağrı ve fonksiyonda iyileşme sonuçları bildirilmiştir (Cardelli ve ark., 2008). Yine bazı diz osteoartritli hastalarda uygulanan ozon+HA enjeksiyonlarının, ozon uygulamasına göre 6 aylık klinik takip periyodunda ağrı ve fonksiyon üzerinde daha etkili iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir (Shahinpour ve ark., 2023)

Bazı çalışmalarda (Chansoria ve ark., 2016), ozonun steroid ile kombine uygulanmasının, dejeneratif eklemlerde ağrının hafifletilmesi ve fonksiyonel iyileşme üzerinde kayda değer bir sinerjistik etkiye sahip olduğu ve bu sinerjistik etkinin, kombine tedavinin etkinliğini arttıracak kadar güçlü, güvenli ve etkili olabileceği bildirilmektedirler. Çalışma bulgularımızı destekleyecek şekilde bazı çalışmalarda, diz osteoartritli hastaların tedavisinde 6 aylık takip periyodunda ozon uygulaması sonrası verilen kortikosteroid enjeksiyonlarının, sadece ozon uygulaması yapılan gruba göre ağrı ve fonksiyonel iyileşmede daha etkin iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir (Chansoria ve ark., 2016). Literatür incelendiğinde bazı çalışmalarda, diz osteoartritli hastalarda eklem içi uygulanan PRP enjeksiyonlarının, medikal ozon uygulamalarına göre 3 aylık takip periyodunda daha etkili klinik iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir (Gabala ve ark., 2019).

2023 de Al Bayati tarafından yürütülen bir klinik çalışmada, diz osteoartritli hastalarda eklem içi ozon uygulaması, ozon+KS ve Ozon+HA uygulamalarının etkinlikleri karşılaştırmalı olarak 2 hafta, 6 ay ve 1-2 yıllık takipte değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ağrı azalma sıklığı, 6 aylık takip periyodunda sadece ozon grubunda %15, ozon+HA grubunda %24, ozon+KS grubunda ise %25 oranlarında görülmüş, bu oranların

12 aylık takip peryodunda sırasıyla %63, %40 ve %29 oranlarına çıktığı bildirilmiştir. Ozonun, steroid ve hyaluronik asit enjeksiyonları için güçlendirme etkisi verdiği ve etkinliklerini arttırdığı iddia edilmiştir. Bu çalışmada ozon enjeksiyonunun ilk seansından itibaren hastaların çoğunda ağrı ve eklem fonksiyonlarında gözle görülür bir iyileşme görüldüğü, ayrıca steroidli ozonun, eklemdaki sıvıların yeniden toplanmasını önlediğini ve yeniden toplanmasını önlediği ve ozonla kombine uygulanan steroidlerin etkinliğini ve süresini (2 haftadan 2 aya kadar kısa süreli rahatlama) 1 yıla kadar artırdığı bildirilmiştir. Ayrıca, ozon+HA enjeksiyonunun, ağrı ve eklem fonksiyonunu iyileştirmedeki etkinliği ve etkinlikte beklenen süreyi (genellikle 6 ay) artırdığını, bunun ileri evre OA hastaları için >1 yıla veya orta seviye OA hastaları için >2 ila 3 yıla ve hafif OA vakalarında 4 yıla kadar ulaşabileceğini bildirmiştir (Al Bayati, 2023).

Ozon sonrası ilave eklem içi ajan alan gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında; TME'in posterior palpasyon ağrısında Ozon+HA ile karşılaştırıldığında, Ozon+KS ve Ozon+PRP grupları lehine her iki takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir değişim görüldüğü, fakat Ozon+KS ve Ozon+PRP grupları arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı gözlemlenmiştir. Literatür değerlendirildiğinde bizim çalışma bulgularımızın aksine, eklem içi HA uygulamalarının eklem içi uygulanan PRP ve KS enjeksiyonlarına göre ağrı ve fonksiyon üzerinde daha etkili klinik sonuçlar sağladığını ve etkinliklerinin 6 aya kadar devam ettiğini bildiren bazı meta analiz sistematik derlemeler mevcuttur (Campbell ve ark., 2015). Çalışma bulgularımızın aksine diz osteoartritli hastalarda eklem içi yapılan ajanların etkinliğinin 12 aylık takip peryodunda değerlendirildiği bir randomize klinik çalışmada, PRP enjeksiyonlarının ozon, KS ve HA enjeksiyonlarına göre ağrı ve fonksiyonda iyileşme üzerinde daha etkili olduğu bildirilmiştir (Shen ve ark., 2017). Yapılan bazı çalışmalarda dejeneratif eklemlere uygulanan PRP enjeksiyonlarının HA'ya üstün klinik iyileşmeler sağlamadığı ve tedavi

amacıyla PRP'nin tedavide ilk tercih olamayacağı bildirilmektedir (Filardo ve ark., 2015). Aksine bazı çalışmalarda PRP'nin dejeneratif eklemlerde enjeksiyonunun, HA'ya göre daha etkin klinik iyileşmeler sağladığını gösteren çalışmalarda yer almaktadır (Görmeli ve ark., 2017). TME osteoartrit tedavisinde eklem içi HA KS ve PRP uygulamalarının etkinliğini karşılaştırıldığı çalışmaların sonuçları PRP ve KS uygulamalarının TME posterior palpasyon ağrısı üzerine daha etkili olduğunu savunmaktadır ve bu sonuçlar bizim çalışmanın sonuçlarını destekler niteliktedir (Kutuk ve ark., 2019). Bahsi geçen çalışmada 1 aylık takip periyodunda gruplar arası anlamlı fark olmasa da hem 2 hem de 3 aylık takip periyotlarında KS ve PRP uygulanan hastalarda TME posterior palpasyon ağrısında HA uygulanan gruba göre anlamlı iyileşmeler görülmüştür. Yapılan deneysel bir çalışmada, tavşanlarda oluşturulan osteoartrit modelinde, ozon+PRP'nin etkinliği, ozon ve PRP gruplarıyla karşılaştırılmış ve daha iyi iyileşme skorları görülmüştür (Huang ve ark., 2022). Çalışmamızda, kıkırdak onarımı için doğrudan ve dolaylı bir oksidan olarak ozon, eklem içinde reaktif oksijen ürünleri ve lipid oksidasyon türleri üretebilmektedir. Son çalışmalar, oksitlenmiş lipid türlerinin trombosit aktivasyonunu uyarabileceğini, fibrin geri çekilmesi ve fibrinoliz sırasında pıhtılaşma kademesinin tetiklenmesini sağlayarak belki de PRP'yi eklem boşluğuyla sınırlandırarak etkinliği artırabileceğini öne sürmektedir (Bocci, 2006; Estevez ve Du, 2017). Çalışmamızda görülen bu etkinin de bundan kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Ayrıca ağırlı MIO miktarında Ozon+PRP grubuyla karşılaştırıldığında, Ozon+HA ve Ozon+KS gruplarında sadece 3 aylık takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görüldüğü, bu değişimin tüm gruplarda 6 ayda ortadan kalktığı, fakat Ozon+HA ve Ozon+KS grupları arasında anlamlı bir farklılığın da olmadığı gözlemlenmiştir. Literatür değerlendirildiğinde çalışma bulgularımızı destekleyecek

şekilde, PRP ve HA enjeksiyonlarının MIO üzerindeki etkinliklerinin uzun dönemde değerlendirildiği çalışmalarda, ajanların birbirlerine üstünlüklerinin olmadığı bildirilmiştir (Kilic ve Güngörmüş, 2016). Eklem içi KS uygulamaların MIO üzerindeki etkinliğine yönelik farklı sonuçlar rapor edilmiştir (Huddleston Slater ve ark., 2012; Kiliç 2016). Artrosentezi takiben KS uygulandığı araştırmalarda MIO değerlerindeki iyileşmede etkisi olduğunu savunan çalışmalar olsa da (Kiliç, 2016), tek başına kortikostreoid enjeksiyonunun MIO da anlamlı iyileşme sağlayamadığını savunan araştırmalar da mevcuttur (Bjørnland ve ark., 2007). PRP'nin MIO değerleri üzerine etkili (Liu ve ark., 2023) ve etkisiz olduğunu savunan çalışmalar mevcuttur (Chung ve ark., 2019). Bouloux ve ark. (Bouloux ve ark., 2017) ise artrosentez sonrası HA ve KS enjeksiyonlarının etkinliğini plasebo grubu (ringer laktat) ile karşılaştırmış ve her iki eklem içi uygulamanın da 3 aylık takip periyodunda maksimum ağz açıklığında artışa neden olduğunu ve tedavi grupları arasında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda uygulamalar esnasında ve sonrasında görülebilecek kısa ve uzun dönem komplikasyonlar değerlendirildiğinde hastaların tamamında ozon tedavileri sonrasında 2 gün süren ağrı, ağz açma miktarlarında kısıtlılık ve dişlerin üst üste gelmemesi şikayetleri gözlemlenmiştir. Daha önce yapılan çalışmalara baktığımızda özellikle TME'de eklem içi ozon tedavilerinde sadece tedavi sonrası bir kaç saat süren ve hastaların rahatlıkla tolere edebileceği ağrı belirtilmiştir (Daif, 2012). Bunun dışında diz osteoartritli hastalarda güvenle uygulanan eklem içi ozon enjeksiyonlarında yan etki ve komplikasyon görülme oranı sıfıra yakındır. Ozonun bakteriosit, virusit ve fungusit özelliklerinden dolayı enjeksiyon sonrası diğer eklem içi enjeksiyonlarda görülebilen enfeksiyon durumların bile hemen hemen görülmediği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Sconza ve ark., 2020). Bizim çalışmamızda görülen 2 güne kadar devam edebilen ağrının eklem içi basınçta meydana gelebilecek artıştan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Yapılan

bir araştırmada TME’de artrosentez veya eklem içi ajan uygulanan hastalarda görülen komplikasyonlar ve onların rastlanma oranı değerlendirilmiş ve ortaya çıkan sorunlar söyle sıralanmıştır: ağrı ve/veya şişlik (%52), kulak basıncı (%5), göz kapağı parestezisi (%5), periartiküler doku atrofi (%5), genel döküntü (%4), hipoestezi (%4), açık kapanış (%4), cilt hipopigmentasyonu (%4), baş ağrısı (%3), lokal döküntü (%3), maloklüzyon (%3), mandibular hipomobilit (%3), TME sesleri (%3)) ve ateş (%2) (Turosz ve ark., 2023).

Çalışmamızda 9 hastada eklem içi ozon uygulanan eklem çevresinde kulak önünde 1 gün süren şişlik gözlemlenmiştir. 1 hastada ise ozon uygulanan eklem çevresinde 1 gün süren ciltte döküntüler oluşmuştur. Ayrıca, 1 hastada 4 seanslık ozon tedavisinin son seansında dış kulak yolunda kanama, baş dönmesi, mide bulantısı ve kusma şikayetleri kısa süreli gelişmiştir. TME, orta kulak ve kulak kanalının kıkırdak duvarına anatomik yakınlığı nedeniyle yapılan eklem içi enjeksiyonlarda otolojik komplikasyonlar görülebilir. Bunlar arasında dış kulak yolunun delinmesi, dış kulak yolunda kan pıhtılarının oluşması, timpanik membran yaralanmaları, kısmi işitme kaybı, tıkalı kulak hissi ve baş dönmesi bulunmaktadır (Tozoglu ve ark., 2011).çalışmamızda görülen bu komplikasyonlardan bazılarının ozonla ilgili olmadığını ancak iğnenin giriş yolundaki hatalı uygulama ile alakalı olduğunu düşünmekteyiz. Eklem içi invaziv bir girişim sonrası akut bir iltihaplanma meydana gelebileceği ve bu iltihaplanmaların preauriküler dem, kızarıklık, ağrı ve sınırlı ağız açıklığı oluşturabileceği de vurgulanmıştır (Tvrdy ve ark., 2015). Ayrıca diz osteoartit tedavisinde eklem içi ozon enjeksiyonu sonrası eritemle birlikte birkaç dakika içinde kendiliğinden geçen hafif bir ağrı görüldüğünü bildiren çalışmalar da literatürde mevcuttur (Wang ve ark., 2018)

Çalışmamızda 2 hasta eklem içi uygulamaları sonrası daha önceden yaygın ve yoğun olarak yaşadığı diğer eklemlerdeki artritlik ağrıların bu tedavi ile birlikte şaşırtıcı

şekilde tamamen kesildiğini, kendilerini daha zinde hissettiklerini bildirmiştir. TME’de veya diğer eklemlerde eklem içi ozon enjeksiyonu sonrası böyle bir etkiye dair bir raporlama bulunmamaktadır. Ancak, ozonun analjezik etkisini farklı mekanizmalar ile ortaya çıktığına dair literatürde bazı bilgiler mevcuttur. Bunlardan biri ozonun lokal olarak periferik sinirlerin etrafındaki inflamatuvar dokulara doğrudan etki ederek analjezik etki oluşturduğudur (Bocci ve ark., 2015). Ayrıca lokal uygulanan ozon enjeksiyonu sonrası enkefalin ve endorfin gibi endojen opioidlerin salınımı yoluyla analjezik etkiler oluşturabileceği de bildirilmiştir (Ma ve ark., 2019). Ozon gazının metabolik ürünü olarak ortaya çıkan serbest radikal H_2O_2 , terapötik ve biyolojik etkileri başlatmak için bir ozon habercisi olarak görev yapabilmektedir. Bu süreçte oluşan ROS ve LOP’lar, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin uyarılmasına yol açar ve hücrelerin yaralanmadan kurtulmasına yardımcı olur. Ozon tedavisi vücutta interferon ve interlekin üretimini uyarır ve antioksidan enzimlerin üretimini başlatır (Bocci, 2006). Bağışıklık sistemi ayrıca nötrofillerin aktive edilmesi ve sitokinlerin salınmasının uyarılmasıyla da uyarılabilmektedir. Ozon, doku yeniden şekillenmesinde önemli olan TGF β seviyelerini artırarak bağışıklık sistemini etkileyebilmektedir. Bu mekanizmalar çalışmamızda görülen TME eklem içi ozon uygulaması sonrası görülen diğer eklemlerde sağladığı analjezik etkinin açıklaması olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Grup içi karşılaştırma sonuçlarına göre;

1. 3 ve 6 aylık sonuçlarda genel ağrı ve TME lateral palpasyondaki ağrı şikâyetlerinde tüm gruplarda anlamlı miktarda azalma gözlemlenmiştir.
2. 3 ve 6 aylık sonuçlarda çiğneme etkinliği, TME posterior palpasyon ağrısı ve ağrısız MIO miktarlarında kontrol grubu hariç tüm gruplarda anlamlı iyileşmeler görülmüştür.
3. 3 ve 6 aylık sonuçlarda eklem sesi şikâyeti, medikal ozonu takiben kortikosteroid uygulanan grup hariç tüm gruplarda anlamlı miktarlarda azalma gözlemlenmiştir.
4. Ağrılı MIO da kontrol grubu ve medikal ozonu takiben PRP uygulanan grup hariç diğer gruplarda anlamlı değişimler görülmüştür.

Gruplar arası karşılaştırma sonuçlarına göre;

1. Genel ağrı şikâyetindeki iyileşmeler için; geç dönemde etkinlik ortadan kalksa da erken dönemde iyileşme sağlayabilmek için sadece ozon uygulaması yeterli etkinlik sağlamamaktadır. Medikal ozon + ek ajan uygulamaları, kullanılacak HA, KS ve PRP ajanlarından hangisi olacağı fark etmeksizin etkili bir tedavi seçeneği sunmaktadır.
2. Çiğneme etkinliğini iyileştirmede, her iki takip periyodunda tek başına ozon tedavisi, ozon sonrası ek ajan gereksinimi duymadan etkili ve yeterli bir tedavi seçeneği sunmaktadır.
3. Eklem sesi şikâyetlerinin azaltılmasında; geç dönemde etkinlik ortadan kalksa da erken dönemde iyileşme sağlayabilmek için, tek başına ozon tedavisi, ozon sonrası ek ajan gereksinimi duymadan etkili ve yeterli bir tedavi seçeneği

sunmaktadır. Eklem sesi şikâyetinin azaltılması için ozon sonrası ek ilaç uygulaması tercih edilecekse de ozon+KS tercih edilmemelidir.

4. Ağrısız MIO miktarını artırmada; her iki takip periyodunda iyileşme sağlayabilmek için, sadece ozon uygulaması yeterli etkinlik sağlamamaktadır. Erken dönem iyileşmede ozon sonrası ek ajan uygulaması etkili bir tedavi sağlarken, bu etkinlik sadece Ozon+KS uygulaması ile geç dönemde devam etmektedir.
5. Ağrılı MIO miktarını artırmada; geç dönemde etkinlik ortadan kalksa da erken dönemde iyileşme sağlayabilmek için, sadece ozon uygulaması yeterli etkinlik sağlamamaktadır. Ozon+HA veya ozon+KS uygulaması daha etkili bir tedavi sağlamaktadır.
6. Temporomandibular eklem lateral palpasyon ağrısını azaltmada; tek başına ozon tedavisi, ozon sonrası ek ajan gereksinimi duymadan etkili ve yeterli bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Ozon sonrası ek ilaç uygulaması tercih edilecekse de ozon+HA tercih edilmemelidir.
7. Temporomandibular eklem posterior palpasyon ağrısının azaltılmasında; ozon sonrası uygulanan ek ajanlarla yapılan tedaviler daha etkili bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Ozon sonrası ek ilaç uygulaması tercih edilecekse de TME'in posterior palpasyon ağrısını azaltmada ozon+HA tercih edilmemelidir.

Araştırmamızın erken ve geç dönem takip periyotlarına ait veriler değerlendirildiğinde özetle, temporomandibular eklem osteoartritli hastalarda çiğneme etkinliği, eklem sesi ve TME'in lateral palpasyon ağrısı şikâyetlerinin iyileştirilmesinde ek bir ajana gerek kalmadan sadece eklem içi medikal ozon enjeksiyonu uygulaması yeterli ve etkili bir tedavi sunmaktadır. Fakat, genel ağrı, ağrısız ve ağrılı MIO miktarları

ve TME'in posterior palpasyon ağrısı şikâyetlerinin iyileştirilmesinde tek başına ozon uygulaması yeterli etkinlikte tedavi sağlayamamaktadır ve etkin tedavi için mutlaka ozon uygulamasını takiben verilecek ilave ajanlara gereksinim duyulmaktadır. Bu ek ajanlar içerisinde değişkenlerde en iyi klinik etkinliğin kortikosteroid enjeksiyonlarıyla sağlandığı görülmektedir. Ancak çalışmamızın bu konu üzerine yapılan pilot çalışmalardan biri olduğu ve daha fazla araştırmaya gerek olduğu da göz önüne alınmalıdır.



KAYNAKLAR

- Ahmad, M., Hollender, L., Anderson, Q., Kartha, K., Ohrbach, R., Truelove, E. L., ... & Schiffman, E. L. (2009). Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders (RDC/TMD): development of image analysis criteria and examiner reliability for image analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 107(6), 844-860.
<https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.02.023>
- Akeda, K., An, H. S., Okuma, M., Attawia, M., Miyamoto, K., Thonar, E. M., ... & Masuda, K. (2006). Platelet-rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 14(12), 1272-1280. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2006.05.008>
- Akram, M. H., Sheikh, M. N., & Khurshid, A. (2019). Intra-Articular ozone or Hyaluronic acid Injection in Patients with Knee Osteoarthritis. <https://DOI: 10.7176/JMPB>
- Al Bayati, Y. H. K. (2023). The role of ozone and its potentiating effect on steroids and vesicosupplement injections for knee osteoarthritis. *IJMA*, 6(4), 60-66.
<https://doi.org/10.33545/26643766.2023.v6.i4a.435>
- Al-Jaziri, A. A., & Mahmoodi, S. M. (2008). Painkilling effect of ozone-oxygen injection on spine and joint osteoarthritis. *Saudi medical journal*, 29(4), 553-557.
<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2015.04.008>.
- Al-Ekrish AA, Al-Juhani HO, Alhaidari RI, Alfaleh WM. (2015) Comparative study of the prevalence of temporomandibular joint osteoarthritic changes in cone beam computed tomograms of patients with or without temporomandibular disorder, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, Volume 120, Issue 1,2015, Pages 78-85, ISSN 2212-4403.
<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2015.04.008>.

- Al-Moraissi, E. A., Wolford, L. M., Ellis III, E., & Neff, A. (2020). The hierarchy of different treatments for arthrogenous temporomandibular disorders: A network meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 48(1), 9-23. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2019.10.004>.
- Al-Shwaikh, H., Urtane, I., Pirttiniemi, P., Pesonen, P., Krisjane, Z., Jankovska, I., ... & Stanevica, V. (2016). Radiologic features of temporomandibular joint osseous structures in children with juvenile idiopathic arthritis. Cone beam computed tomography study. *Stomatologija*.
- Alkhader, M., Ohbayashi, N., Tetsumura, A., Nakamura, S., Okochi, K., Momin, M. A., & Kurabayashi, T. (2010). Diagnostic performance of magnetic resonance imaging for detecting osseous abnormalities of the temporomandibular joint and its correlation with cone beam computed tomography. *Dentomaxillofacial Radiology*, 39(5), 270-276. <https://doi.org/10.1259/dmfr/25151578>
- Alpaslan, G. H., & Alpaslan, C. (2001). Efficacy of temporomandibular joint arthrocentesis with and without injection of sodium hyaluronate in treatment of internal derangements. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 59(6), 613-618. <https://doi.org/10.1053/joms.2001.23368>
- Alrashdan, M. S., Nuseir, A., & AL-Omiri, M. K. (2019). Prevalence and correlations of temporomandibular disorders in Northern Jordan using diagnostic criteria axis I. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 10(2), e12390. <https://doi.org/10.1111/jicd.12390>
- Altman, N. (2007). *The oxygen prescription: the miracle of oxidative therapies*, Inner Traditions/Bear & Co.
- Altman, R. D., Manjoo, A., Fierlinger, A., Niazi, F., & Nicholls, M. (2015). The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a

- systematic review. *BMC musculoskeletal disorders*, 16, 1-10.
<https://doi.org/10.1186/s12891-015-0775-z>
- Arrich, J., Piribauer, F., Mad, P., Schmid, D., Klaushofer, K., & Müllner, M. (2005). Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *Cmaj*, 172(8), 1039-1043.DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.1041203>
- Arroll, B. and F. Goodyear-Smith (2004). Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis. *Bmj* 328(7444): 869.
<https://doi.org/10.1136/bmj.38039.573970.7C>
- Ashraf, S. and D. A. Walsh (2008). "Angiogenesis in osteoarthritis." *Current Opinion in Rheumatology* 20(5): 573-580.DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283103d12.
- Ashraf, S., Wibberley, H., Mapp, P. I., Hill, R., Wilson, D., & Walsh, D. A. (2011). Increased vascular penetration and nerve growth in the meniscus: a potential source of pain in osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 70(3), 523-529.<https://doi.org/10.1136/ard.2010.137844>
- Babaei-Ghazani, A., Najarzadeh, S., Mansoori, K., Forogh, B., Madani, S. P., Ebadi, S., ... & Eftekharsadat, B. (2018). The effects of ultrasound-guided corticosteroid injection compared to oxygen–ozone (O₂–O₃) injection in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Clinical rheumatology*, 37, 2517-2527. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4147-6>.
- Baeza, J., Cabo, J. R., Gómez, M., Menendez, S., & Re, L. (2015). WFOTs review on evidence-based ozone therapy. *World Federation of Ozone Therapy*, 116.
- Bahrami, M. H., Raeissadat, S. A., Cheraghi, M., Rahimi-Dehgolan, S., & Ebrahimpour, A. (2020). Efficacy of single high-molecular-weight versus triple low-molecular-weight hyaluronic acid intra-articular injection among knee osteoarthritis patients.

BMC musculoskeletal disorders, 21, 1-8. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03577-8>

- Bakry, S. (2022). Comparative evaluation of ozone gas and ozonated water after arthrocentesis in management of temporo mandibular joint internal derangement: a clinical randomized controlled study. *Egyptian Dental Journal*, 68(2): 1339-1347. <https://doi.org/10.21608/edj.2022.111917.1916>
- Balon, P., Vesnaver, A., Kansky, A., Kočar, M., & Prodnik, L. (2019). Treatment of end stage temporomandibular joint disorder using a temporomandibular joint total prosthesis: The Slovenian experience. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 47(1), 60-65. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.10.022>
- Bannuru, R. R., Natov, N. S., Dasi, U. R., Schmid, C. H., & McAlindon, T. E. (2011). Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis—meta-analysis. *Osteoarthritis and cartilage*, 19(6), 611-619. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.09.014>
- Barbosa, L. T., Rodrigues, C. F. D. S., Andrade, R. R. D., & Barbosa, F. T. (2020). The effectiveness of percutaneous injections of ozonotherapy in low back pain. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 66, 1146-1151.
- Barghan, S., Tetradis, S., & Mallya, S. M. (2012). Application of cone beam computed tomography for assessment of the temporomandibular joints. *Australian dental journal*, 57, 109-118. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2011.01663.x>
- Bender, S. D. (2012). Temporomandibular disorders, facial pain, and headaches. Headache: *The Journal of Head and Face Pain* 52: 22-25. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02134.x>
- Bergstrand, S., Ingstad, H. K., Møystad, A., & Bjørnland, T. (2019). Long-term effectiveness of arthrocentesis with and without hyaluronic acid injection for

- treatment of temporomandibular joint osteoarthritis. *Journal of oral science*, 61(1), 82-88.<https://doi.org/10.2334/josnugd.17-0423>
- Bertolami, C. N., Gay, T., Clark, G. T., Rendell, J., Shetty, V., Liu, C., & Swann, D. A. (1993). Use of sodium hyaluronate in treating temporomandibular joint disorders: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 51(3), 232-242.[https://doi.org/10.1016/S0278-2391\(10\)80163-6](https://doi.org/10.1016/S0278-2391(10)80163-6)
- Beyaz, S. G., Altaş, C., & Sayhan, H. (2018). Cardiopulmonary arrest and pneumoencephaly developing after epidural oxygen-ozone mixture therapy. *Anesthesia Essays and Researches*, 12(1), 285-287. https://doi.org/10.4103/aer.AER_142_17
- Bhargava, D. and P. Gurjar (2021). Anatomy and Basic Biomechanics of the Temporomandibular Joint. *Temporomandibular Joint Disorders: Principles and Current Practice*: 9-21.
- Biedunkiewicz, B., Tylicki, L., Nieweglowski, T., Burakowski, S., & Rutkowski, B. (2004). Clinical efficacy of ozonated autohemotherapy in hemodialyzed patients with intermittent claudication: an oxygen-controlled study. *The International Journal of Artificial Organs*, 27(1), 29-34.<https://doi.org/10.1177/039139880402700107>
- Bilici, I. Ş., Emes, Y., Aybar, B., & Yalçın, S. (2018). Evaluation of the effects of occlusal splint, trigger point injection and arthrocentesis in the treatment of internal derangement patients with myofascial pain disorders. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 46(6), 916-922.<https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.03.018>

- Bjørnland, T., Gjaerum, A. A., & Møystad, A. (2007). Osteoarthritis of the temporomandibular joint: an evaluation of the effects and complications of corticosteroid injection compared with injection with sodium hyaluronate. *Journal of oral rehabilitation*, 34(8), 583-589. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2007.01759.x>
- Bocci, V. (2011). *Ozone: A New Medical Drug*. (2011), Springer, Dordrecht. The Netherlands.
- Bocci, V. (2012). "How a calculated oxidative stress can yield multiple therapeutic effects." *Free Radical Research* 46(9): 1068-1075. <https://doi.org/10.3109/10715762.2012.693609>
- Bocci, V., Borrelli, E., Zanardi, I., & Travagli, V. (2015). The usefulness of ozone treatment in spinal pain. *Drug Design, Development and Therapy*, 9, 2677–2685. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S74518>
- Bocci, V., Valacchi, G., Corradeschi, F., & Fanetti, G. (1998). Studies on the biological effects of ozone: 8. Effects on the total antioxidant status and on interleukin-8 production. *Mediators of Inflammation*, 7, 313-317. <https://doi.org/10.1080/09629359890820>
- Bocci, V. A. (2006). Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Archives of medical research* 37(4): 425-435. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.08.006>
- Bonnet, C. and D. Walsh (2005). "Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation." *Rheumatology* 44(1): 7-16. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh344>
- Bonnevie, E. D., Galesso, D., Secchieri, C., & Bonassar, L. J. (2019). Frictional characterization of injectable hyaluronic acids is more predictive of clinical

- outcomes than traditional rheological or viscoelastic characterization. *PLoS One*, 14(5), e0216702. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216702>
- Borrelli, E., Alexandre, A., Iliakis, E., Alexandre, A., & Bocci, V. J. J. A. (2015). Disc herniation and knee arthritis as chronic oxidative stress diseases: the therapeutic role of oxygen ozone therapy. *J Arthritis*, 4(3), 161. <https://doi.org/10.4172/2167-7921.1000161>
- Bouloux, G. F., Chou, J., Krishnan, D., Aghaloo, T., Kahenasa, N., Smith, J. A., & Giannakopoulos, H. (2017). Is hyaluronic acid or corticosteroid superior to lactated ringer solution in the short-term reduction of temporomandibular joint pain after arthrocentesis? Part 1. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 75(1), 52-62. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.08.006>
- Bouloux, G. F., Chou, J., Krishnan, D., Aghaloo, T., Kahenasa, N., Smith, J. A., & Giannakopoulos, H. (2017a). Is hyaluronic acid or corticosteroid superior to lactated ringer solution in the short-term reduction of temporomandibular joint pain after arthrocentesis? Part 2. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 75(1), 63-72. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.08.008>
- Calunga Fernández, J. L., Ramos Parra, T. L., Castillo, P., Menéndez, S., Carballo, A., & Céspedes, J. (2007). Combined ozone therapy in the treatment of the patient with lumbar herniated disc: preliminary study *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 26(1), 0-0.
- Calunga, J. L., Menéndez, S., León, R., Chang, S., Guanche, D., Balbín, A., ... & García, P. (2012). Application of ozone therapy in patients with knee osteoarthritis. *Ozone: Science & Engineering*, 34(6), 469-475. <https://doi.org/10.1080/01919512.2012.719120>

- Campbell, K. A., Erickson, B. J., Saltzman, B. M., Mascarenhas, R., Bach Jr, B. R., Cole, B. J., & Verma, N. N. (2015). Is local viscosupplementation injection clinically superior to other therapies in the treatment of osteoarthritis of the knee: a systematic review of overlapping meta-analyses. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 31(10), 2036-2045. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2015.03.030>
- Campo, G. M., Avenoso, A., Nastasi, G., Micali, A., Prestipino, V., Vaccaro, M., ... & Campo, S. (2011). Hyaluronan reduces inflammation in experimental arthritis by modulating TLR-2 and TLR-4 cartilage expression. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1812(9), 1170-1181. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.06.006>
- Cardile, V., Jiang, X., Russo, A., Casella, F., Renis, M., & Bindoni, M. (1995). Effects of ozone on some biological activities of cells in vitro. *Cell Biology and Toxicology*, 11, 11-21. <https://doi.org/10.1007/BF00769988>
- Celakil, T., Muric, A., Gokcen Roehlig, B., Evlioglu, G., & Keskin, H. (2017). Effect of high-frequency bio-oxidative ozone therapy for masticatory muscle pain: a double-blind randomised clinical trial. *Journal of oral rehabilitation*, 44(6), 442-451. <https://doi.org/10.1111/joor.12506>
- Celakil, T., Muric, A., Gökcen Roehlig, B., & Evlioglu, G. (2019). Management of pain in TMD patients: Bio-oxidative ozone therapy versus occlusal splints. *CRANIO®*, 37(2), 85-93. <https://doi.org/10.1080/08869634.2017.1389506>
- Céleste, C., Ionescu, M., Poole, A. R., & Laverty, S. (2005). Repeated intraarticular injections of triamcinolone acetonide alter cartilage matrix metabolism measured by biomarkers in synovial fluid. *Journal of orthopaedic research*, 23(3), 602-610. <https://doi.org/10.1016/j.orthres.2004.10.003>

- Cevidanes, L. H., Walker, D., Schilling, J., Sugai, J., Giannobile, W., Paniagua, B., ... & Styner, M. (2014). 3D osteoarthritic changes in TMJ condylar morphology correlates with specific systemic and local biomarkers of disease. *Osteoarthritis and Cartilage*, 22(10), 1657-1667. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.06.014>
- Chao, J., Wu, C., Sun, B., Hose, M. K., Quan, A., Hughes, T. H., ... & Kalunian, K. C. (2010). Inflammatory characteristics on ultrasound predict poorer longterm response to intraarticular corticosteroid injections in knee osteoarthritis. *The Journal of rheumatology*, 37(3), 650-655. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090575>
- Charlier, E., Relic, B., Deroyer, C., Malaise, O., Neuville, S., Collée, J., ... & De Seny, D. (2016). Insights on molecular mechanisms of chondrocytes death in osteoarthritis. *International journal of molecular sciences*, 17(12), 2146. <https://doi.org/10.3390/ijms17122146>
- Chen, H., Yu, B., Lu, C., & Lin, Q. (2013). The effect of intra-articular injection of different concentrations of ozone on the level of TNF- α , TNF-R1, and TNF-R2 in rats with rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*, 33, 1223-1227. <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2529-7>
- Cheng, N. T., Guo, A., & Meng, H. (2016). The protective role of autophagy in experimental osteoarthritis, and the therapeutic effects of Torin 1 on osteoarthritis by activating autophagy. *BMC musculoskeletal disorders*, 17, 1-8. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-0995-x>
- Chirumbolo, S., Valdenassi, L., Tirelli, U., Ricevuti, G., Pandolfi, S., Vaiano, F., ... & Franzini, M. (2023). The Oxygen–Ozone Adjunct Medical Treatment According to the Protocols from the Italian Scientific Society of Oxygen–Ozone Therapy: How Ozone Applications in the Blood Can Influence Clinical Therapy Success

- via the Modulation of Cell Biology and Immunity. *Biology*, 12(12), 1512.<https://doi.org/10.3390/biology12121512>
- Chung, P. Y., Lin, M. T., & Chang, H. P. (2019). Effectiveness of platelet-rich plasma injection in patients with temporomandibular joint osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 127(2), 106-116. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.09.003>
- Coleman, P. J., Scott, D., Mason, R. M., & Levick, J. R. (2000). Role of hyaluronan chain length in buffering interstitial flow across synovium in rabbits. *The Journal of Physiology*, 526(Pt 2), 425. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00425.x>
- Cordeiro, I. B., & Guimarães, A. S. (2012). Profile of patients with temporomandibular joint disorder: main complaint, signs, symptoms, gender and age. *RGO. Revista Gaúcha de Odontologia (Online)*, 60(2), 143-148.
- Costa, T., Rodrigues-Manica, S., Lopes, C., Gomes, J., Marona, J., Falcão, S., & Branco, J. (2018). Ozonoterapia na osteoartrose do joelho: revisão sistemática. *Acta Médica Portuguesa*, 31(10), 576-580.<https://doi.org/10.20344/amp.10330>
- Dahl, L. B., Dahl, I. M., Engström-Laurent, A., & Granath, K. (1985). Concentration and molecular weight of sodium hyaluronate in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other arthropathies. *Annals of the rheumatic diseases*, 44(12), 817-822.<https://doi.org/10.1136/ard.44.12.817>
- Daif, E. T. (2012). Role of intra-articular ozone gas injection in the management of internal derangement of the temporomandibular joint. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 113(6), e10-e14.<https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.08.006>

- da Silva, C. G., Pachêco-Pereira, C., Porporatti, A. L., Savi, M. G., Peres, M. A., Flores-Mir, C., & Canto, G. D. L. (2016). Prevalence of clinical signs of intra-articular temporomandibular disorders in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of the American Dental Association*, 147(1), 10-18.<https://doi.org/10.1016/j.adaj.2015.07.017>
- De Leeuw, R., & Klasser, G. D. (2008). Orofacial pain: guidelines for assessment, diagnosis, and management. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 134(1), 171.
<https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2008.05.001>
- Dernek, B., & Kesiktas, F. N. (2019). Efficacy of combined ozone and platelet-rich-plasma treatment versus platelet-rich-plasma treatment alone in early stage knee osteoarthritis. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*, 32(2), 305-311.
<https://doi.org/10.3233/BMR-181301>
- Derwich, M., Mitus-Kenig, M., & Pawlowska, E. (2020). Interdisciplinary approach to the temporomandibular joint osteoarthritis review of the literature. *Medicina*, 56(5), 225.<https://doi.org/10.3390/medicina56050225>
- Derwich, M., Mitus-Kenig, M., & Pawlowska, E. (2021). Mechanisms of action and efficacy of hyaluronic acid, corticosteroids and platelet-rich plasma in the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis a systematic review. *International journal of molecular sciences*, 22(14), 7405.<https://doi.org/10.3390/ijms22147405>
- Derwich, M., Mitus-Kenig, M., & Pawlowska, E. (2021). Orally administered NSAIDs general characteristics and usage in the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis a narrative review. *Pharmaceuticals*, 14(3), 219.
<https://doi.org/10.3390/ph14030219>

- Dhurat, R., & Suresh, M. (2014). Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: a review and author's perspective. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*, 7(4), 189-197. DOI: 10.4103/0974-2077.150734
- Dieppe PA, Sathapatayavongs B, Jones HE, Bacon PA, Ring EF. Intra-articular steroids in osteoarthritis. *Rheumatol Rehabil* 1980; 19:212-217. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/19.4.212>
- Dobsak, T., Heimel, P., Tangl, S., Schwarze, U. Y., Schett, G., & Gruber, R. (2017). Impaired periodontium and temporomandibular joints in tumour necrosis factor- α transgenic mice. *Journal of clinical periodontology*, 44(12), 1226-1235. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12799>
- Doğan, M., Özdemir Doğan, D., Düger, C., Özdemir Kol, İ., Akpınar, A., Mutaf, B., & Akar, T. (2014). Effects of high-frequency bio-oxidative ozone therapy in temporomandibular disorder-related pain. *Medical principles and practice*, 23(6), 507-510. <https://doi.org/10.1159/000365355>
- Dragoo, J. L., Danial, C. M., Braun, H. J., Pouliot, M. A., & Kim, H. J. (2012). The chondrotoxicity of single-dose corticosteroids. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 20, 1809-1814. <https://doi.org/10.1007/s00167-011-1820-6>
- Drengk, A., Zapf, A., Stürmer, E. K., Stürmer, K. M., & Frosch, K. H. (2009). Influence of platelet-rich plasma on chondrogenic differentiation and proliferation of chondrocytes and mesenchymal stem cells. *Cells Tissues Organs*, 189(5), 317-326. <https://doi.org/10.1159/000151290>
- Dutton, M. (2012). Dutton's Orthopaedic examination, evaluation, and intervention. McGraw-Hill Education, China.

- Duymus, T. M., Mutlu, S., Dernek, B., Komur, B., Aydogmus, S., & Kesiktaş, F. N. (2016). Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy*, 25, 485-492. <https://doi.org/10.1007/s00167-016-4110-5>
- Elksniņš-Finogejevs, A., Vidal, L., & Peredistijs, A. (2020). Intra-articular platelet-rich plasma vs corticosteroids in the treatment of moderate knee osteoarthritis: a single-center prospective randomized controlled study with a 1-year follow up. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 15, 1-10. <https://doi.org/10.1186/s13018-020-01753-z>
- Elvis, A. M., & Ekta, J. S. (2011). Ozone therapy: A clinical review. *Journal of natural science, biology, and medicine*, 2(1), 66.d<https://doi.org/10.4103/0976-9668.82319>
- Estevez B, Du X. Trombosit Aktivasyon Sinyallemesinin Yeni Kavramları ve Mekanizmaları. *Fizyoloji (Bethesda)* 2017; 32:162-77
- Evans, C. H., Kraus, V. B., & Setton, L. A. (2014). Progress in intra-articular therapy. *Nature Reviews Rheumatology*, 10(1), 11-22. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.159>
- Farook, T. H., & Dudley, J. (2023). Automation and deep (machine) learning in temporomandibular joint disorder radiomics: A systematic review. *Journal of Oral Rehabilitation*, 50(6), 501-521.<https://doi.org/10.1111/joor.13440>
- Fernández-Cuadros, M. E., Pérez-Moro, O., Albaladejo-Florín, M. J., & Álava-Rabasa, S. (2020). El ozono intrarticular modula la inflamación, mejora el dolor, la rigidez, la función y tiene un efecto anabólico sobre la artrosis de rodilla: estudio cuasiexperimental prospectivo tipo antes-después, 115 pacientes. *Revista de la*

sociedad española del dolor, 27(2), 78-8.

<https://dx.doi.org/10.20986/resed.2020.3775/2019>

Fernandez-Cuadros, M. E., Perez-Moro, O. S., & Mirón-Canelo, J. A. (2016). Could ozone be used as a feasible future treatment in osteoarthritis of the knee. *Diversity Equal Health Care*, 13(3), 232-9.

Fernandez-Cuadros, M. E., Perez-Moro, O. S., Albaladejo-Florin, M. J., & Algarra-Lopez, R. (2018). Ozone decreases biomarkers of inflammation (C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate) and improves pain, function and quality of life in knee osteoarthritis patients: A before-and-after study and review of the literature. *Middle East Journal of Rehabilitation and Health*, 5(2).
<https://doi.org/10.5812/mejrh.64507>

Ferreira, N., Masterson, D., de Lima, R. L., de Souza Moura, B., Oliveira, A. T., da Silva Fidalgo, T. K., ... & Grossmann, E. (2018). Efficacy of viscosupplementation with hyaluronic acid in temporomandibular disorders: A systematic review. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 46(11), 1943-1952.
<https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.08.007>

Filardo, G., Di Matteo, B., Di Martino, A., Merli, M. L., Cenacchi, A., Fornasari, P., ... & Kon, E. (2015). Platelet-rich plasma intra-articular knee injections show no superiority versus viscosupplementation: a randomized controlled trial. *The American journal of sports medicine*, 43(7), 1575-1582.
<https://doi.org/10.1177/0363546515582027>

Gaballa, N. M., Mohammed, Y. A., Kamel, L. M., & Mahgoub, H. M. (2019). Therapeutic efficacy of intra-articular injection of platelet-rich plasma and ozone therapy in patients with primary knee osteoarthritis. *The Egyptian Rheumatologist*, 41(3), 183-187.
<https://doi.org/10.1016/j.ejr.2018.07.005>

- Gaffney K, Ledingham J, Perry JD. Intra-articular triamcinolone hexacetonide in knee osteoarthritis: factors influencing the clinical response. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:379-381.<https://doi.org/10.1136/ard.54.5.379>
- Gaissmaier, C., Fritz, J., Krackhardt, T., Flesch, I., Aicher, W. K., & Ashammakhi, N. (2005). Effect of human platelet supernatant on proliferation and matrix synthesis of human articular chondrocytes in monolayer and three-dimensional alginate cultures. *Biomaterials*, 26(14), 1953-1960. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.06.031>
- Gallucci, M., Limbucci, N., Zugaro, L., Barile, A., Stavroulis, E., Ricci, A., ... & Masciocchi, C. (2007). Sciatica: treatment with intradiscal and intraforaminal injections of steroid and oxygen-ozone versus steroid only. *Radiology*, 242(3), 907-913.<https://doi.org/10.1148/radiol.2423051934>
- Ghosh, P., & Guidolin, D. (2002, August). Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent?. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 32, No. 1, pp. 10-37). WB Saunders.<https://doi.org/10.1053/sarh.2002.33720>
- Giombini, A., Menotti, F., Di Cesare, A., Giovannangeli, F., Rizzo, M., Moffa, S., & Martinelli, F. (2016). Comparison between intrarticular injection of hyaluronic acid, oxygen ozone, and the combination of both in the treatment of knee osteoarthrosis. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 30(2), 621-625.
- Giraddi, G. B., Siddaraju, A., Kumar, B., & Singh, C. (2012). Internal derangement of temporomandibular joint: an evaluation of effect of corticosteroid injection compared with injection of sodium hyaluronate after arthrocentesis. *Journal of*

- maxillofacial and oral surgery*, 11, 258-263. <https://doi.org/10.1007/s12663-011-0324-8>
- Gong, W., Xia, C., & He, Q. (2022). Therapeutic gas delivery strategies. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 14(1), e1744. <https://doi.org/10.1002/wnan.1744>
- Goppelt-Struebe, M., Wolter, D., & Resch, K. (1989). Glucocorticoids inhibit prostaglandin synthesis not only at the level of phospholipase A2 but also at the level of cyclo-oxygenase/PGE isomerase. *British journal of pharmacology*, 98(4), 1287-1295. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1989.tb12676.x>
- Gorrela, H., Prameela, J., Srinivas, G., Reddy, B. V. B., Sudhir, M. V. S., & Arakeri, G. (2017). Efficacy of temporomandibular joint arthrocentesis with sodium hyaluronate in the management of temporomandibular joint disorders: a prospective randomized control trial. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 16, 479-484. <https://doi.org/10.1007/s12663-016-0955-x>
- Guarda-Nardini, L., Cadorin, C., Frizziero, A., Ferronato, G., & Manfredini, D. (2012). Comparison of 2 hyaluronic acid drugs for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 70(11), 2522-2530. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2012.07.020>
- Guarda-Nardini, L., Manfredini, D., & Ferronato, G. (2008). Arthrocentesis of the temporomandibular joint: a proposal for a single-needle technique. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 106(4), 483-486. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.12.006>
- Guarda-Nardini, L., Rossi, A., Ramonda, R., Punzi, L., Ferronato, G., & Manfredini, D. (2014). Effectiveness of treatment with viscosupplementation in temporomandibular joints with or without effusion. *International journal of oral*

- and maxillofacial surgery, 43(10), 1218-1223.<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2014.05.001>
- Guarda-Nardini, L., Masiero, S., & Marioni, G. (2005). Conservative treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: intra-articular injection of sodium hyaluronate. *Journal of Oral Rehabilitation*, 32(10), 729-734.<https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2005.01505.x>
- Guarda-Nardini, L., Rossi, A., Arboretti, R., Bonnini, S., Stellini, E., & Manfredini, D. (2015). Single-or multiple-session viscosupplementation protocols for temporomandibular joint degenerative disorders: a randomized clinical trial. *Journal of oral rehabilitation*, 42(7), 521-528.<https://doi.org/10.1111/joor.12282>
- Guo, C., Shi, Z., & Revington, P. (2009). Arthrocentesis and lavage for treating temporomandibular joint disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004973.pub2>
- Guo, D. and X. Zhang (2010). Study on treatment for knee osteoarthritis by medical ozone. *Gansu Med. J* 1: 10-11.
- Güven, A., Gundogdu, G., Sadir, S., Topal, T., Erdogan, E., Korkmaz, A., ... & Oztürk, H. (2008). The efficacy of ozone therapy in experimental caustic esophageal burn. *Journal of pediatric surgery*, 43(9), 1679-1684.<https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2008.01.064>
- Görmeli, G., Görmeli, C. A., Ataoglu, B., Çolak, C., Aslantürk, O., & Ertem, K. (2017). Multiple PRP injections are more effective than single injections and hyaluronic acid in knees with early osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 25, 958-965. <https://doi.org/10.1007/s00167-015-3705-6>

- Hammuda, A., Hamed, M. S., Elsharawy, E. A., Elsholkamy, M. A., & Iskandar, A. (2013). Use of ozone in temporomandibular joint arthrocentesis, clinical study. *J Am Sci*, 9(7), 508-13.
- Hamood, R., Tirosh, M., Fallach, N., Chodick, G., Eisenberg, E., & Lubovsky, O. (2021). Prevalence and incidence of osteoarthritis: A population-based retrospective cohort study. *Journal of clinical medicine*, 10(18), 4282. <https://doi.org/10.3390/jcm10184282>
- Hanci, M., Karamese, M., Tosun, Z., Aktan, T. M., Duman, S., & Savaci, N. (2015). Intra-articular platelet-rich plasma injection for the treatment of temporomandibular disorders and a comparison with arthrocentesis. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 43(1), 162-166. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2014.11.002>
- Hashemi, M., Jalili, P., Mennati, S., Koosha, A., Rohanifar, R., Madadi, F., ... & Taheri, F. (2015). The effects of prolotherapy with hypertonic dextrose versus prolozone (intraarticular ozone) in patients with knee osteoarthritis. *Anesthesiology and pain medicine*, 5(5). <https://doi.org/10.5812/aapm.27585>
- Hashemi, M., Khameneh, S. M. H., Dadkhah, P., & Mohajerani, S. A. (2017). Effect of intraarticular injection of ozone on inflammatory cytokines in knee osteoarthritis. *Journal of Cellular & Molecular Anesthesia*, 2(2), 37-42. <https://doi.org/10.22037/jcma.v2i2.16016>
- Hassan, T. A., & Suhail, Z. A. (2023). The Efficacy of Ozonized Water Versus Ringer Lactate Arthrocentesis for the Treatment of Temporomandibular Joint Internal Derangement. *Journal of Craniofacial Surgery*, 34(3), e238-e241. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000009085>
- Hazucha MJ, Bates DV, Bromberg PA. Mechanism of action of ozone on the human lung. *J Appl Physiol* 1989; 67:1535-1541. <https://doi.org/10.1152/jappl.1989.67.4.1535>

- Hegab, A. F., Ali, H. E., Elmasry, M., & Khallaf, M. G. (2015). Platelet-rich plasma injection as an effective treatment for temporomandibular joint osteoarthritis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 73(9), 1706-1713. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.03.045>
- Heir, G. M. (2018). "The efficacy of pharmacologic treatment of temporomandibular disorders." *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics* 30(3): 279-285.
- Helenius, L. M. J., Hallikainen, D., Helenius, I., Meurman, J. H., Könönen, M., Leirisalo-Repo, M., & Lindqvist, C. (2005). Clinical and radiographic findings of the temporomandibular joint in patients with various rheumatic diseases. A case-control study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 99(4), 455-463. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2004.06.079>
- Hepper, C. T., et al. (2009). "The efficacy and duration of intra-articular corticosteroid injection for knee osteoarthritis: a systematic review of level I studies." *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 17(10): 638-646.
- Hepper, C. T., Halvorson, J. J., Duncan, S. T., Gregory, A. J., Dunn, W. R., & Spindler, K. P. (2009). The efficacy and duration of intra-articular corticosteroid injection for knee osteoarthritis: a systematic review of level I studies. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 17(10), 638-646.
- Hidalgo-Tallón, F. J., Torres-Morera, L. M., Baeza-Noci, J., Carrillo-Izquierdo, M. D., & Pinto-Bonilla, R. (2022). Updated review on ozone therapy in pain medicine. *Frontiers in Physiology*, 13, 840623. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.840623>
- Higashi, Y., Sukhanov, S., Anwar, A., Shai, S. Y., & Delafontaine, P. (2012). Aging, atherosclerosis, and IGF-1. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 67(6), 626-639. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls102>

- Hilgenberg-Sydney, P. B., Bonotto, D. V., Stechman-Neto, J., Zwir, L. F., Pachêco-Pereira, C., Canto, G. D. L., & Porporatti, A. L. (2018). Diagnostic validity of CT to assess degenerative temporomandibular joint disease: a systematic review. *Dentomaxillofacial Radiology*, 47(5), 20170389. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20170389>
- Huang, P., Wang, R., Pang, X., Yang, Y., Guan, Y., & Zhang, D. (2022). Platelet-rich plasma combined with ozone prevents cartilage destruction and improves weight-bearing asymmetry in a surgery-induced osteoarthritis rabbit model. *Annals of Palliative Medicine*, 11(2), 44251-44451. <https://doi.org/10.21037/apm-21-1510>
- Huddleston Slater, J. J. R., Vos, L. M., Stroy, L. P. P., & Stegenga, B. (2012). Randomized trial on the effectiveness of dexamethasone in TMJ arthrocentesis. *Journal of dental research*, 91(2), 173-178. <https://doi.org/10.1177/0022034511431260>
- Ikeda, K. (2014). *TMJ Orthodontics: Concepts, Mechanics and Stability*, Topnotch Kikaku.
- Iliakis, E., et al. (2008). Is medical ozone safe when injected intra articularly. *Int. J. Ozone Ther* 7: 7-15.
- Iliakis, E., Petropoulos, I., Iliaki, A., Agapitos, E., & Agrogiannis, G. (2008). Is medical ozone safe when injected intra articularly. *Int. J. Ozone Ther*, 7, 7-15.
- Imola, M. J., & Liddell, A. (2016). Temporomandibular joint reconstruction. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 24(4), 336-342. <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000282>
- İnal, M., Dokumacioglu, A., Özcelik, E. et al. The effects of ozone therapy and coenzyme Q10 combination on oxidative stress markers in healthy subjects. *Ir J Med Sci* 180, 703–707 (2011). <https://doi.org/10.1007/s11845-011-0675-7>

- Ingawale, Deepa K., and Satish K. Mandlik. New insights into the novel anti-inflammatory mode of action of glucocorticoids. *Immunopharmacology and immunotoxicology* 42.2 (2020): 59-73. <https://doi.org/10.1080/08923973.2020.1728765>
- Invernizzi, M., Stagno, D., Carda, S., Grana, E., Picelli, A., Smania, N., ... & Baricich, A. (2017). Safety of intra-articular oxygen-ozone therapy compared to intra-articular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis: A randomized single blind pilot study. *Int J Phys Med Rehabil*, 5(385), 2. <https://doi.org/10.4172/2329-9096.1000385>
- Iorio, G. C., Ammendolia, A., Marotta, N., Ricardi, U., & de Sire, A. (2021). A bond between rheumatic diseases and cancer in the elderly: the interleukin-6 pathway. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 24(10), 1317-1320. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14194>
- Isacsson, G., Schumann, M., Nohlert, E., Meijersjö, C., & Tegelberg, Å. (2019). Pain relief following a single-dose intra-articular injection of methylprednisolone in the temporomandibular joint arthralgia A multicentre randomised controlled trial. *Journal of oral rehabilitation*, 46(1), 5-13. <https://doi.org/10.1111/joor.12718>
- Israel, H. A., Diamond, B. E., Saed-Nejad, F., & Ratcliffe, A. (1997). Correlation between arthroscopic diagnosis of osteoarthritis and synovitis of the human temporomandibular joint and keratan sulfate levels in the synovial fluid. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 55(3), 210-217. [https://doi.org/10.1016/S0278-2391\(97\)90526-7](https://doi.org/10.1016/S0278-2391(97)90526-7)
- Iturriaga, V., Vásquez, B., Bornhardt, T. et al. Effects of low and high molecular weight hyaluronic acid on the osteoarthritic temporomandibular joint in rabbit. *Clin Oral Invest* 25, 4507–4518 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03763-x>

- Jibiki, M., Shimoda, S., Nakagawa, Y., Kawasaki, K., Asada, K., & Ishibashi, K. (1999). Calcifications of the disc of the temporomandibular joint. *Journal of oral pathology & medicine*, 28(9), 413-419. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1999.tb02113.x>
- Jüni, P., Hari, R., Rutjes, A. W., Fischer, R., Sillelta, M. G., Reichenbach, S., ... & Cochrane Musculoskeletal Group. (1996). Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005328>
- Kaimal, S., Ahmad, M., Kang, W., Nixdorf, D., & Schiffman, E. L. (2018). Diagnostic accuracy of panoramic radiography and MRI for detecting signs of TMJ degenerative joint disease. *General dentistry*, 66(4), 34.
- Kalladka, M., Quek, S., Heir, G. et al. Temporomandibular Joint Osteoarthritis: Diagnosis and Long-Term Conservative Management: A Topic Review. *J Indian Prosthodont Soc* 14, 6–15 (2014). <https://doi.org/10.1007/s13191-013-0321-3>
- Kaneyama, K., Segami, N., Nishimura, M., Sato, J., Fujimura, K., & Yoshimura, H. (2004). The ideal lavage volume for removing bradykinin, interleukin-6, and protein from the temporomandibular joint by arthrocentesis. *Journal of oral and Maxillofacial Surgery*, 62(6), 657-661. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2003.08.031>
- Kandasamy, S., Rinchuse, D. J., Greene, C. S., & Johnston, L. E. (2022). Temporomandibular disorders and orthodontics: What have we learned from 1992-2022?. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 161(6), 769-774. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2021.12.011>
- Kapugi, M., & Cunningham, K. (2019). Corticosteroids. *Orthopaedic Nursing*, 38(5), 336-339. <https://doi.org/10.1097/NOR.0000000000000595>

- Karouzakis, E., Neidhart, M., Gay, R. E., & Gay, S. (2006). Molecular and cellular basis of rheumatoid joint destruction. *Immunology letters*, 106(1), 8-13.
<https://doi.org/10.1016/j.imlet.2006.04.011>
- Katakami, K., Shimoda, S., Kobayashi, K., & Kawasaki, K. (2008). Histological investigation of osseous changes of mandibular condyles with backscattered electron images. *Dentomaxillofacial Radiology*, 37(6), 330-339.
<https://doi.org/10.1259/dmfr/93169617>
- Kellenberger, C.J., Junhasavasdikul, T., Tolend, M. et al. Temporomandibular joint atlas for detection and grading of juvenile idiopathic arthritis involvement by magnetic resonance imaging. *Pediatr Radiol* 48, 411–426 (2018).
<https://doi.org/10.1007/s00247-017-4000-0>
- Kiliç, S. C., Kiliç, N., Güven, F., & Sümbüllü, M. A. (2023). Is magnetic resonance imaging or cone beam computed tomography alone adequate for the radiological diagnosis of symptomatic temporomandibular joint osteoarthritis? A retrospective study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 52(11), 1197-1204. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2023.04.005>
- Kiliç, S. C. (2016). Does injection of corticosteroid after arthrocentesis improve outcomes of temporomandibular joint osteoarthritis? A randomized clinical trial. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 74(11), 2151-2158.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.05.027>
- Kiliç, S. C., Güngörmüş, M., & Sümbüllü, M. A. (2015). Is arthrocentesis plus platelet-rich plasma superior to arthrocentesis alone in the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis? A randomized clinical trial. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 73(8), 1473-1483.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.02.026>

- Kiliç, S. C., Kiliç, N., & Sümbüllü, M. A. (2015). Temporomandibular joint osteoarthritis: cone beam computed tomography findings, clinical features, and correlations. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 44(10), 1268-1274. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.06.023>
- Kim, H. A., & Blanco, F. J. (2007). Cell death and apoptosis in osteoarthritic cartilage. *Current drug targets*, 8(2), 333-345. <https://doi.org/10.2174/138945007779940025>
- Kopp, S., Carlsson, G. E., Haraldson, T., & Wenneberg, B. (1987). Long-term effect of intra-articular injections of sodium hyaluronate and corticosteroid on temporomandibular joint arthritis. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 45(11), 929-935. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(87\)90443-5](https://doi.org/10.1016/0278-2391(87)90443-5)
- 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. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 41(6), 690-695. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2012.03.006>
- Kronenberg, H. Developmental regulation of the growth plate. *Nature* 423, 332–336 (2003). <https://doi.org/10.1038/nature01657>
- Kutuk, S. G., Gökçe, G., Arslan, M., Özkan, Y., Kütük, M., & Arikan, O. K. (2019). Clinical and radiological comparison of effects of platelet-rich plasma, hyaluronic acid, and corticosteroid injections on temporomandibular joint osteoarthritis. *Journal of craniofacial surgery*, 30(4), 1144-1148. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000005211>
- Kütük, N., Baş, B., Soylu, E., Gönen, Z. B., Yilmaz, C., Balcioğlu, E., ... & Alkan, A. (2014). Effect of platelet-rich plasma on fibrocartilage, cartilage, and bone repair

- in temporomandibular joint. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(2), 277-284. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2013.09.01>
- Kwon, D. R., Park, G. Y., & Lee, S. U. (2012). The effects of intra-articular platelet-rich plasma injection according to the severity of collagenase-induced knee osteoarthritis in a rabbit model. *Annals of rehabilitation medicine*, 36(4), 458. <https://doi.org/10.5535/arm.2012.36.4.458>
- Landes, C. A., Goral, W., Mack, M. G., & Sader, R. (2006). 3-D sonography for diagnosis of osteoarthrosis and disk degeneration of the temporomandibular joint, compared with MRI. *Ultrasound in medicine & biology*, 32(5), 627-632. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2006.01.014>
- Larheim, T. A., Abrahamsson, A. K., Kristensen, M. L. Z. A., & Arvidsson, L. Z. (2015). Temporomandibular joint diagnostics using CBCT. *Dentomaxillofacial Radiology*, 44(1), 20140235. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20140235>
- Lee, P. B., Kim, Y. C., Lim, Y. J., Lee, C. J., Sim, W. S., Ha, C. W., ... & Lee, S. C. (2006). Comparison between high and low molecular weight hyaluronates in knee osteoarthritis patients: open-label, randomized, multicentre clinical trial. *Journal of international medical research*, 34(1), 77-87. <https://doi.org/10.1177/147323000603400>
- Levy, D. M., Petersen, K. A., Vaught, M. S., Christian, D. R., & Cole, B. J. (2018). Injections for knee osteoarthritis: corticosteroids, viscosupplementation, platelet-rich plasma, and autologous stem cells. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 34(5), 1730-1743. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2018.02.022>
- Li, B., Guan, G., Mei, L., Jiao, K., & Li, H. (2021). Pathological mechanism of chondrocytes and the surrounding environment during osteoarthritis of

- temporomandibular joint. *Journal of cellular and molecular medicine*, 25(11), 4902-4911. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16514>
- Lin, X., Zhi, F., Lan, Q., Deng, W., Hou, X., & Wan, Q. (2022). Comparing the efficacy of different intra-articular injections for knee osteoarthritis: A network analysis. *Medicine*, 101(31), e29655. <https://DOI: 10.1097/MD.00000000000029655>
- Li, Q., Qi, X., & Zhang, Z. (2018). Intra-articular oxygen-ozone versus hyaluronic acid in knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Surgery*, 58, 3-10. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.08.007>
- Li, Y. S., Zhang, F. J., Zeng, C., Luo, W., Xiao, W. F., Gao, S. G., & Lei, G. H. (2016). Autophagy in osteoarthritis. *Joint Bone Spine*, 83(2), 143-148. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.06.009>
- Lin, S. L., Tsai, C. C., Wu, S. L., Ko, S. Y., Chiang, W. F., & Yang, J. W. (2018). Effect of arthrocentesis plus platelet-rich plasma and platelet-rich plasma alone in the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: A retrospective matched cohort study (A STROBE-compliant article). *Medicine*, 97(16), e0477. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010477>
- Belavgeni, A., Meyer, C., Stumpf, J., Hugo, C., & Linkermann, A. (2020). Ferroptosis and necroptosis in the kidney. *Cell chemical biology*, 27(4), 448-462. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2020.03.016>
- List, T., & Jensen, R. H. (2017). Temporomandibular disorders: Old ideas and new concepts. *Cephalalgia*, 37(7), 692-704. <https://doi.org/10.1177/0333102416686302>

- Little, C. B., & Hunter, D. J. (2013). Post-traumatic osteoarthritis: from mouse models to clinical trials. *Nature Reviews Rheumatology*, 9(8), 485-497.
<https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.72>
- Liu, F., & Steinkeler, A. (2013). Epidemiology, diagnosis, and treatment of temporomandibular disorders. *Dental Clinics*, 57(3), 465-479.
<https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.04.006>
- Liu, S. S., Xu, L. L., Liu, L. K., Lu, S. J., & Cai, B. (2023). Platelet-rich plasma therapy for temporomandibular joint osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 51(11), 668-674.
<https://doi.org/10.1016/j.jcms.2023.09.014>
- Liu, S. S., Xu, L. L., Lu, S. J., Mao, M. Y., Liu, L. K., & Cai, B. (2023). Diagnostic performance of magnetic resonance imaging for degenerative temporomandibular joint disease. *Journal of Oral Rehabilitation*, 50(1), 24-30.
<https://doi.org/10.1111/joor.13386>
- Liu, Y., Wu, J. S., Tang, Y. L., Tang, Y. J., Fei, W., & Liang, X. H. (2020). Multiple treatment meta-analysis of intra-articular injection for temporomandibular osteoarthritis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 78(3), 373-e1.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.10.016>
- Liu, Y., Wu, J., Fei, W., Cen, X., Xiong, Y., Wang, S., ... & Liang, X. (2018). Is there a difference in intra-articular injections of corticosteroids, hyaluronate, or placebo for temporomandibular osteoarthritis?. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 76(3), 504-514. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.10.028>
- Lomonte, A. B. V., de Morais, M. G. V., de Carvalho, L. O., & de Freitas Zerbini, C. A. (2015). Efficacy of triamcinolone hexacetonide versus methylprednisolone acetate intraarticular injections in knee osteoarthritis: a randomized, double-

- blinded, 24-week study. *The Journal of rheumatology*, 42(9), 1677-1684.
<https://doi.org/10.3899/jrheum.150297>
- Lopes de Jesus, C. C., Dos Santos, F. C., de Jesus, L. M. O. B., Monteiro, I., Sant'Ana, M. S. S. C., & Trevisani, V. F. M. (2017). Comparison between intra-articular ozone and placebo in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *PloS one*, 12(7), e0179185.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179185>
- Lu, C., & Zhang, S. (2024). Medical ozone alleviates pain in temporomandibular joint osteoarthritis. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 28(27), 4300.
<https://doi.org/10.12307/2024.542>
- Ma, K., Zhuang, Z. G., Wang, L., Liu, X. G., Lu, L. J., Yang, X. Q., ... & Liu, Y. Q. (2019). The Chinese Association for the Study of Pain (CASP): consensus on the assessment and management of chronic nonspecific low back pain. *Pain Research and Management*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/8957847>
- Machado, R. C., Capela, S., & Rocha, F. A. (2017). Polysaccharides as viscosupplementation agents: structural molecular characteristics but not rheology appear crucial to the therapeutic response. *Frontiers in Medicine*, 4, 82.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00082>
- Machon, V., Hirjak, D., & Lukas, J. (2011). Therapy of the osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 39(2), 127-130. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2010.04.010>
- Machon, V., Foltán, R., Hirjak, D., & Rehorova, M. (2013). Platelet-rich plasma in temporomandibular joint osteoarthritis therapy: a 3-month follow-up pilot study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 42(10), 1365.
<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2013.07.694>

- Madej, P., Plewka, A., Madej, J.A. et al. Ozonotherapy in an Induced Septic Shock. I. Effect of Ozonotherapy on Rat Organs in Evaluation of Free Radical Reactions and Selected Enzymatic Systems. *Inflammation* 30, 52–58 (2007). <https://doi.org/10.1007/s10753-007-9021-7>
- Manfredini, D., Bonnini, S., Arboretti, R., & Guarda-Nardini, L. (2009). Temporomandibular joint osteoarthritis: an open label trial of 76 patients treated with arthrocentesis plus hyaluronic acid injections. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 38(8), 827-834. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2009.03.715>
- Manfredini, D., Rancitelli, D., Ferronato, G., & GUARDA-NARDINI, L. (2012). Arthrocentesis with or without additional drugs in temporomandibular joint inflammatory-degenerative disease: comparison of six treatment protocols. *Journal of oral rehabilitation*, 39(4), 245-251. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2011.02265.x>
- Manoto, S. L., Maepa, M. J., & Motaung, S. K. (2018). Medical ozone therapy as a potential treatment modality for regeneration of damaged articular cartilage in osteoarthritis. *Saudi journal of biological sciences*, 25(4), 672-679. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.02.002>
- Marchetti, D. and G. La Monaca (2000). "An unexpected death during oxygen-ozone therapy." *The American journal of forensic medicine and pathology* 21(2): 144-147.
- Marchetti, D., & La Monaca, G. (2000). An unexpected death during oxygen-ozone therapy. *The American journal of forensic medicine and pathology*, 21(2), 144-147.

- Marx, R. E. (2004). Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 62(4), 489-496. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2003.12.003>
- Mani, F. M., & Sivasubramanian, S. S. (2016). A study of temporomandibular joint osteoarthritis using computed tomographic imaging. *Biomedical journal*, 39(3), 201-206. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2016.06.003>
- Mejersjö, C., & Wenneberg, B. (2008). Diclofenac sodium and occlusal splint therapy in TMJ osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Journal of oral rehabilitation*, 35(10), 729-738. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2008.01863.x>
- Melchionda, D., et al. (2012). Treatment of radiculopathies: a study of efficacy and tollerability of paravertebral oxygen-ozone injections compared with pharmacological anti-inflammatory treatment. *Journal of biological regulators and homeostatic agents* 26(3): 467-474.
- Melchionda, D., Milillo, P., Manente, G., Stoppino, L., & Macarini, L. (2012). Treatment of radiculopathies: a study of efficacy and tollerability of paravertebral oxygen-ozone injections compared with pharmacological anti-inflammatory treatment. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 26(3), 467-474.
- Mendes, A. F., Cruz, M. T., & Gualillo, O. (2018). The physiology of inflammation-The final common pathway to disease. *Frontiers in physiology*, 9, 432650. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01741>
- Hidalgo-Tallón, F. J., Torres-Morera, L. M., Baeza-Noci, J., Carrillo-Izquierdo, M. D., & Pinto-Bonilla, R. (2022). Updated review on ozone therapy in pain medicine. *Frontiers in Physiology*, 13, 840623. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.840623>
- Mercuri, L. and S. Abramowicz (2017). Arthritic conditions affecting the temporomandibular joint. *Contemporary Oral Medicine; Farah, C., Balasubramaniam, R., McCullough, M., Eds.*

- Farah, C., Balasubramaniam, R., & McCullough, M. J. (2019). *Contemporary oral medicine*. Springer.
- Merin, O., Attias, E., Elstein, D., Schwalb, H., Bitran, D., Zimran, A., & Silberman, S. (2007). Ozone administration reduces reperfusion injury in an isolated rat heart model. *Journal of cardiac surgery*, 22(4), 339-342. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2007.00419.x>
- Migliorini, F., Maffulli, N., Eschweiler, J., Bestch, M., Tingart, M., & Baroncini, A. (2020). Ozone injection therapy for intervertebral disc herniation. *British medical bulletin*, 136(1), 88-106. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldaa032>
- Minetto, M. A., Giannini, A., McConnell, R., Busso, C., Torre, G., & Massazza, G. (2020). Common musculoskeletal disorders in the elderly: the star triad. *Journal of clinical medicine*, 9(4), 1216. <https://doi.org/10.3390/jcm9041216>
- Mishra, S. K., et al. (2011). "Role of intra-articular ozone in osteo-arthritis of knee for functional and symptomatic improvement." *Ind J Phys Med Rehabil* 22(2): 65-69.
- Mishra, S. K., Pramanik, R., Das, P., Das, P. P., Palit, A. K., Roy, J., & Halder, R. N. (2011). Role of intra-articular ozone in osteo-arthritis of knee for functional and symptomatic improvement. *Ind J Phys Med Rehabil*, 22(2), 65-69.
- Moreland, L.W. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther* 5, 54 (2003). <https://doi.org/10.1186/ar623>
- Moreno Fernández, A. M., et al. (2019). "Autohemotherapy with ozone as a possible effective treatment for Fibromyalgia." *Acta Reumatologica Portuguesa*, 44 (3), 244-249.
- Moreno-Fernández A, Macías-García L, Valverde-Moreno R, Ortiz T, Fernández-Rodríguez A, Moliní-Estrada A, De-Miguel M. (2019). Autohemotherapy with

- ozone as a possible effective treatment for Fibromyalgia. *Acta Reumatológica Portuguesa*, 44(3).
- Muraglia, A., Ottonello, C., Spanò, R., Dozin, B., Strada, P., Grandizio, M., ... & Mastrogiacomo, M. (2014). Biological activity of a standardized freeze-dried platelet derivative to be used as cell culture medium supplement. *Platelets*, 25(3), 211-220. <https://doi.org/10.3109/09537104.2013.803529>
- Murray, R. C., DeBowes, R. M., Gaughan, E. M., Zhu, C. F., & Athanasiou, K. A. (1998). The effects of intra-articular methylprednisolone and exercise on the mechanical properties of articular cartilage in the horse. *Osteoarthritis and cartilage*, 6(2), 106-114. <https://doi.org/10.1053/joca.1997.0100>
- Nabi, B. N., Sedighinejad, A., Mirbolouk, A. R., Farzi, F., Haghighi, M., Atrkarroushan, Z., ... & Chohdary, A. (2018). The effectiveness of ozone therapy in chronic osteomyelitis: A randomized controlled clinical trial. *Archives of Clinical Infectious Diseases*, 13(2). <https://doi.org/10.5812/archcid.61320>
- Nagori, S. A., Roy Chowdhury, S. K., Thukral, H., Jose, A., & Roychoudhury, A. (2018). Single puncture versus standard double needle arthrocentesis for the management of temporomandibular joint disorders: A systematic review. *Journal of oral rehabilitation*, 45(10), 810-818. <https://doi.org/10.1111/joor.12665>
- Navallas, M., Inarejos, E. J., Iglesias, E., Cho Lee, G. Y., Rodríguez, N., & Antón, J. (2017). MR imaging of the temporomandibular joint in juvenile idiopathic arthritis: technique and findings. *Radiographics*, 37(2), 595-612. <https://doi.org/10.1148/rg.2017160078>
- Nazaroff, J., Oyadomari, S., Brown, N., & Wang, D. (2021). Reporting in clinical studies on platelet-rich plasma therapy among all medical specialties: A systematic

- review of Level I and II studies. *PLoS One*, 16(4), e0250007
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250007>.
- Niño-Sandoval, T. C., Rocha, N. S., Sarinho, F. W., Vasconcelos, C. D. M., Vasconcelos, A. D. M., & Vasconcelos, B. C. (2021). Effect of autohemotherapy in the treatment of viral infections-a systematic review. *Public Health*, 201, 78-88.
<https://doi.org/10.1016/j.puhe.2021.09.024>
- Ok, S. M., Jeong, S. H., Ahn, Y. W., & Kim, Y. I. (2016). Effect of stabilization splint therapy on glenoid fossa remodeling in temporomandibular joint osteoarthritis. *Journal of Prosthodontic Research*, 60(4), 301-307.
<https://doi.org/10.1016/j.jpor.2016.03.001>
- Ok SM, Kim JH, Kim JS, Jeong EG, Park YM, Jeon HM, Heo JY, Ahn YW, Yu SN, Park HR, Kim KH, Ahn SC, Jeong SH. (2020). Local injection of growth hormone for temporomandibular joint osteoarthritis. *Yonsei Medical Journal* 61(4): 331.
- Ok, S. M., Kim, J. H., Kim, J. S., Jeong, E. G., Park, Y. M., Jeon, H. M., ... & Jeong, S. H. (2020). Local injection of growth hormone for temporomandibular joint osteoarthritis. *Yonsei Medical Journal*, 61(4), 331.
- Ok, S. M., Lee, J., Kim, Y. I., Lee, J. Y., Kim, K. B., & Jeong, S. H. (2014). Anterior condylar remodeling observed in stabilization splint therapy for temporomandibular joint osteoarthritis. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 118(3), 363-370.
<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2014.05.022>
- Okeson (2020). Functional Anatomy and Biomechanics of the Masticatory System. 8 edition (Part 1 Functional Anatomy): 2-20.
- Okeson, J. P. (1985). Functional anatomy and biomechanics of the masticatory system. Fundamentals of occlusion and temporomandibular disorders, 3-25.

- Oliviero, A., Giordano, L., & Maffulli, N. (2019). The temporal effect of intra-articular ozone injections on pain in knee osteoarthritis. *British medical bulletin*, 132(1), 33-44.
- Oliveira, M. Z., et al. (2018). Intra-articular viscosupplementation of hyaluronic acids in an experimental osteoarthritis model. *Revista Brasileira de Ortopedia* 53: 293-299.
- Ottersen, M. K., Abrahamsson, A. K., Larheim, T. A., & Arvidsson, L. Z. (2019). CBCT characteristics and interpretation challenges of temporomandibular joint osteoarthritis in a hand osteoarthritis cohort. *Dentomaxillofacial Radiology*, 48(4), 20180245. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20180245>
- Ottria, L., et al. (2018). Temporomandibular joint and related structures: anatomical and Histological aspects." *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents* 32(2 Suppl. 1): 203-207.
- Ottria, L., Candotto, V., Guzzo, F., Gargari, M., & Barlattani, A. (2018). Temporomandibular joint and related structures: anatomical and Histological aspects. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 32(2 Suppl. 1), 203-207.
- Özalp, Ö., Yıldırım, N., Sindel, A., Altay, M. A., & Kişnişci, R. Ş. (2019). Evaluation of the short-term efficacy of transdermal ozone therapy in Turkish patients with internal derangement of the temporomandibular joint. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 19, e4442. <https://doi.org/10.4034/PBOCI.2019.191.44>
- Pantoja, L.L.Q., de Toledo, I.P., Pupo, Y.M. et al. Prevalence of degenerative joint disease of the temporomandibular joint: a systematic review. *Clin Oral Invest* 23, 2475–2488 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2664-y>

- Paoloni M, Di Sante L, Cacchio A, Apuzzo D, Marotta S, Razzano M, Franzini M, Santilli V. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of acute back pain with lumbar disc herniation: a multicenter, randomized, double-blind, clinical trial of active and simulated lumbar paravertebral injection. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009 Jun 1;34(13):1337-44. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181a3c18d>
- Patel, A., Tee, B. C., Fields, H., Jones, E., Chaudhry, J., & Sun, Z. (2014). Evaluation of cone-beam computed tomography in the diagnosis of simulated small osseous defects in the mandibular condyle. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 145(2), 143-156. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2013.10.014>
- Peck, C. C., Goulet, J. P., Lobbezoo, F., Schiffman, E. L., Alstergren, P., Anderson, G. C., ... & List, T. (2014). Expanding the taxonomy of the diagnostic criteria for temporomandibular disorders. *Journal of oral rehabilitation*, 41(1), 2-23. <https://doi.org/10.1111/joor.12132>
- Pereira-Leite, C., Nunes, C., & Reis, S. (2013). Interaction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with membranes: in vitro assessment and relevance for their biological actions. *Progress in lipid research*, 52(4), 571-584. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2013.08.00>
- Pereira, R. C., Scaranari, M., Benelli, R., Strada, P., Reis, R. L., Cancedda, R., & Gentili, C. (2013). Dual effect of platelet lysate on human articular cartilage: a maintenance of chondrogenic potential and a transient proinflammatory activity followed by an inflammation resolution. *Tissue Engineering Part A*, 19(11-12), 1476-1488. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2012.0225>

- Pesesse, L., Sanchez, C., & Henrotin, Y. (2011). Osteochondral plate angiogenesis: a new treatment target in osteoarthritis. *Joint bone spine*, 78(2), 144-149.
<https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.07.001>
- Poole, A. R. (2012). Osteoarthritis as a whole joint disease. *HSS J.* 2012 Feb;8(1):4-6.
<https://doi.org/10.1007/s11420-011-9248-6>
- Quicke, J. G., Conaghan, P. G., Corp, N., & Peat, G. (2022). Osteoarthritis year in review 2021: epidemiology & therapy. *Osteoarthritis and cartilage*, 30(2), 196-206.
<https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.10.003>
- Raeissadat, S. A., Ghazi Hosseini, P., Bahrami, M. H., Salman Roghani, R., Fathi, M., Gharooee Ahangar, A., & Darvish, M. (2021). The comparison effects of intra-articular injection of Platelet Rich Plasma (PRP), Plasma Rich in Growth Factor (PRGF), Hyaluronic Acid (HA), and ozone in knee osteoarthritis; a one year randomized clinical trial. *BMC musculoskeletal disorders*, 22, 1-14.
<https://doi.org/10.1186/s12891-021-04017-x>
- Raeissadat, S. A., Rayegani, S. M., Forogh, B., Hassan Abadi, P., Moridnia, M., & Rahimi Dehgolan, S. (2018). Intra-articular ozone or hyaluronic acid injection: Which one is superior in patients with knee osteoarthritis? A 6-month randomized clinical trial. *Journal of Pain Research*, 11, 111–117.
<https://doi.org/10.2147/JPR.S142755>
- Raeissadat, S. A., Tabibian, E., Rayegani, S. M., Rahimi-Dehgolan, S., & Babaei-Ghazani, A. (2018). An investigation into the efficacy of intra-articular ozone (O₂–O₃) injection in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Pain Research*, 11, 2537–2550.
<https://doi.org/10.2147/JPR.S175441>

- Rajput, A., Bansal, V., Dubey, P. et al. A Comparative Analysis of Intra-articular Injection of Platelet-Rich Plasma and Arthrocentesis in Temporomandibular Joint Disorders. *J. Maxillofac. Oral Surg.* 21, 168–175 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12663-020-01351-w>.
- Rebenda, D., Vrbka, M., Čípek, P., Toropitsyn, E., Nečas, D., Pravda, M., & Hartl, M. (2020). On the dependence of rheology of hyaluronic acid solutions and frictional behavior of articular cartilage. *Materials*, 13(11), 2659. <https://doi.org/10.3390/ma13112659>
- Ren, H., Yang, H., Xie, M., Wen, Y., Liu, Q., Li, X., ... & Wang, M. (2019). Chondrocyte apoptosis in rat mandibular condyles induced by dental occlusion due to mitochondrial damage caused by nitric oxide. *Archives of Oral Biology*, 101, 108-121. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.03.006>
- Reth, M. Hydrogen peroxide as second messenger in lymphocyte activation. *Nat Immunol* 3, 1129–1134 (2002). <https://doi.org/10.1038/ni1202-1129>
- Reyes, J. M., & Alghannam, D. J. (2016). Ozone therapy as an alternative treatment to the pain in the temporomandibular disorder. *In Int Conf Pain Res Manag* (Vol. 5, No. Suppl 5, p. 61).
- Rutjes, A. W., Jüni, P., da Costa, B. R., Trelle, S., Nüesch, E., & Reichenbach, S. (2012). Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 157(3), 180-191. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-3-201208070-004>
- Sagai, M., & Bocci, V. (2011). Mechanisms of action involved in ozone therapy: is healing induced via a mild oxidative stress?. *Medical gas research*, 1, 1-18. <https://doi.org/10.1186/2045-9912-1-29>

- Sano, T., Westesson, P. L., Larheim, T. A., & Takagi, R. (2000). The association of temporomandibular joint pain with abnormal bone marrow in the mandibular condyle. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 58(3), 254-257 [https://doi.org/10.1016/S0278-2391\(00\)90141-1](https://doi.org/10.1016/S0278-2391(00)90141-1)
- Sanromán, J. F., Ferro, M. F., López, A. C., Bua, J. A., & López, A. (2016). Does injection of plasma rich in growth factors after temporomandibular joint arthroscopy improve outcomes in patients with Wilkes stage IV internal derangement? A randomized prospective clinical study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 45(7), 828-835. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.01.018>
- Santilli, V., et al. (2016). Hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: injection therapies innovations. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 13(2): 131.
- Schiffman, E., Ohrbach, R., Truelove, E., Look, J., Anderson, G., Goulet, J. P., ... & Dworkin, S. F. (2014). Diagnostic criteria for temporomandibular disorders (DC/TMD) for clinical and research applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group. *Journal of oral & facial pain and headache*, 28(1), 6. <https://doi.org/10.11607/jop.1151>.
- Schmitter, M., Essig, M., Seneadza, V., Balke, Z., Schröder, J., & Rammelsberg, P. (2010). Prevalence of clinical and radiographic signs of osteoarthritis of the temporomandibular joint in an older persons community. *Dentomaxillofacial Radiology*, 39(4), 231-234. <https://doi.org/10.1259/dmfr/16270943>.
- Schnabl, D., Rottler, A. K., Schupp, W., Boisserée, W., & Grunert, I. (2018). CBCT and MRT imaging in patients clinically diagnosed with temporomandibular joint arthralgia. *Heliyon*, 4(6). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00641>

- Sconza, C., Di Matteo, B., Queirazza, P., Dina, A., Amenta, R., Respizzi, S., ... & de Sire, A. (2023). Ozone therapy versus hyaluronic acid injections for pain relief in patients with knee osteoarthritis: preliminary findings on molecular and clinical outcomes from a randomized controlled trial. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(10), 8788. <https://doi.org/10.3390/ijms24108788>
- Sconza, C., Respizzi, S., Virelli, L., Vandenbulcke, F., Iacono, F., Kon, E., & Di Matteo, B. (2020). Oxygen–ozone therapy for the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review of randomized controlled trials. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 36(1), 277-286. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2019.05.043>
- Scott, D., Coleman, P. J., Mason, R. M., & Levick, J. R. (2000). Concentration dependence of interstitial flow buffering by hyaluronan in synovial joints. *Microvascular research*, 59(3), 345-353. <https://doi.org/10.1006/mvre.1999.2231>
- Seyman, D., et al. (2012). Pseudomonas aeruginosa septic arthritis of knee after intra-articular ozone injection. *New microbiologica* 35(3): 345-348.
- Shahinpour, S., Amirsabotki, M., & Yazdi, N. A. N. (2023). Evaluation of Effectiveness of Combined Intra-Articular Injection of Ozone and High Molecular Weight Hyaluronic Acid in Patients With Knee Osteoarthritis. *Acta Medica Iranica*, 567-571. <https://doi.org/10.18502/acta.v61i9.15289>
- Sharma, A., Rana, A. S., Jain, G., Kalra, P., Gupta, D., & Sharma, S. (2013). Evaluation of efficacy of arthrocentesis (with normal saline) with or without sodium hyaluronate in treatment of internal derangement of TMJ—A prospective randomized study in 20 patients. *Journal of oral biology and craniofacial research*, 3(3), 112-119. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2013.08.001>

- Shen, L., Yuan, T., Chen, S., Xie, X., & Zhang, C. (2017). The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of orthopaedic surgery and research*, 12, 1-12. <https://doi.org/10.1186/s13018-017-0521-3>
- Shinjo, H., Nakata, K., Shino, K., Hamada, M., Nakamura, N., Mae, T., ... & Ochi, T. (2002). Effect of irrigation solutions for arthroscopic surgery on intraarticular tissue: Comparison in human meniscus derived primary cell culture between lactate Ringer's solution and saline solution. *Journal of orthopaedic research*, 20(6), 1305-1310. [https://doi.org/10.1016/S0736-0266\(02\)00062-1](https://doi.org/10.1016/S0736-0266(02)00062-1)
- Sipahi, A., Satilmis, T., & Basa, S. (2015). Comparative study in patients with symptomatic internal derangements of the temporomandibular joint: analgesic outcomes of arthrocentesis with or without intra-articular morphine and tramadol. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 53(4), 316-320. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.12.018>
- Slusarenko da Silva, Y., Borba, A. M., & Naclério-Homem, M. D. G. (2020). A clinical-based protocol of diagnosis of temporomandibular joint open lock and treatment with arthrocentesis. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 24, 211-215. <https://doi.org/10.1007/s10006-020-00844-9>
- Sobotta, J. (2011). *Sobotta atlas of human anatomy I*, Urban & Fischer.
- Spassim, M. R., Dos Santos, R. T., Rossato-Grando, L. G., Cardoso, L., da Silva, J. S., de Souza, S. O., ... & Bertol, C. D. (2022). Intra-articular ozone slows down the process of degeneration of articular cartilage in the knees of rats with osteoarthritis. *The Knee*, 35, 114-123. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2022.03.003>

- Stockstill, J. W., & Mohl, N. D. (2015). Static and functional anatomy of the human masticatory system. *TMD and Orthodontics: A clinical guide for the orthodontist*, 1-18. https://doi.org/10.1007/978-3-319-19782-1_1
- Storheim, K., & Zwart, J. A. (2014). Musculoskeletal disorders and the Global Burden of Disease study. *Annals of the rheumatic diseases*, 73(6), 949-950. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205327>
- Strauss, E. J., Hart, J. A., Miller, M. D., Altman, R. D., & Rosen, J. E. (2009). Hyaluronic acid viscosupplementation and osteoarthritis: current uses and future directions. *The American journal of sports medicine*, 37(8), 1636-1644. <https://doi.org/10.1177/0363546508326984>
- Sundman, E. A., Cole, B. J., Karas, V., Della Valle, C., Tetreault, M. W., Mohammed, H. O., & Fortier, L. A. (2014). The anti-inflammatory and matrix restorative mechanisms of platelet-rich plasma in osteoarthritis. *The American journal of sports medicine*, 42(1), 35-41. <https://doi.org/10.1177/0363546513507766>
- Tabrizi, R., Karagah, T., Arabion, H., Soleimanpour, M. R., & Soleimanpour, M. (2014). Outcomes of arthrocentesis for the treatment of internal derangement pain: with or without corticosteroids?. *Journal of Craniofacial Surgery*, 25(6), e571-e575. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000001168>
- Talib, M. T., Iqbal, M. R., Tahseen, U., Hamid, S., & Khawar, M. (2024). Efficacy of Intra-Articular Ozone Versus Hyaluronic Acid In Patients of Knee Osteoarthritis. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*, 74(1), 160-163. <https://doi.org/10.51253/pafmj.v74i1.6957>
- Tamimi, D., Kocasarac, H. D., & Mardini, S. (2019, July). Imaging of the temporomandibular joint. In *Seminars in Roentgenology* (Vol. 54, No. 3, pp. 282-301). WB Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.ro.2019.03.007>

- Tammi, R., Rilla, K., Pienimäki, J. P., MacCallum, D. K., Hogg, M., Luukkonen, M., ... & Tammi, M. (2001). Hyaluronan enters keratinocytes by a novel endocytic route for catabolism. *Journal of Biological Chemistry*, 276(37), 35111-35122. <https://doi.org/10.1074/jbc.M103481200>
- Tanaka, E., Detamore, M. S., & Mercuri, L. G. (2008). Degenerative disorders of the temporomandibular joint: etiology, diagnosis, and treatment. *Journal of dental research*, 87(4), 296-307. <https://doi.org/10.1177/154405910808700406>
- Tang, Y. L., Zhu, G. Q., Hu, L., Zheng, M., Zhang, J. Y., Shi, Z. D., & Liang, X. H. (2010). Effects of intra-articular administration of sodium hyaluronate on plasminogen activator system in temporomandibular joints with osteoarthritis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 109(4), 541-547. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.11.007>
- Tozoglu, S., Al-Belasy, F. A., & Dolwick, M. F. (2011). A review of techniques of lysis and lavage of the TMJ. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 49(4), 302-309. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2010.03.008>
- Turosz, N., Chęcińska, K., Chęciński, M., Michcik, A., Chlubek, D., & Sikora, M. (2023). Adverse events of intra-articular temporomandibular joint injections: a systematic search and review. *Pomeranian Journal of Life Sciences*, 69(4), 48-54. <https://doi.org/10.21164/pomjlifesci.1000>
- Tvrdy, P., Heinz, P., & Pink, R. (2015). Arthrocentesis of the temporomandibular joint: a review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 159(1), 31-4. <https://doi.org/110.5507/bp.2013.026>
- Ulusoy, G. R., et al. (2019). Comparison of corticosteroid injection and ozone injection for relief of pain in chronic lateral epicondylitis. *Acta orthopaedica Belgica* 85(3): 317-324.

- Vaillant, J. D., Fraga, A., Díaz, M. T., Mallok, A., Viebahn-Hänsler, R., Fahmy, Z., ... & Fernández, O. S. L. (2013). Ozone oxidative postconditioning ameliorates joint damage and decreases pro-inflammatory cytokine levels and oxidative stress in PG/PS-induced arthritis in rats. *European journal of pharmacology*, 714(1-3), 318-324. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.07.034>
- Valdenassi, L., Rossi, E., Corsetti, M. T., Sarli, R., Bellardi, D., Chirumbolo, S., ... & Franzini, M. (2022). Sjögren syndrome successfully treated with oxygen-ozone auto-hemotherapy (O2-O3-AHT): a case report. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 26(16).
- Valesan, L. F., Da-Cas, C. D., Réus, J. C., Denardin, A. C. S., Garanhani, R. R., Bonotto, D., ... & de Souza, B. D. M. (2021). Prevalence of temporomandibular joint disorders: a systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations*, 25, 441-453. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03710-w>
- Vendruscolo, C. D. P., Moreira, J. J., Seidel, S. R. T., Fülber, J., Neuenschwander, H. M., Bonagura, G., ... & Baccarin, R. Y. A. (2018). Effects of medical ozone upon healthy equine joints: Clinical and laboratorial aspects. *PloS one*, 13(5), e0197736. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197736>
- Vial, D. F., Arce, F. S., & Renner, N. (2021). Effectiveness of hyaluronic acid in the treatment of degenerative diseases of the temporomandibular joint: Literature Review. *Journal of Oral Research*, 10(2), 1-10. <https://doi.org/10.17126/joralres.2021.008>
- Viebahn-Haensler, R. and A. Lee (2007). The use of ozone in medicine, *ODREIPublishers*.
- Von Arx, T., & Lozanoff, S. (2016). Clinical oral anatomy: a comprehensive review for dental practitioners and researchers. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-41993-0>

- Wang, Q. Y., Dai, J., Kuang, B., Zhang, J., Yu, S. B., Duan, Y. Z., & Wang, M. Q. (2012). Osteochondral angiogenesis in rat mandibular condyles with osteoarthritis-like changes. *Archives of oral biology*, 57(6), 620-629. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2011.12.006>
- Wang, S. B., Zhang, C., Chen, Z. X., Ye, J. J., Peng, S. Y., Rong, L., ... & Zhang, X. Z. (2019). A versatile carbon monoxide nanogenerator for enhanced tumor therapy and anti-inflammation. *ACS nano*, 13(5), 5523-5532. <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b00345>
- Wang, X., Song, X. M., & Zheng, Y. G. (2018). Effects of ozone combined with sodium hyaluronate intracavitary injection on inflammatory mediators and oxidative stress in knee osteoarthritis. *Journal of Hainan Medical University*, 24(1), 45-48.
- Wang, X., Wang, G., Liu, C., & Cai, D. (2018). Effectiveness of intra-articular ozone injections on outcomes of post-arthroscopic surgery for knee osteoarthritis. *Experimental and therapeutic medicine*, 15(6), 5323-5329. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6101>
- Wang, X., Zhang, J. N., Gan, Y. H., & Zhou, Y. H. (2015). Current understanding of pathogenesis and treatment of TMJ osteoarthritis. *Journal of dental research*, 94(5), 666-673. <https://doi.org/10.1177/0022034515574770>
- Webb, D., & Naidoo, P. (2018). Viscosupplementation for knee osteoarthritis: a focus on Hylan GF 20. *Orthopedic research and reviews*, 73-81. <https://doi.org/10.2147/ORR.S174649>
- Weick, J. W., Bawa, H. S., & Dirschl, D. R. (2016). Hyaluronic acid injections for treatment of advanced osteoarthritis of the knee: utilization and cost in a national population sample. *JBJS*, 98(17), 1429-1435. <https://doi.org/10.2106/JBJS.15.01358>

- Wen, S., Iturriaga, V., Vásquez, B., & Del Sol, M. (2023). Comparison of Four Treatment Protocols with Intra-Articular Medium Molecular Weight Hyaluronic Acid in Induced Temporomandibular Osteoarthritis: An Experimental Study. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(18), 14130. <https://doi.org/10.3390/ijms241814130>
- Wenneberg, B., Kopp, S., & Gröndahl, H. G. (1991). Long-term effect of intra-articular injections of a glucocorticosteroid into the TMJ: a clinical and radiographic 8-year follow-up. *Journal of Craniomandibular Disorders*, 5(1).
- Wilkes, C. H. (1989). Internal derangements of the temporomandibular joint: pathological variations. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery* 115(4): 469-477. [doi:10.1001/archotol.1989.01860280067019](https://doi.org/10.1001/archotol.1989.01860280067019)
- Wright, E. F., & Klasser, G. D. (2019). Manual of temporomandibular disorders. John Wiley & Sons.
- Wu, C. C., Chen, W. H., Zao, B., Lai, P. L., Lin, T. C., Lo, H. Y., ... & Deng, W. P. (2011). Regenerative potentials of platelet-rich plasma enhanced by collagen in retrieving pro-inflammatory cytokine-inhibited chondrogenesis. *Biomaterials*, 32(25), 5847-5854. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.05.002>
- Xu, W., Xie, Y., Wang, Q., Wang, X., Luo, F., Zhou, S., ... & Chen, L. (2016). A novel fibroblast growth factor receptor 1 inhibitor protects against cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis. *Scientific reports*, 6(1), 24042. <https://doi.org/10.1038/srep24042>
- Xu, W., Zhao, X., Sun, P., Zhang, C., Fu, Z., & Zhou, D. (2020). The effect of medical ozone treatment on cartilage chondrocyte autophagy in a rat model of osteoarthritis. *American Journal of Translational Research*, 12(9), 5967. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7540152/>

- Yale, S. H., Rosenberg, H. M., Ceballos, M., & Hauptfuehrer, J. D. (1961). Laminagraphic cephalometry in the analysis of mandibular condyle morphology: a preliminary report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 14(7), 793-805. [https://doi.org/10.1016/S0030-4220\(61\)80008-X](https://doi.org/10.1016/S0030-4220(61)80008-X)
- Yalçın, Ü. (2020). Comparison of the Effectiveness of Intraarticular Ozone Therapy and Platelet Rich Plasma Treatment in Patients with Knee Osteoarthritis. *International Journal of Innovative Research in Medical Science (IJIRMS)*, 5(04). <https://doi.org/10.23958/ijirms/vol05-i04/859>
- Yamaner, F. E., Celakil, T., & Gökçen Roehlig, B. (2022). Comparison of the efficiency of two alternative therapies for the management of temporomandibular disorders. *Cranio®*, 40(3), 189-198. <https://doi.org/10.1080/08869634.2020.1727667>
- Yang, C., & Chen, Q. (2023). Effects of ozone combined with articular injection of sodium hyaluronate on patients with knee osteoarthritis and their inflammatory factors and hemorheological indices. *African Health Sciences*, 23(2), 360-6. <https://doi.org/10.4314/ahs.v23i2.40>
- Yang, H., Wen, Y. I., Zhang, M., Liu, Q., Zhang, H., Zhang, J., ... & Wang, M. (2020). MTORC1 coordinates the autophagy and apoptosis signaling in articular chondrocytes in osteoarthritic temporomandibular joint. *Autophagy*, 16(2), 271-288. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1606647>
- Yang, M. C., Wang, D. H., Wu, H. T., Li, W. C., Chang, T. Y., Lo, W. L., & Hsu, M. L. (2019). Correlation of magnetic resonance imaging grades with cytokine levels of synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders: A cross-sectional study. *Clinical oral investigations*, 23, 3871-3878. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-02817-z>

- Yeprem, L., Ellialtioglu, A., & Baeza-Noci, J. (2018). The efficacy of intra-articular PRP, ozone and ozone+ PRP injections in patients with osteoarthritis. *Journal of Ozone Therapy*, 2(3). <https://ojs.uv.es/index.php/JO3T/article/view/10904>
- Yin, G., Wang, Y., Cen, X. M., Yang, M., Liang, Y., & Xie, Q. B. (2015). Lipid peroxidation-mediated inflammation promotes cell apoptosis through activation of NF- κ B pathway in rheumatoid arthritis synovial cells. *Mediators of inflammation*, 2015.<https://doi.org/10.1155/2015/460310>
- Yoda, T., Ogi, N., Yoshitake, H., Kawakami, T., Takagi, R., Murakami, K., ... & Kurita, K. (2020). Clinical guidelines for total temporomandibular joint replacement. *Japanese Dental Science Review*, 56(1), 77-83. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2020.03.001>
- Yu, L., Chen, Y., & Tooze, S. A. (2018). Autophagy pathway: Cellular and molecular mechanisms. *Autophagy*, 14(2), 207-215. <https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1378838>
- Yura, S., Nobata, K., & Shima, T. (2010). Hyperintensity signal in the joint space of the temporomandibular joint on fat saturated T2 weighted magnetic resonance imaging. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 48(8), 621-623. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2009.10.009>
- Yura, S., Nobata, K., & Shima, T. (2012). Diagnostic accuracy of fat-saturated T2-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of perforation of the articular disc of the temporomandibular joint. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 50(4), 365-368. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2011.05.017>
- Yura, S. and Y. Totsuka (2005). Relationship between effectiveness of arthrocentesis under sufficient pressure and conditions of the temporomandibular joint. *Journal*

of oral and maxillofacial surgery 63(2): 225-228.

<https://doi.org/10.1016/j.joms.2004.06.053>

Zambello, A., Fara, B., Tabaracci, G., & Bianchi, M. (2006). Epidural steroid injection vs paravertebral O2-O3 infiltration for symptomatic herniated disc refractory to conventional treatment: A prospective randomized study. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia*, 5(2), 123-7.

Zhang, C., Lin, S., Li, T., Jiang, Y., Huang, Z., Wen, J., ... & Li, H. (2017). Mechanical force-mediated pathological cartilage thinning is regulated by necroptosis and apoptosis. *Osteoarthritis and cartilage*, 25(8), 1324-1334.
<https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.03.018>

Zhang, W. (2024). Effect of intraarticular injection of different concentrations of ozone on condylar histology of rats with early temporomandibular joint osteoarthritis. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 28(4), 505.
<https://doi.org/10.12307/2023.989>

Zhao, X., Li, Y., Lin, X., Wang, J., Zhao, X., Xie, J., ... Fu, Z. (2018). Ozone induces autophagy in rat chondrocytes stimulated with IL-1 β through the AMPK/mTOR signaling pathway. *Journal of Pain Research*, 11, 3003–3017.
<https://doi.org/10.2147/JPR.S183594>

Zhao, Y. P., Zhang, Z. Y., Wu, Y. T., Zhang, W. L., & Ma, X. C. (2011). Investigation of the clinical and radiographic features of osteoarthrosis of the temporomandibular joints in adolescents and young adults. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 111(2), e27-e34.
<https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.09.076>

- Zhao, Y., & Xie, L. (2021). An update on mesenchymal stem cell-centered therapies in temporomandibular joint osteoarthritis. *Stem Cells International*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/6619527>
- Zhu, M., Zhou, S., Huang, Z., Wen, J., & Li, H. (2016). Ca²⁺-Dependent Endoplasmic Reticulum Stress Regulates Mechanical Stress–Mediated Cartilage Thinning. *Journal of dental research*, 95(8), 889-896. <https://doi.org/10.1177/0022034516640206>
- Zhu, Y., Yuan, M., Meng, H. Y., Wang, A. Y., Guo, Q. Y., Wang, Y., & Peng, J. (2013). Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis and cartilage*, 21(11), 1627-1637. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.07.017>

EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Sayı : E-66175679-514.11.01-734807
Konu : Klinik Araştırma [22-AKD-32]

15.04.2022

Sayın Doç. Dr. Songül CÖMERT KILIÇ
Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
ERZURUM

- İlgi: a) 24.01.2022 tarihli ve E-61749811-000-1394462 sayılı yazınız
b) 21.02.2022 tarihli ve E-66175679-514.11.03-681520 sayılı yazı
c) 30.03.2022 tarihli ve E-61749811-000-1531298 sayılı yazınız

Aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Araştırmanın Adı:	Temporomandibular Eklem Osteoartridi Hastaların Tedavisinde Medikal Ozon İle Medikal Ozonu Takiben Kullanılan Çeşitli Eklem İçeri Ajanların Etkinliğinin Klinik ve Radyolojik Olarak Değerlendirilmesi
Prof. Dr. Tülay ŞAHİN	Doç. Dr. Songül CÖMERT KILIÇ
Koordinatör Merkez:	Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi KAEK

Araştırmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Araştırma ekibinde yer alan sorumlu araştırmacıların ilgili mevzuat hükümleri gereğince araştırma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Araştırmada protokol dâhilinde kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuz Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı ilgili etik kurula bildirilmesi,

Araştırmada kullanılan ürünlere ait Türkçe etiket örneğinin hazırlanması ve araştırma ürünlerinin üretiminin iyi İmalat Uygulamaları Kılavuzuna uygun olarak yapılması,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu araştırmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Kurumumuza ilgili başvuru formu ve ekleri ile müracaat edilmesi,

Araştırma sonunda artan araştırma ürünü olması halinde araştırma ürünü imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması,

Bu belge, güvenli elektronik imza ile onaylanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: Z1AeRQ838HY3Z1AxYnUlyakIUQ8NR

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ehys>

Söğütözü Mahallesi, 2176 Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA

Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60

e-Posta: bulk.ilanlari@titck.gov.tr İnternet Adresi: <http://www.titck.gov.tr>

Kapı Adresi: titck@h01.jap.tr





T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Araştırmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Md. 21 ile ilgili olarak; Danıştay 15. Dairesi'nin 13/12/2017 tarihli ve E.2014/9560- K.2017/7507 sayılı kararı ile 25.06.2014 tarih ve 29041 sayılı Resmi Gazete 'de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 13 üncü maddesine yönelik olarak iptal kararı verilmiştir. Buna göre araştırma ile ilgili kayıtların tamamının araştırmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması,

Araştırma konusu ile ilgili ödemelerin, araştırma boyunca yapılacak olan eş zamanlı tedavi ve kurtarma tedavilerinin gönüllü ve Sosyal Güvenlik Kurumuna ödeltilemeyeceği hususuna dikkat edilmesi gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda başvuru yapılması gerekmektedir.

Dokümanın Adı	Tarih	Versiyon No
Protokol	27.12.2021	1.1
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	27.12.2021	1.1
Olgu Rapor Formu	27.12.2021	1.1
Bütçe	27.12.2021	-
Etik Kurul Kararı	30.12.2021	3

İlgi (a) yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Araştırma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

İlgili araştırma onayı, sunulan klinik araştırma tasarımının güncel Klinik Araştırma mevzuatına ve etik ilkelere uygun olduğunu belirtmekte olup, ruhsata esas teşkil edecek verilerin elde edilmesi için yeterli ve uygun tasarımda planlandığı anlamını taşımamaktadır.

Yazımın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Zeliha BAYRAM
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı V.

