



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**TEMPOROMANDİBULAR EKLEM BOZUKLUKLARINDA YAĞ GREFTİ VE
TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN DOKU ONARIMI ÜZERİNE KOMBİNE
ETKİSİ**

Dr. Mehmet Köse

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2019



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**TEMPOROMANDİBULAR EKLEM BOZUKLUKLARINDA YAĞ GREFTİ VE
TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN DOKU ONARIMI ÜZERİNE KOMBİNE
ETKİSİ**

Dr. Mehmet Köse

Danışman: Prof. Dr. Ramazan KAHVECİ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2019

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iii
Giriş	1
I. Temporomandibular Eklem Anatomisi	2
II. Temporomandibular Eklem Hastalıkları	6
III. Yağ Grefti	14
IV. Trombositten Zengin Plazma ve Trombositten Zengin Fibrin	16
Gereç ve Yöntem	18
I. Deneyin Oluşturulması	18
II. Deney Grupları	21
III. Histopatolojik İnceleme Yöntemleri	21
Bulgular	26
I. Makroskopik Bulgular	26
II. Histopatolojik Bulgular	26
III. İstatistiksel Analiz	50
Tartışma ve sonuç	52
Kaynaklar	54
Teşekkür	58
Özgeçmiş	59

ÖZET

Temporomandibular Eklem Bozukluklarında Yağ Grefti ve Trombositten Zengin Fibrinin Doku Onarımı Üzerine Kombine Etkisi

Temporomandibular eklem (TME) kişinin konuşması, nefes alması, gıdaları çiğnemesi gibi kritik işlemlerde önemli fonksiyona sahiptir. Aynı zamanda TME mandibulanın büyüme merkezidir. Osteoartrit (dejeneratif eklem hastalığı) temporomandibular eklem en sık görülen artrit tipidir. Yaşlı hastalarda primer olarak görülebileceği gibi, benzer dejeneratif değişiklikler bazı patolojik durumlarda sekonder olarak oluşur. Her türlü travma ve internal derangement sekonder osteoartrit için en yaygın sebeptir. Kıkırdak dokusunun iyi kanlanmaması ve iyileşme potansiyelinin düşük olması nedeni ile kıkırdak hasarlarını tedavi etmek zordur. Çalışmamızda farklı hücrelere dönüşme potansiyeli olan yağ doku kaynaklı kök hücrelerin, bir çok büyüme faktörü barındıran PRF ile uyarılarak, hasarlı temporomandibular eklem kıkırdağı üzerindeki etkileri araştırıldı.

Çalışmada tavşanların her iki TME eklem disk laterallerinde 3 mm'lik defektler oluşturuldu. Sağ tarafa ense - sırt bölgesinden alınan yağ grefti ve tavşanın kendi kanından hazırlanan PRF yerleştirildi, sol taraf kontrol grubu olarak planlanıp başka işlem yapılmadan kapatıldı. 8 hafta sonunda eklem kondil ve diskleri çıkarıldı, H&E ve Safranin - O boyaları ile boyanarak incelendi. Histopatolojik değerlendirmede her iki grup eklem yüzey yapısı, kondrosit yoğunluğu, hücre kümelenmesi ve Safranin - O boyanma kaybı parametreleri tek bir uzman histolog tarafından skorlandı.

Sonuç olarak bahsedilen parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Temporomandibular Eklem, Yağ Grefti, PRF, Trombositten Zengin Fibrin

SUMMARY

Combined Effect of Fat Graft and Platelet – Rich Fibrin on Temporomandibular Joint Disc Disorders

Temporomandibular joint (TMJ) is the growth center of the mandible and has a critical importance for functions such as chewing, breathing and speech. Osteoarthritis (degenerative joint disease) is the most common type of arthritis of the temporomandibular joint. As can be seen in the elderly patients as primer, stress during parafunctional activities contributes to similar degenerative changes in some patients. Trauma and internal derangement are still the most common causes of secondary osteoarthritis. It is difficult to treat cartilage damage due to the poor blood supply of the cartilage tissue and the low potential for healing. In this study, we investigated the combined effects of fat graft, which has stem cells, that could transform into many cell types, and Platelet – Rich Fibrin (PRF), which has many growth factors, on damaged temporomandibular articular cartilage.

In the study, joint degeneration model was created by creating 3 mm defects in both TMJ disc laterals of subject rabbits. Fat graft from the neck region and PRF were placed on the right side. Left side was closed as a control group without further treatment. After 8 weeks, joint condyles and discs were removed and examined histopathologically by staining with H&E and Safranin - O. Joint surface structure, chondrocyte density, cell clustering and Safranin - O staining loss parameters were scored by a single expert histologist in both groups.

As a result, it was seen that, deterioration of joint surface structure, clustering score, chondrocyte density and safranin - O staining showed similar values between the two groups.

Key words: Temporomandibular Joint, Fat Graft, PRF, Platelet - Rich Fibrin

GİRİŞ

Temporomandibular eklem (TME) kişinin konuşması, nefes alması, gıdaları çiğnemesi gibi kritik işlemlerde önemli fonksiyona sahiptir. Aynı zamanda TME mandibulanın büyüme merkezidir. Bu eklemi en sık etkileyen patolojik durumlar travmalar, inflamatuvar ve dejeneratif hastalıklardır. Eklem diskinin yer değiştirmesi (internal derangement), geçirilen cerrahi işlemler, osteoartrit, inflamatuvar hastalıklar farklı mekanizmalarla disk ve eklem yüzeylerinde hasara neden olmaktadır. Bu patolojik süreçler nihayetinde eklem sinovyal boşluğunda ve çevre yumuşak dokularda heterotropik kemikleşmeyle sonuçlanmaktadır.

Heterotropik kemikleşme, yumuşak doku içerisinde endokondrial kemik oluşumu ile karakterizedir ve bu süreci başlatan etmeden bağımsız olarak aynı sonuçlara neden olur. Ağrı, eklem hareketlerinde kısıtlılık, çocuklarda çene gelişiminin olumsuz etkilenmesi bu sonuçlardan bazılarıdır. Heterotropik kemikleşmenin olası mekanizması, hasarlı eklem alanında bulunan makrofajların BMP2 ve diğer bazı kemikleşme indükleyici sinyalleri üretmesidir. Bunun sonucunda lokal fibrozis meydana gelir ve osteoprogenitör hücrelerin hasarlı alana göçü ile endokondral kemik formasyonu görülür (1).

Benzer süreçlerin söz konusu olduğu diğer hastalıklarda kullanılan hyalüronik asit ve steroid enjeksiyonları ağrı azaltmada faydalı görünse de eklem yapısına olan etkileri net değildir.

Kıkırdak dokuların genel olarak iyi kanlanmaması ve intrinsik iyileşme potansiyellerindeki zayıflık, oluşan doku hasarlarını tedavi etme sürecinde karşılaşılan en önemli sorunlardır. Bu nedenle kıkırdak iyileşmesini uyaran matriks metalloproteinaz, sitokin inhibitörleri, kalsitonin, bifosfonat ve büyüme faktörleri gibi görece yeni yöntemlerin etkileri araştırılmaktadır. Suzuki ve ark. BMP2'nin (bone morphogenetic protein) hasarlı TME üzerine etkilerini araştırmış ve kıkırdak onarımında pozitif etkilerini göstermiştir (2). Takafuji ve ark.(3) FGF2'nin (fibroblast growth factor) etkilerini araştırmış ve

eklem kıkırdağındaki defektlerde onarıcı etkisinin olduğunu gözlemlemiştir. Benzer şekilde Kütük ve ark. da PRP'nin (platelet rich plasma) eklem yüzeyleri üzerine etkisini araştırmış, istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşamasa da, mikroskopik görüntülerde, PRP'nin kıkırdak iyileşmesi üzerine olan pozitif etkisinin görüldüğünü savunmuştur (4).

Yağ greftleri, yumuşak doku kitlesi oluşturma özelliği sebebiyle rekonstrüktif ve estetik amaçlarla uzun süredir kullanılmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalarda yağ greftinin anti-inflamatuar, anti - apoptotik, damarlanmayı artırıcı ve fibrozisi azaltıcı etkilerinin gösterilmiş olması umut vericidir (5). Yağ greftinin kolay elde edilebilir oluşu, verici sahayı vücudun oldukça geniş bir alanının oluşturması ve bu alanda greft alımı sonucu işlev kaybı olmaması diğer avantajlardır. Çok daha önemli olarak, yapılan çalışmalar yağ dokunun bazı yönlerden kemik iliğini gölgede bırakacak düzeyde kök hücre içerdiğini göstermişlerdir. Bunların yerleştirildikleri doku hücrelerine farklılaşarak onarım sürecine yaptıkları pozitif katkı gözlemlenmiştir (6). İnsülin benzeri büyüme faktörü, dönüştürücü B1 büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü, onarımı kolaylaştırmak için salgıladıkları ürünlerden bazılarıdır (6). Kalay ve ark. yaptığı çalışmada, TME'leri hasarlanan tavşanlarda yağ greftinin onarıcı etkisi araştırılmış, fakat deney grubuyla anlamlı bir farklılık elde edilememiştir (7).

Tüm bu bilgilerin ışığında, yağ grefti içerisindeki kök hücrelerin PRF ile etkileştiklerinde, hasarlı TME kıkırdağı üzerindeki etkilerini araştırmak bu çalışmanın amacını oluşturmaktadır.

I. Temporomandibular Eklem Anatomisi

TME, diğer eklemlerden hem yapısal hem de çalışma şekli itibariyle daha karmaşıktır. Kayma hareketinin yanı sıra tek düzlemde menteşe hareketi de yapabilir (8). TME normal fonksiyonu için senkronizasyon şarttır (8). Çünkü, iki eklem ayrı birer fonksiyonel birim gibi hareket etse de, mandibulanın oluşturduğu bağlantı nedeniyle birindeki hareket veya fonksiyonel değişiklikler diğerini de etkiler.

TME fonksiyonel olarak aktif değilken (istirahat pozisyonunda)

kondiller glenoid fossa içerisinde gerilimsiz olarak, merkezi şekilde konumlanmıştır. Bu esnada alt ve üst dişler “freeway space” adı verilen interokluzal açıklıkla birbirlerinden ayrılmışlardır. Dişlerin okluzyona gelmesiyle kondiller son konumlarını alırlar (8).

TME yüzeyleri, diğer eklemlerin barındırdığı hyalin kıkırdak yerine fibröz kıkırdaktan oluşmuştur. Fibröz kıkırdak, aşınma ve dejeneratif değişikliklere hyalin kıkırdağa göre daha dirençlidir ve yenilenme yetisi hyalin kıkırdaktan daha iyidir. Bu iki önemli faktör TME'nin fonksiyon ve disfonksiyonları açısından çok önemlidir. TME, büyüme merkezinin eklem kapsülü içinde olduğu tek eklemdir.

I.I. Mandibular Kondil

Mandibular kondil, mandibula boynunun hemen üzerindedir ve yatay duran bir zeytine benzetilebilir. Lateral kutbu ciltten yaklaşık 1 - 1.5 cm içeride bulunur ve genellikle palpasyonla hareketleri cilt üzerinden de hissedilebilir. Kondil, sagittal planda ortalama 10, aksiyal planda ise 20 mm. ebatlarındadır. Bu ölçümler kadavra çalışmalarının sonuçlarıdır ve kondil üzerindeki yumuşak doku kalınlığını da içermektedir (8).

Kondil tiplerinin klinik olarak bir hastalık belirtisi veya sonucu olduğuna dair çok az çalışma mevcuttur. Disk düzensizliği durumlarında, kondilin ön yüzeyinde bir düzleşmenin olduğu iddia edilmiştir. Bu iddia diğer bazı yazarların kadavra çalışmaları ile de desteklenmektedir (9).

Kondilin üç boyutlu açılanması, çene eklemi rahatsızlıkları ile ilgili olmasının yanında birçok görüntüleme yönteminde oryantasyonun sağlanıp görüntünün doğru pozisyonda yapılabilmesi açısından önemlidir.

I.II. Temporal Kemik

Temporal kemiğin temporomandibular eklem parçası, iç bükey bir glenoid fossadan ve dış bükey bir artiküler tüberkülden oluşmaktadır. Glenoid fossanın tepesindeki kemik çok ince olduğundan enjeksiyon girişimlerinde, iğne ucunun bu alanı perforate ederek intrakranial bölüme geçebileceği unutulmamalıdır.

Fossanın arka bölümünde ortalama yüksekliği 5 mm olan postglenoid tüberkül bulunmaktadır. Postglenoid tüberkül üzerinde bulunan petrotimpanik veya squamotimpanik fissür fossayı temporal kemiğin timpanik parçasından ayırır. Korda timpani siniri ve anterior timpanik damarlar bu fissürün lateral kısmından geçer.

I.III. Artiküler Disk

Menisküs olarak da adlandırılan artiküler disk, eklem kapsülünün sadece bir yüzeyine tutunan, eklem boşluğunda serbestçe uzanan, bikonkav fibrokartilaj dokudur. İstirahat pozisyonunda diskin en kalın kısmı olan posterior bant, glenoid fossanın dibinde, kondiler fasetin tam üzerinde yer alır ve kondil başını stabilize eder. Kondil başı temporal kemiğin farklı parçaları üzerinde kayarken kontur değişiklikleri oluşur ve disk bu değişken duruma adapte olabilen viskoelastik bir yastık gibidir. Bu özelliği taşıyabilmesi için disk kalınlığı farklı bölge gereksinimlerine göre değişkenlik gösterir. Bu değişken yapı otogreftlerle kolayca taklit edilemediğinden diski koruyacak veya onarımını sağlayacak her türlü girişim çok değerlidir.

Disk klasik olarak sagittal planda kalınlığına göre orta, posterior ve anterior olmak üzere 3 kısma ayrılır. Bu bölgeler arasında belli bir demarkasyon hattı yoktur. Orta bölge en ince olan, 1 mm kalınlığındaki merkezi bölümdür. Artiküler kıkırdağın kendine ait kan dolaşımı olmadığından, kondrosit beslenmesi sinoviyal sıvıdan moleküllerin difüzyonu ile mümkün olmaktadır.

I.IV. Ligamentler

Kollajen bağ dokusundan oluşan, eklem öğelerini koruyan yapılardır. Eklem kapsülü ile birlikte, hareketleri kısıtlayan, engelleyici yapılar olarak işlev görürler. Ligamentler, aralıklı kuvvetleri tolere edecek şekilde yapılanmalarına rağmen anormal basınç ve gerilimler ligamentlere zarar verebilirler. Kanlanmalarının kısıtlı olması nedeniyle zedelenen ligamentin iyileşme olasılığı çok düşüktür.

I.IV.I.Temporomandibular Ligament (Lateral Ligament)

Eklemler kapsülünün dış yüzü, bu yapı tarafından güçlendirilmiştir. Dış oblik ve iç horizontal olmak üzere, iki kısımdan oluşur. Bu ligamentin fonksiyonu, tek olarak veya karşı taraftaki eşi ile beraber çalışarak, kondil-disk kompleksinin hareketini kontrol etmek, ağız açılımını, kondilin lateral yönde yer değiştirmesini ve retrodiskal dokulara doğru geri gitmesini önlemektir. Alt çene en gerideyken, bu ligamentler gergin durumda olduğundan, bu pozisyona "ligamentöz pozisyon" adı da verilmektedir. Ligamentlerin gerginlik derecesine göre, sentrik ilişki ligamentöz pozisyon ile aynı yerde olabilir veya olmayabilir.

I. IV. II. Sphenomandibular Ligament

Sphenoid kemiğin spinasından başlayıp, mandibular foramenin lingulasına kadar uzanır. Alt çene hareketlerinin kısıtlanmasında önemli bir etkiye sahip değildir.

I. IV. III. Stylomandibular Ligament

Kafa tabanındaki styloid süreçten mandibula angulusuna uzanır. Alt çene ilerideyken gergin haldedir. Böylece, alt çenenin aşırı ileri hareketini kısıtlar. Sphenomandibular ve stylomandibular ligamentler, ikincil ligament olarak düşünülür. Eklemden uzakta yer aldıkları ve lifleri çok güçlü olmadığı için, çene hareketlerini kısıtlamadaki rolleri önemli değildir. TME duysal reseptörlere sahiptir. Eklemler kapsülü ve ligamentlerde özellikle eklem lateral ve posteriorunda, hem serbest, hem de özelleşmiş sinir sonlanmaları mevcuttur. Bunlar, ağrının algılanması, alt çenenin pozisyon ve hareketlerinin kontrol edilmesine yardımcı olmaktadır. Böylece, kas, periodontal ligament ve mukoza reseptörleri ile beraber, kişinin alt çene pozisyonunun algılamasını sağlarlar. Bir siklusu izleyen hareketlerde ve alt çene hareketlerinin refleks kontrolünde önemli yer tutarlar.

I.V. Eklem Kapsülü

Eklemler kapsülü alt kısımda kondil başının altına ve kondil boynuna

yapıştır. Medial – lateral alanlarda eklemi stabilize edecek şekilde sıkı iken antero – posterior bölgelerde harekete izin verecek şekilde gevşektir. Temporomandibular eklemden sinovyal sıvı miktarı çok azdır. Ancak ağırlı iç yapı bozukluklarında sıvı miktarında bir artış izlenir. Bu durumda eklem içi basıncın artması ağrıdan sorumlu faktördür.

I.VI. Çiğneme Kasları

Kas kaynaklı temporomandibular eklem hastalıklarında ağrı izometrik kasılmalar sonucunda oluşur. Çiğneme kasları, mandibulayı vertikal, horizontal ve anteroposterior planda hareket ettirmek için özelleşmiş 3 grup halindedir. Çiğneme kaslarındaki kas antagonizması, çok kontrollü, kompleks ve hassas bir fonksiyondur. Ağızın kapanmasını sağlayanlar temporal, masseter ve medial pterygoid kaslardır. Lateral pterygoid ve anterior digastrik kaslar ağızın açılmasını sağlar. Digastrik kas dirence karşı ağızın açılması ve hızlı açma esnasında aktiftir.

I.VII. Temporomandibular Eklem İnnervasyonu

TME sensoryal innervasyonu, trigeminal sinir mandibular dalının aurikula temporal, masseterik ve derin temporal dalı tarafından sağlanmaktadır. TME, superfisyal temporal arter üzerindeki pleksusta yer alan, aurikulotemporal sinirle taşınan efferent (otonomik) desteği de içermektedir.

II. Temporomandibular Eklem Hastalıkları

Amerikan Orofasial Ağrı Akademisi ve Uluslararası Başağrısı Derneği'nin (American Academy of Orofacial Pain and International Headache Society) birlikte yaptığı sınıflamaya göre (10).

II.I. Çiğneme kaslarına ait patolojiler

II.I.I. Koruyucu ko-kontraksiyon

II.I.II. Lokal kas ağrısı

II.I.III. Miyofasiyal ağrı

- II.I.IV. Miyospazm
- II.I.V. Kronik miyozit
- II.II. Temporomandibular eklem patolojileri
 - II.II.I. Kondil disk kompleksinin uyumsuzlukları
 - II.II.I.I. diskin yer değiştirmesi (internal derangement)
 - II.II.I.II. redüksiyonlu disk deplasmanı
 - II.II.I.III. redüksiyonsuz disk deplasmanı
 - II.II.II. Artiküler yüzeyleerin yapısal uyuşmazlıkları
 - II.II.II.I. form bozuklukları
 - II.II.II.II. adezyonlar
 - II.II.II.III. sublüksasyonlar (hipermobilite)
 - II.II.II.IV. spontan dislokasyonlar
 - II.II.III. İnflamatuar patolojiler
 - II.II.III.I. kapsülit/ sinovit
 - II.II.III.II. retrodiskit
 - II.II.III.III. artrit
 - II.II.III.IV. eklemin çevresindeki yapıların inflamasyonu
- II.III. Kronik mandibular hipomobilite
 - II.III.I. trismus ve kontraksiyon
 - II.III.II. ankiloz
 - II.III.II.I. fibröz
 - II.III.II.II. kemiksel
 - II.III.III. kas kontraksiyonu
 - II.III.IV. koronoid impedans
- II.IV. Gelişimsel bozukluklar
 - II.IV.I. konjenital ve gelişimsel kemik bozuklukları
 - II.IV.I.I. agenezi
 - II.IV.I.II. hipoplazi
 - II.IV.I.III. hiperplazi
 - II.IV.I.IV. neoplazi
 - II.IV.II. konjenital ve gelişimsel kas bozuklukları
 - II.IV.II.I. hipotrofi

II.IV.II.II. hipertrofi

II.IV.II.III. neoplazi

II.I. Çiğneme Kaslarına Ait Patolojiler

II.I.I. Koruyucu Ko - kontraksiyon (kas splinti)

Yaralanma ya da yaralanma tehdidine karşı santral sinir sisteminin verdiği cevaptır. Kas aktivitesinin normal sıralanması, tehdit altındaki bölümü daha fazla hasardan korumak için değişmiş gibi görülür. Değişmiş duygusal girdi veya ağrı varlığında antagonist kas grubu yaralı bölümü korumak için kasılır. Aynı şekilde, kapanma sırasında da depresör kasların aktiviteleri artar. Antagonist kasların bu davranışı normal koruyucu ya da güvenlik mekanizması olduğu düşünülür ve klinisyenler tarafından ayırt edilmelidir. Koruyucu ko-kontraksiyon patolojik bir durum değildir, fakat uzadığı zaman miyaljik semptomlara neden olabilir.

Koruyucu ko-kontraksiyona duygusal ve proprioseptif değişiklikler, artmış emosyonel stres veya derin ağrı da neden olabilir. Klinik görünüm, belli bir olay sonrası gelişen kas zayıflığı hissi şeklindedir. Koruyucu ko-kontraksiyonun belirlenmesindeki anahtar, belirli bir olayın hemen ardından oluşmasıdır.

II.I.II. Lokal Kas Ağrısı (inflamasyonsuz miyalji)

Çoğunlukla uzamış ko-kontraksiyona karşı kas yapılarının cevabıdır. Kas dokusunun çevresindeki değişikliklerle karakterize bir durumdur. Uzamış ko-kontraksiyonla birlikte lokal kas ağrısının diğer sebepleri travma ve kası aşırı kullanmaktır. Lokal kas ağrısının sebebi fazla kullanım olduğu zaman ağrı başlangıcında bir gecikme meydana gelebilir. Bu tip çoğunlukla başlangıcı gecikmiş lokal kas ağrısı veya egzersiz sonrası kas ağrısı olarak da adlandırılır.

II.I.III. Miyofasyal Ağrı

Tetik noktalardan kaynaklanan ağrı ve ağrıya eşlik eden kas spazmı, hassasiyet, eklem hareket açıklığında kısıtlılık, tutukluk, yorgunluk

ve bazen de otonomik disfonksiyonlarla karakterizedir. Bu odaklar tek bir kasta olabileceği gibi, aynı anda birden fazla kasta da bulunabilirler. Ağrı dışında mandibula hareketlerde kısıtlılık, deviasyon, klik, çene dislokasyonu, fasiyal asimetri, yutma güçlüğü, konuşma zorluğu, vertigo, tinnitus, işitme güçlüğü gibi yakınmalar oluşturabilirler.

II.I.IV. Miyospazm (tonik kontraksiyon miyalji)

Santral sinir sisteminin indüklediği, fakat nedeni tam olarak açıklanamamış bir tablodur. Spazm oluştuğunda çene pozisyonlarında major değişiklikler meydana gelir ve akut maloklüzyona sebep olur. Miyospazmlar palpasyonda oldukça katı kaslarla karakterizedir.

II.I.V. Kronik Miyozit (kronik santral mediate miyalji)

Enflamasyonun klasik işaretleriyle karakterize olmayan bu tablo, kas dokusunda bulunan santral sinir sistemi orijinli nosiseptörlerden kaynaklanır (nörolojik enflamasyon).

Kronik miyozitin en yaygın sebebi uzun süreli lokal kas ağrıları ve miyofasiyal ağrıdır. Uzamış ve sürekli kas ağrısı periyodunun kronik miyozite öncülük ettiği söylenebilir. Klinik karakteristik, devamlı, acı verici tarzda miyojenik ağrıdır. En yaygın klinik durum semptomların uzunluğudur.

II.II. Temporomandibular Eklem Patolojileri

II.II.I. Kondil-Disk Kompleksinin Uyumsuzlukları

II.II.I.I. Diskin Yer Değiştirmesi (internal düzensizlikler)

Diskin normal pozisyonunun dışına çıkması TME kondil - disk kompleksi uyumsuzluklarında en sık karşılaşılan durumdur. İnternal derangement (eklem içi düzensizlik) ile aynı anlamda kullanılmaktadır. Derangement terimi büyük ölçüde artiküler diskin fonksiyonunu da içeren, TME'nin normal hareket yolundaki değişikliği kastetmektedir. TME dokularının yapı ve niteliklerinin değişmemesi ile dejenerasyondan ayrılır. Disk düzensizliklerinin etiolojisinde travma, kronik kas hiperaktivitesi, ortodontik dengesizlik, bruksizm gibi bir çok faktör bulunmaktadır. Disk

deplasmanlarına semptomatik kişilerin yanı sıra, asemptomatik bireylerde rastlanabilir.

İnternal düzensizliklerin tanımlanmasında en yaygın kullanılan sınıflandırma 1989 yılında Wilkes tarafından hazırlanmıştır (11). Wilkes sınıflaması 5 evreden oluşmaktadır;

Evre 1 (erken dönem): Ağrı veya çene hareketlerinde kısıtlılık yok, sadece çiğneme sırasında veya sonrasında resiprokal klik. Radyolojik değerlendirmede hafif anterior disk deplasmanı

Evre 2 (erken / ara dönem): Hafif ve orta derecede ağrı ile birlikte resiprokal klik sesi ve periyodik kilitleme. Görüntülemelerde disk pozisyonunda değişiklik

Evre 3 (ara dönem): Sık sık ağrı ile birlikte eklemde hassasiyet. Zaman zaman oluşan ve devam eden kilitleme. Çene hareketlerinde kısıtlanma. Radyolojik görüntüde, disk pozisyonunda değişiklik ve deformasyonla birlikte adezyonlar

Evre 4 (ara / geç dönem): Zaman zaman şiddetlenen kronik ağrı ve çene hareketlerinde kısıtlılık. Diskin şekil ve pozisyonunda, kondil şeklinde değişiklik. Sert doku değişiklikleriyle birlikte çok sayıda adezyonlar

Evre 5 (geç dönem): Krepitasyonla birlikte zaman zaman oluşan ağrı. Çene hareketlerinde kronik şekilde kısıtlanma. Diskin anteriora deplasmanı, morfolojisinde değişiklik, perforasyon. Anatomik olarak büyük deformasyon

II.II.I.II. Redüksiyonlu Disk Deplasmanları

Ağzın açılması esnasında diskin boşluk boyunca kayması ve kondilin anteriorunda yer alması, maksimum ağız açıklığında ise disk ve kondilin normal ilişkiye gelmesi, ağzın tekrar kapatılması ile diskin anteriorda kalması Redüksiyonlu Disk Deplasmanı (RDD) olarak adlandırılmaktadır. RDD temporomandibular eklem rahatsızlıklarında en sık görülenlerdendir.

Ağzın açılmasının ilk aşamasında ve protrüzyon hareketinde mandibulanın etkilenen tarafa doğru deviasyonu izlenebilir. Bozukluğun erken safhasında ağrı genellikle olmaz, ileri safhada ise sekonder kas

spazmına bağlı olarak oluşabilir ve ağrı TME çevresindeki yumuşak dokulardan kaynaklanır. RDD'de parafonksiyonun bir belirtisi olarak kaslarda gerginlik olabilir. Kas spazmları mandibulanın pozisyonunu değiştirebildiğinden malokluzyon da gelişebilir. Elevatör kaslardaki spazm sonucu da ağız açma zorlaşır.

II.II.I.III. Redüksiyonsuz Disk Deplasmanı

Ağız açık ya da kapalı durumda iken kondil ile disk arasında uyum bozulmuştur ve disk kondil başının anteriorunda konumlanmıştır. Retrodiskal laminanın elastikiyeti bozulduğu için ağız açıldığında kondil ile disk normal anatomik ilişkiye giremez. Disk yerine gelmediği için kondilin ileri translasyonuna anteriorda yer alan disk engel oluşturur.

Akut veya kronik oluşu geçen zamana göre ayırt edilir. Akut redüksiyonsuz disk deplasmanında, ağız açıklığının aniden kısıtlanması, çenenin tam açılma anında etkilenmiş tarafa doğru defleksiyonu, kontralateral tarafa doğru çene hareketlerinin kısıtlanıp, etkilenen tarafa doğru herhangi bir kısıtlamanın olmaması, fonksiyon sırasında eklem ağrısı, pasif açma hareketinde sert sonlanma hissi, etkilenen tarafta kısıtlılığın başlamasıyla ortadan kalkan ses hikayesi şeklinde klinik bulgular gözlenir.

II.II.II. Artiküler Yüzeylerin Yapısal Uyumsuzlukları

Eklem yüzeyleri düzgün kayma özelliklerini yitirdiklerinden hareket esnasında sürtünme oluşur, bu da eklem fonksiyonlarında bozulma ile sonuçlanır. En önemli sebep makrotravmadır.

Artiküler yüzeylerin yapısal uyumsuzlukları form bozuklukları, adezyonlar, sublüksasyonlar ve spontan dislokasyonlar olarak sınıflandırılır. Adezyonlar kondil-disk arasında veya disk- fossa arasında görülebilir. Adezyon disk ve fossa arasında olursa kondil hareketi sadece rotasyon ile sınırlı kalır ve ağız 25 - 30 mm kadar açılabilir.

Sublüksasyon (hipermobilite) ağız açılımının geç fazında kondilin öne doğru geç hareketidir. Kondil eminens krestini bir atlama hareketi ile geçer ve ağız geniş olarak açılır. Sublüksasyon genellikle fossanın anatomik

yapısından kaynaklanır. Tekrar eden subluksasyonlarda konservatif tedavi yeterli olmamaktadır. Literatürde cerrahi tedavi olarak kapsulorafi, menisektomi, eminektomi, kapsular ligament plikasyonu gibi teknikler tarif edilmektedir. Fakat bu yöntemlerde nüks siktir. Kahveci ve ark. (12), otojen kemik greftini mini plak ve vidayla eminens anteroinferioruna fikse ederek, tekrar eden subluksasyonlarda son derece etkili bir cerrahi yöntem tanımlamışlardır.

II.II.III. İnflamatuvar Patolojiler

II.II.III.I. Kapsülit / Sinovit

Kapsülit, kapsüler ligamentlerin enflamasyon durumudur. Kondilin laterali palpe edildiğinde ortaya çıkan hassasiyet klinik bulgusudur. Ağız kapalı durumda iken ağrı vardır ve hareket ağrısı genelde artırır. Etyolojisi travma veya ağzın aşırı açılması olabilir.

II.II.III.II. Retrodiskit

Yüze gelen bir travmadan veya kondil başının retrodiskal dokular üzerinde çalışmasına bağlı eklem içi faktörlerden kaynaklanır.

II.II.III.III. Artrit

Osteoartrit (dejeneratif eklem hastalığı) temporomandibular eklemde en sık görülen artrit tipidir. Temporomandibular eklem ağırlık taşıyan bir eklem değildir, ancak parafonksiyonel aktiviteler sırasındaki stres bazı hastalarda benzer dejeneratif değişikliklerin oluşmasına katkıda bulunur. Akut veya kronik travma ve internal derangement yine sekonder osteoartrit için en yaygın sebeptir. Primer dejeneratif artrit genellikle yaşlı hastalarda görülür. Hafif bir rahatsızlık hissi olup, nadir olarak şikayet yaratır. Bunun dışında sekonder osteoartrit 20 - 40 yaşlarda olabilir ve ağrılıdır. Hareket ile artan TME ağrısı, eklemde gerginlik, ağız açılımında kısıtlılık, sıklıkla klik veya popping işittir. İleri evrelerde krepatasyon duyulur. Osteoartritin tedavisinde öncelikle eklemde aşırı yüklenmeye sebep olan okluzyonel düzensizliklerin giderilmesi sağlanmalıdır. Bununla birlikte kas egzersizleri ve psikolojik

destek tedavisi bazı hastalarda gerekebilir. Bruksizm gibi psikolojik problemlerin eşlik ettiği vakalarda, çene eklemine aşırı yüklenmeye sebep olan durumlarda, gece plağı kullanımı eklem binen yükü ve eşlik eden kas kontraksiyonunu azaltır.

Stafilokoklar ve streptokoklar genellikle enfeksiyonlardan sorumlu mikroorganizmalardır. Mikroorganizmalar; enfekte diş, periostitis, infratemporal fossa ya da parotis abseleri, mandibula osteomyelitinden kaynaklı olabilmektedir. Aynı zamanda sistemik bir hastalıkla ya da immunolojik cevapla ilişkili olabilir. Sifiliz, tüberküloz, pnömoni, kızıl gibi hastalıkların seyri sırasında ortaya çıkabilir. Başlangıçta radyolojik bulgu vermeyebilir, fakat ilerleyen dönemde aşırı kemik destrüksiyonu islenebilir.

Hastada hareketle artan ağrı vardır. Eklemde şişlik ve ısı artışı görülür. Septik artrit tanısında geç kalınmamalı, tedaviye derhal başlanmalıdır. Uygun hidrasyon, antibiyotikler, ağrı kontrolü ve eklem istirahati önerilmektedir. Süpüratif enfeksiyonlarda aspirasyon, insizyon ve drenaj veya kemik sekestrasyonlarının çıkarılması gerekebilir.

Çene dislokasyonu, kırılması gibi nedenler travmatik artrit gelişiminde başrol oynar. Travma sonucunda intraartiküler yumuşak dokularda sıkışma olur, eklem damar bakımından zengin olan posterior yüzü ve diskin periferi bu sıkışmaya kanama ile cevap verir ve sonuçta ani bir iltihabi reaksiyon ortaya çıkar. Geçirgenliğin artması sonucu ödem meydana gelir (effüzyon). Ödem, kanama ve yumuşak dokunun kalınlığının artması disk ve kondilin yer değiştirmesine neden olur. Hastada hareket ile artan ağrı vardır. Ağrı sebebiyle ağız açmakta zorlanma olur. Şişlik varsa akut malokluzyon ortaya çıkar. Hareket kısıtlılığı, deviasyon ve ağrı gibi karakteristik bulgular birkaç günde geçer. Bu sebeple kalıcı ve geriye dönüşü olmayan restorasyon ve tedavilerden kaçınarak bir süre beklemekte yarar vardır.

Romatoid artrit, vücutta pek çok eklemi tutan sistemik bir bozukluktur. Sinovyal membranlarda başlayan iltihabi süreç çevre bağ doku ve artiküler yüzeyleri de tutar. Temporomandibular eklem tutulumunda genellikle bilateral ağrı, hassasiyet, şişme ve çene hareketlerinde kısıtlılık görülür.

II.III. Kronik Mandibular Hipomobilité

Temporomandibular eklemin kapsül iç yüzeylerinde meydana gelen adezyon nedeni ile çene hareketlerinin kısıtlanmasıdır. Yalancı ankiloz ve gerçek ankiloz olmak üzere 2 tipi vardır.

Yalancı ankiloz kas spazmı, miyozitis ossifikans veya koronoid çıkıntısının hiperplazisi gibi nedenlerin sebep olduğu kondil hareketlerinde kısıtlanmayla sonuçlanan durumdur.

Gerçek ankiloz, kondil hareketinin kısıtlandığı mekanik bir problem nedeniyle oluşur. Kemiksel veya fibröz olabilir. Kemik ankilozunda kondil veya ramus temporal kemiğe kemik köprülerle bağlanmıştır. Fibröz ankilozda ise eklem komponentlerinin yumuşak dokularının birleşmesiyle oluşur, kemik komponenti normal görülür.

Gerçek ankiloz cerrahi tedavisi kondilektomi, gap artroplasti, interpozisyonel artroplasti ve serbest vaskülarize eklem transferi olarak özetlenebilir. Kondilektomi, erken olgularda özellikle fibröz ankiloz durumlarında tercih edilmektedir. Gap ve interpozisyonel artroplasti arasındaki seçim tartışmalıdır fakat interpozisyonel artroplastinin üstünlüğü konusunda belli bir görüş birliği vardır. Bunun yanı sıra kemiksel ankiloz tedavisinin kalıcı ve fonksiyonel olarak en iyi tedavisi vaskülerize eklem transferidir (13). Özcan ve ark.(13) vaskülerize 2. metatarsofalangeal eklemi, ankiloze TME'ye transfer ederek uzun dönemde kalıcı ve fonksiyonel sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir.

III. Yağ Grefti

Günümüz cerrahi girişimlerinde yağ greftinin önemi giderek artmaktadır. Alınmasının verici alanda morbidite yaratmaması, vücudumuzun yağdan zengin olması, kolay uygulanabilmesi ve en önemlisi otolog bir kaynak olması kullanımını artıran avantajlarıdır (14). Uygulandığı dokularda farklı rezorpsiyon oranları ve tutarlı sonuçlar alınamaması hala en çok tartışılan konular arasındadır.

Yumuşak doku yetersizliği kavramının önemi anlaşıldıkça, yağ

doku greftlerinin kullanımı hem rekonstrüktif hem de estetik cerrahide giderek artmaktadır. Yağ greftli uygulaması en az 100 yıllık bir geçmişe sahiptir. İlk yıllarda greftin dokulara yerleştirilmesi insizyonlar ile yapıldığından istenilen sonuçların elde edilemediği tahmin edilmektedir. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalar sayesinde açık insizyonla yapılan naklin yerine, küçük parçalar halinde yağ transferinin daha fazla greft sağ kalımı sağladığı görülmüştür (15).

Liposakşının kullanımıyla yağ greftleri oldukça kolay elde edilebilir hale gelmiştir fakat ilk sonuçlar hayal kırıklığı yaratmıştır (15). Yağ grefti eldesinde daha az travmatik yöntemler geliştirilmesi sonucu, %50'ye varan uzun dönem sağ kalım oranları ve tatmin edici sonuçlar sağlanmıştır (15).

Yağ grefti elde etmek için iki yöntem kullanılır. İlki dokudan yağın direkt insizyonla ulaşılarak alınması, ikincisi ise günümüzde oldukça sık kullanılan vakumlu yağ alma tekniğidir. Alındıktan sonra greft doğrudan veya santrifüjden geçirildikten sonra dokuya verilir. Coleman'ın kendi tekniğinde, alınan yağ greftinin santrifüje edilerek sıvı haldeki yağ, kan ve diğer bileşenlerin ayrıldığı, greft sağ kalım oranının arttığı ve öngörülebilir sonuçların elde edilebildiği belirtilmiştir (14). Yağ greftinin yerleştirileceği cerrahi alanda hangi plana yerleştirileceği de önemlidir. Yağ greftinin difüzyonla besleneceği göz önüne alınırsa, verileceği alanın kanlanması oldukça önemlidir. Ayrıca kanülle verilecekse bir alana gereğinden fazla verilmesi yine difüzyona engel olabilir. Yağ greftlerine ilgiyi son yıllarda artıran diğer bir konu ise yağ dokusunun bol miktarda barındırdığı yağ dokusu kaynaklı kök hücrelerdir. Yağ dokusu kaynaklı kök hücreler morfolojik ve fenotipik olarak diğer kök hücrelerden farklı değillerdir. Hatta yağ doku kaynaklı kök hücrelerin, kolay elde edilebilmeleri, kemik iliğindeki mezenkimal kök hücrelere kıyasla daha yüksek oranda bulunmaları ve belirgin olarak daha hızlı çoğalabilmeleri gibi kendilerine özgü avantajları vardır (16, 17). Yağ dokusunda bulunan kök hücrelerin insülin benzeri büyüme faktörü, hepatosit büyüme faktörü, dönüştürücü B1 büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü salgıladığı bilinmesine rağmen moleküler mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (18). Yağ dokusu

kaynaklı kök hücrelerin adipojen, osteojen, kondrojen, myojen, kardiomyojen ve nörojenik hücrelere dönüşüm potansiyelleri olduğu gösterilmiştir (18, 19). Güncel çalışmalar ayrıca yağ dokusu kaynaklı kök hücrelerin, nöral hücreler, hepatosit, pancreas hücreleri, endotelial hücreler ve epitelyal hücrelere dönüşebildiklerini göstermiştir (20).

IV. Trombositten Zengin Plazma ve Fibrin (Plateletten Zengin Plazma (PRP)) ve (Plateletten Zengin Fibrin Matriks (PRF))

PRP, kişinin kendi kanının santrifüjüyle hazırlanır ve normal kan konsantrasyonunun 4 ila 7 katı kadar yoğun platelet içerir (21, 22, 23). Yara iyileşmesinde 1970'lerden bu yana kullanılan PRP'nin büyüme faktörleri ve sekretuar proteinleri yüksek oranda içerdiği bilinmektedir. Bu faktörler doku rejenerasyonunun, hücre toplanması, proliferasyonu ve farklılaşması aşamalarını destekler (6). Platelet içinde bulunan alfa granülleri 7 temel büyüme faktörü içerir: Plateletten derive edilmiş büyüme faktörü PDGF (PDGF α , PDGF β , PDGF γ), transforming büyüme faktörü beta (TGF β 1 ve β 2), epitelyal büyüme faktörü EGF ve vasküler endotelial büyüme faktörü VEGF. Bu büyüme faktörlerinin hücre çoğalmasını, farklılaşmasını, anjiogenezi ve kemotaksisini modüle ettikleri gösterilmiştir (6, 23). Yine bu hücrelerin kapsamında bulunan yoğun granüller ise biyoaktif faktörler içerir; bunlar serotonin, histamin, dopamin, kalsiyum ve adenozin. Bu biyoaktif faktörler membran geçirgenliğini artırır ve inflamasyonu modüle eder (6, 23).

Plateletlerin bahsedilen özelliklerinden yaralanmak için geliştirilen zenginleştirme metodlarından en fazla rağbet görenleri klasik PRP ve PRF'dir. Klasik PRP üretiminde kanın pıhtılaşmasını engellemek için kullanılan ajanların yara iyileşmesini olumsuz etkilediğinden bilim insanları bundan kaçınmanın yollarını aramışlardır. Takip eden yıllarda yapılan çalışmalar, koagülasyon sırasında oluşan gevşek fibrin matriksin büyüme faktörlerini yakaladığını ve yedi gün boyunca salınımlarını sağladığını göstermiştir (24) . Ayrıca koagülasyon zincirinde görülen platelet aktivasyonunun, büyüme faktörleri ve diğer sekretuar maddelerin daha uzun süre ve kararlı olarak salınmasını sağladığı gösterilmiştir (24). PRP ve

PRF'nin saldıkları faktörler ile yağ doku kaynaklı kök hücreleri aktive etmeleri ve hücrelerin kemotaksileri in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (25).

PRF yukarıda bahsedilen avantajları nedeniyle daha etkili bulunmuştur. Yağ greftlemesi ya da yumuşak doku büyütmelerinde, uzun süreli faktör salımı sağladığı için PRF daha çok tercih edilir olmuştur. Son dönemlerde PRP ve PRF, transplante edilen kök hücrelerin özelliklerini geliştirme ve hücreleri çoğaltmada yeni bir matriks olarak uygulanmaktadır (6).

PRF, önceleri klasik PRP'ye trombin, kalsiyum gibi prokoagülan maddeler eklenmesiyle elde edilmiştir. Güncel çalışmalarda ise, kanın alınmasından hemen sonra santrifüj edilmesiyle, plateletlerin ayrılması ve kanın yabancı yüzey ile karşılaştığında kendiliğinden başlayan pıhtılaşma süreci birleştirilmiştir. Bu sayede hiçbir madde eklenmeden PRF üretilebilir (24).

GEREÇ VE YÖNTEM

I. Deneyin Oluşturulması

I.I. Denekler

Çalışmada, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme, Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen ve ağırlıkları 2500-2750 gr arasında olan 10 adet yetişkin Yeni Zelanda Beyazı ırkı erkek ve dişi tavşan kullanıldı. Tavşanlara tekli tavşan gözelerinde, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, 21 derece ve %50 nem çevre koşullarında bakıldı. Tavşanlar standart tavşan yemi ve su verilerek kontrollü bir ortamda izlendi.

I.II. Deney Protokolü

Çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 11.07.2018 tarihli, 2018 – 09 / 01 no'lu kararı uyarınca Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi laboratuvarında gerçekleştirildi.

I.III. Preoperatif hazırlık ve anestezi

Tüm deneklerde anestezi için 4mg/kg Ketamine (Ketalar, Pfizer) ve 20 mg/kg Xylazine %2 (Basilazin, baVET İlaç ve San. Ve Tic. A. Ş.) intramusküler olarak ayrı alanlara uygulandı. Operasyon esnasında gerekli olması halinde ilk uygulanan dozun yarısı oranında idame dozu verilerek anestezinin devamı sağlandı. Cerrahi alan Povidone-Iodine ile yıkandıktan sonra steril örtüm gerçekleştirildi.

I.IV. Cerrahi İşlem

Cerrahi işlem, benzer çalışmalardaki gibi, tavşan lateral kantus posteriorundan dış kulak yoluna çizilen horizontal bir çizgi üzerinden yapılan yaklaşık 2 cm'lik insizyonla gerçekleştirildi (Şekil 1, 2). Yumuşak doku

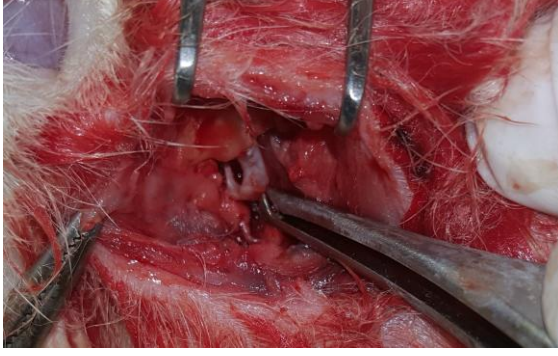
diseksiyonunun ardından süperior eklem boşluğuna ulaşılarak disk retrakte edildi. 3 mm'lik "punch" biyopsi aletiyle disk lateralinde standart bir defekt oluşturularak eklem dejenerasyon modeli oluşturuldu (şekil 3). Mazzetti ve ark. alışmasındaki gibi deneklerin ense - sırt bileşke bölgesinde yapılan yaklaşık 2 cm'lik insizyonla yağ dokusuna ulaşıldı (26). 1x1 cm'lik yağ greftleri elde edildi. Aurikuler venden cam tüpe alınan 10 ml kan ile uygun santrifüj yöntemi kullanılarak trombositten zengin fibrin materyal elde üretildi (şekil 4).



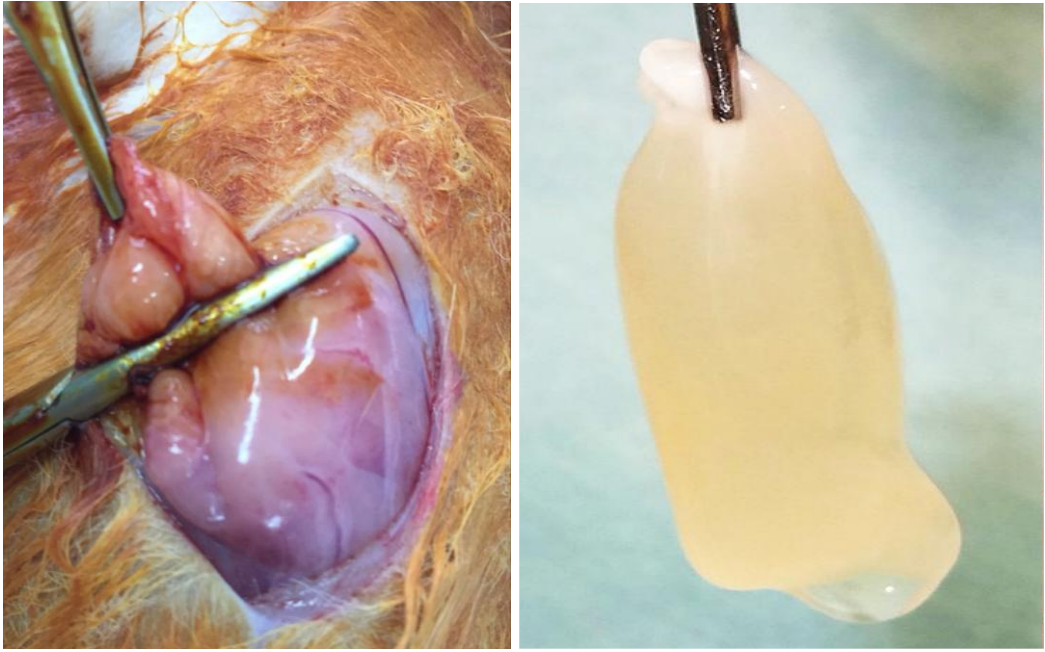
şekil 1: Lateral kantustan dış kulak yoluna doğru yapılan insizyon



şekil 2: Diskin ortaya çıkarılıp, hasar verilmesi



Şekil 3: Diskte meydana gelen hasar



Şekil 4: Ense bölgesinden alınan yağ grefti ve hazırlanan PRF materyali



Şekil 5: PRF ile karıştırılan yağ greftinin hasarlı disk üzerine yerleştirilmesi

II. Deney Grupları

Deney toplam 10 denek üzerinde gerçekleştirildi. 10 deneğin her iki temporomandibular eklem diskinde ve kondil eklem yüzeyinde hasar oluşturuldu. Sağ eklem boşluğuna sırttan elde edilen yağ grefti PRF ile karıştırılarak uygulandı. Sol eklem başka işlem uygulanmadı. Kesiler 4.0 prolon suture ile dikildi.

8 haftalık bekleme sürecinin ardından 10 denek dekapitasyon yöntemi ile sakrifiye edildi. Deneklerden ikisinin eklemde enfeksiyon olduğundan, doku elde edilemedi. 8 denekten elde edilen toplam 16 kondil ışık mikroskopunda incelenmek üzere nötral formalinle fikse edildi.

III. Histopatolojik İnceleme Yöntemleri

9 denekten elde edilen toplam 18 kondil, ışık mikroskopunda incelenmek üzere %10'luk formalin ile fikse edildi. Dekalsifikasyon işlemi için nötral EDTA solüsyonu uygulandı. Dokulardan kalsiyum uzaklaştırıldıktan sonra doku takibi işlemine geçildi.

Tablo 1: Doku Takibi

Sıra	İşlem	Süresi
1	% 50'lik alkol	2 saat
2	% 70'lik alkol	2 saat
3	% 90'lik alkol	2 saat
4	% 96'lik alkol-I	2 saat
5	% 96'lik alkol-II	Gece boyu
6	Ksilen I	1,5 saat
7	Ksilen- II	1,5 saat
8	Parafin-I	1,5 saat
9	Parafin-II	1,5 saat
10	Parafin-III	1 saat
11	Parafine gömme	

8 denekten çıkarılan sağ (deney grubu) ve sol (kontrol grubu) kondil - disk dokularına ait parafin bloklardan 5 µm kalınlığında alınan seri kesitler, 1 gece boyunca 60°C'lik etüvde bekletildi ve ksilen ile deparafinize edildikten sonra boyamalar uygulandı. Genel morfolojik değerlendirme ve kantitatif analiz yapabilmek için kesitler Hematoksilen - Eozin (H&E) ve Safranin O - Fast Green boyama metodları ile boyandı. Hiçbir işlem yapılmayan 1 denekten alınan dokular ise, sağlam kondil - disk dokularını görmek ve diğer gruplar ile karşılaştırma yapmak amacıyla kullanıldı.

Tablo 2: H&E boyaması

Sıra	İşlem	Süresi
1	% 96'lık alkol	3 dk
2	% 90'lık alkol	3 dk
3	% 70'lik alkol	3 dk
4	Çeşme suyu	3 dk
5	Harris'in Hematoksileni	7 dk
6	Çeşme suyu	Suyun rengi şeffaf olana kadar
7	Asit alkol	1 dip
8	Çeşme suyu	3 dk
9	Amonyaklı su	3-4 dips
10	Çeşme suyu	2 dk
11	Eozin	4 dk
12	Çeşme suyu	Suyun rengi şeffaf olana kadar
13	% 70'lik alkol	5 dips
14	% 90'lık alkol	5 dips
15	% 96'lık alkol	5 dips
16	Ksilen-I	20 dk
17	Ksilen-II	20 dk
18	Lamların kapatılması	

Tablo 3: Safranin O - Fast Green boyaması

Sıra	İşlem	Süresi
1	% 96'lık alkol	3 dk
2	% 90'lık alkol	3 dk
3	% 70'lik alkol	3 dk
4	Distile su	3 dk
5	Weigert's Iron Hematoksilen	10 dk
6	Çeşme suyu	Suyun rengi şeffaf olana kadar
7	Asit alkol	1 dip
8	Distile su	1 dk
9	Fast green	10 dk
10	%1 asetik asit	5-10 sn
11	Safranin O	7 dk
12	% 70'lik alkol	5 dips
13	% 90'lık alkol	5 dips
14	% 96'lık alkol	5 dips
15	Ksilen-I	2 dk
16	Ksilen-II	2 dk
17	Lamların kapatılması	

Skorlama, Laverty ve ark.'nın (27) tavşan osteoartritinin değerlendirilmesi ile ilgili yaptığı çalışmadaki gibi; Safranin O - Fast Green boyanma kaybı, yapı, kondrosit yoğunluğu ve kondrositlerde kümelenme parametreleri göz önüne alınarak yapıldı.

Safranin O - Fast Green boyanma kaybı skorlaması

0 = eklem kıkırdağı boyunca üniform boyanma

1 = kondil boyunun % 50'sinden azında, hiyalin kıkırdak yüzeyinde boyanma kaybı

2 = kondil boyunun % 50'si ve fazlasında, hiyalin kıkırdak yüzeyinde boyanma kaybı

3 = kondil boyunun % 50'sinden azında, hiyalin kıkırdağın üst 2/3'ünde boyanma kaybı

4 = kondil boyunun % 50'si ve fazlasında, hiyalin kıkırdağın üst 2/3'ünde boyanma kaybı

5 = kondil boyunun % 50'sinden azında, tüm hiyalin kıkırdakta boyanma kaybı

6 = kondil boyunun % 50'si ve fazlasında, tüm hiyalin kıkırdakta boyanma kaybı

Yapı skorlaması

0 = normal

1 = yüzey düzensizlikleri

2 = yüzeyin % 50'sinden azında, yarıklar

3 = yüzeyin % 50'si ve fazlasında, yarıklar

4 = yüzeyin % 50'sinden azında, hiyalin kıkırdağın 1/3'ünde aşınma

5 = yüzeyin % 50'si ve fazlasında, hiyalin kıkırdağın 1/3'ünde aşınma

6 = yüzeyin % 50'sinden azında, hiyalin kıkırdağın 2/3'ünde aşınma

7 = yüzeyin % 50'si ve fazlasında, hiyalin kıkırdağın 2/3'ünde aşınma

8 = yüzeyin % 50'sinden azında, hiyalin kıkırdakta tam derin aşınma

9 = yüzeyin % 50'si ve fazlasında, hiyalin kıkırdakta tam derin aşınma

10 = yüzeyin %50'sinden azında, subkondral kemiğin kalsifiye kıkırdağında ve hiyalin kıkırdakta tam derin aşınma

11 = yüzeyin %50'si ve fazlasında, subkondral kemiğin kalsifiye kıkırdağında ve hiyalin kıkırdakta tam derin aşınma

Kondrosit yoğunluğu skorlaması

- 0** = hücrelerde azalma yok
- 1** = hücrelerde fokal azalma
- 2** = hücrelerde multifokal azalma
- 3** = hücrelerde konfluent multifokal azalma
- 4** = Hücrelerde diffüz azalma

Kondrositlerde kümelenme skorlaması

- 0** = normal
- 1** = kümelenme < 4
- 2** = $4 \leq$ kümelenme < 8
- 3** = $8 \leq$ kümelenme

Kriterlere ve değerlendirmelere ait preparatlardan Olympus BX50 fotomikroskop ile görüntüler elde edildi.

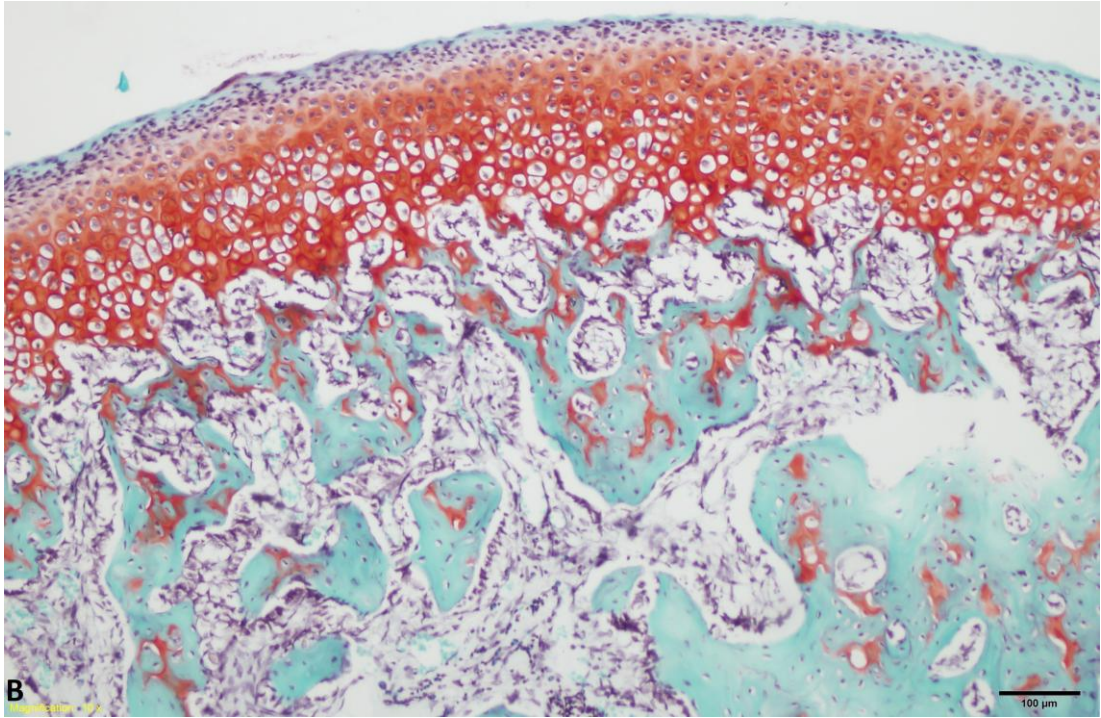
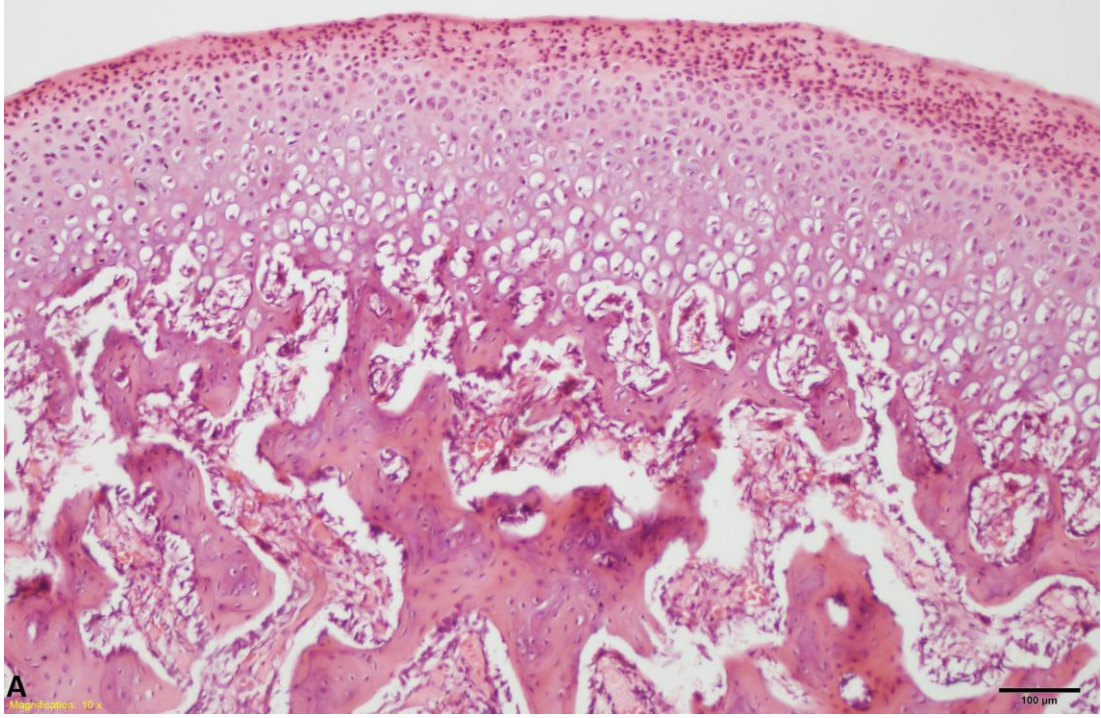
BULGULAR

II. Histopatolojik Bulgular

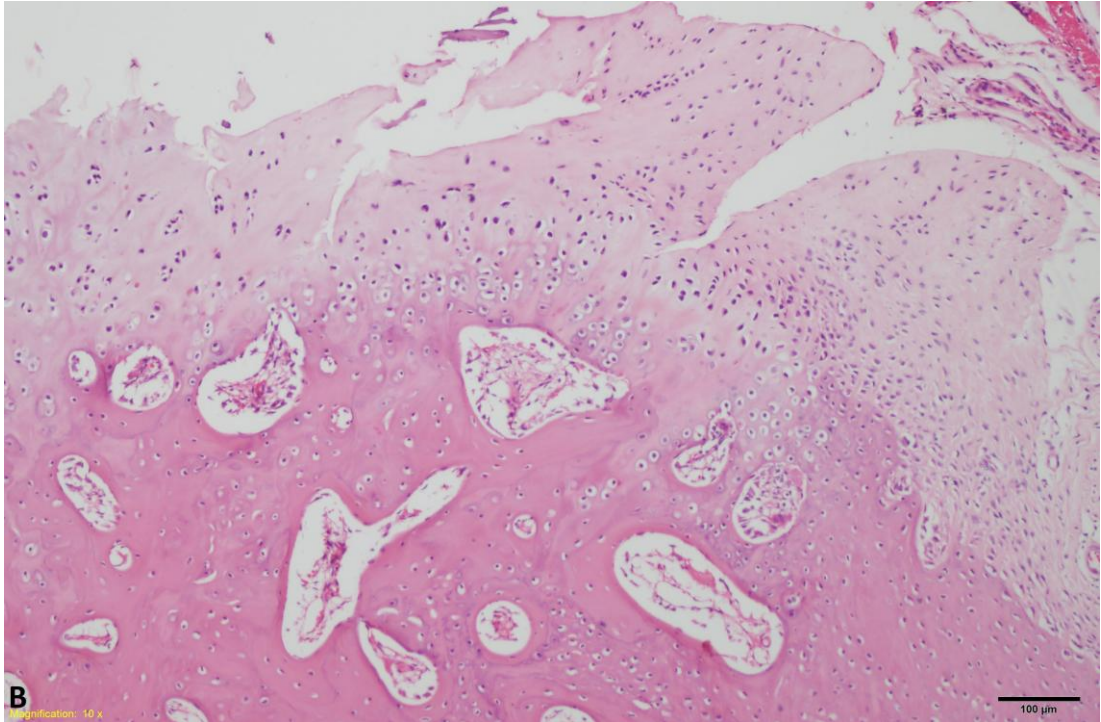
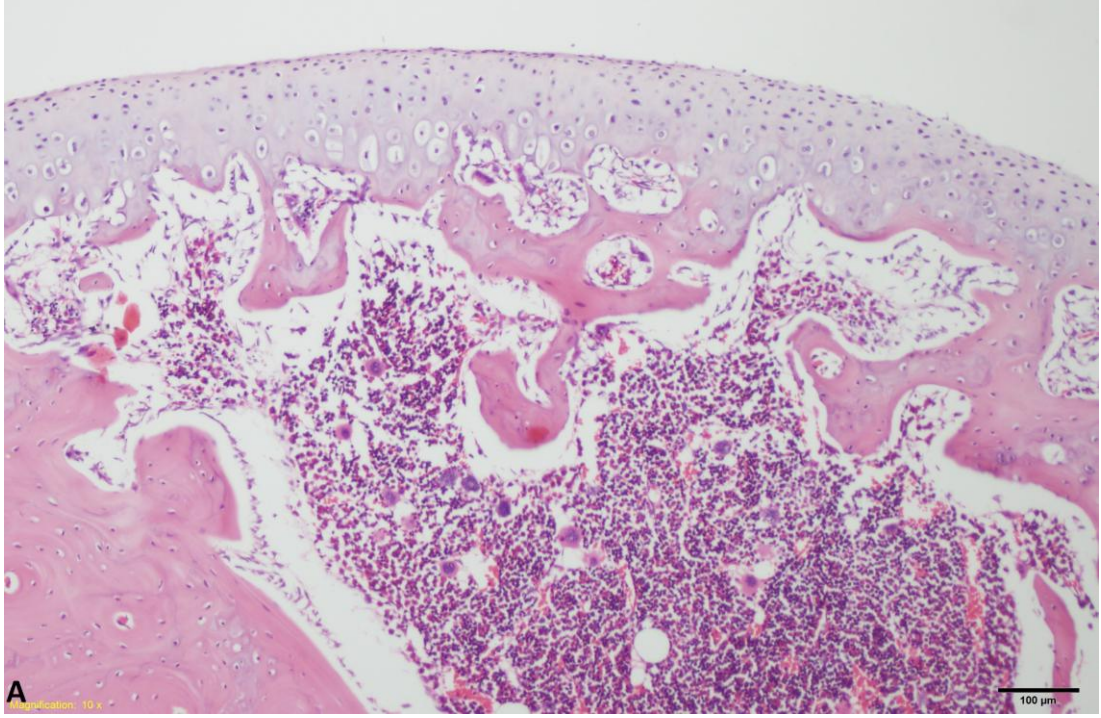
Tablo 4: Histopatolojik skorlama sonuçları

Kondil değerlendirilmesi		Boyanma kaybı	Yapı	Kondrosit yoğunluğu	Kümelenme
Sağlam	sol	0	0	0	0
	sağ	0	0	0	0
1	sol	4	6	1	1
	sağ	4	4	2	2
2	sol	4	7	2	3
	sağ	5	9	4	0
3	sol	6	9	4	2
	sağ	6	10	4	1
4	sol	5	7	3	1
	sağ	3	4	1	3
5	sol	4	7	2	3
	sağ	3	6	2	3
6	sol	4	5	1	1
	sağ	-	11	-	-
7	sol	-	11	-	-
	sağ	-	11	-	-
8	sol	3	1	1	0
	sağ	3	6	3	1

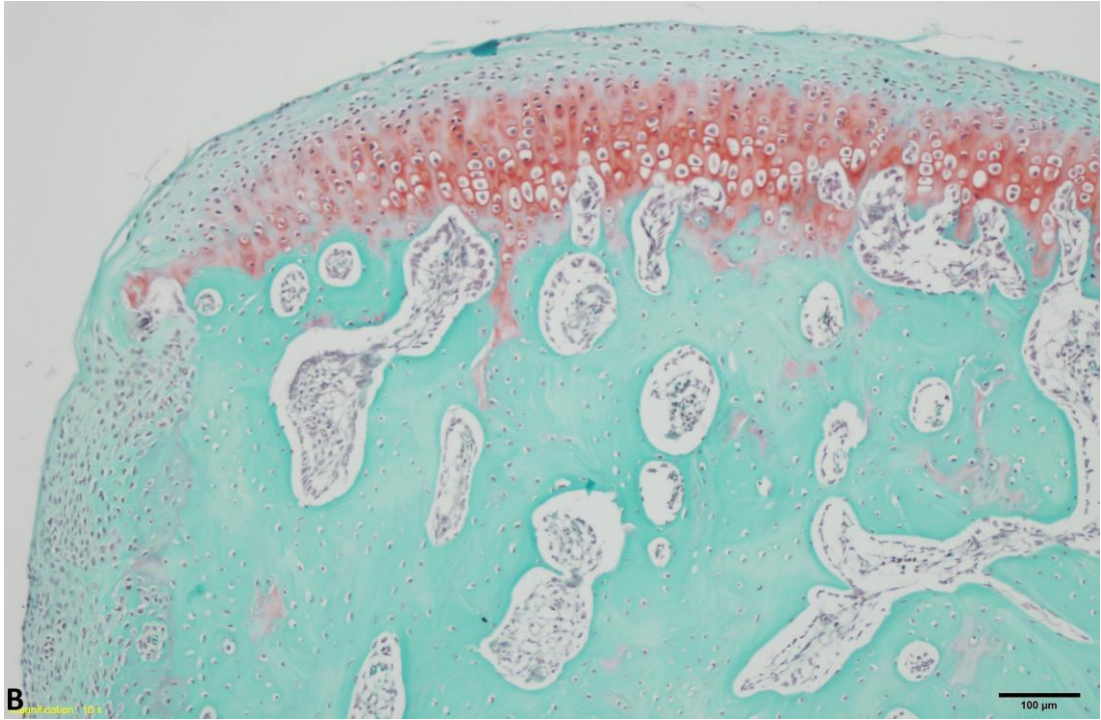
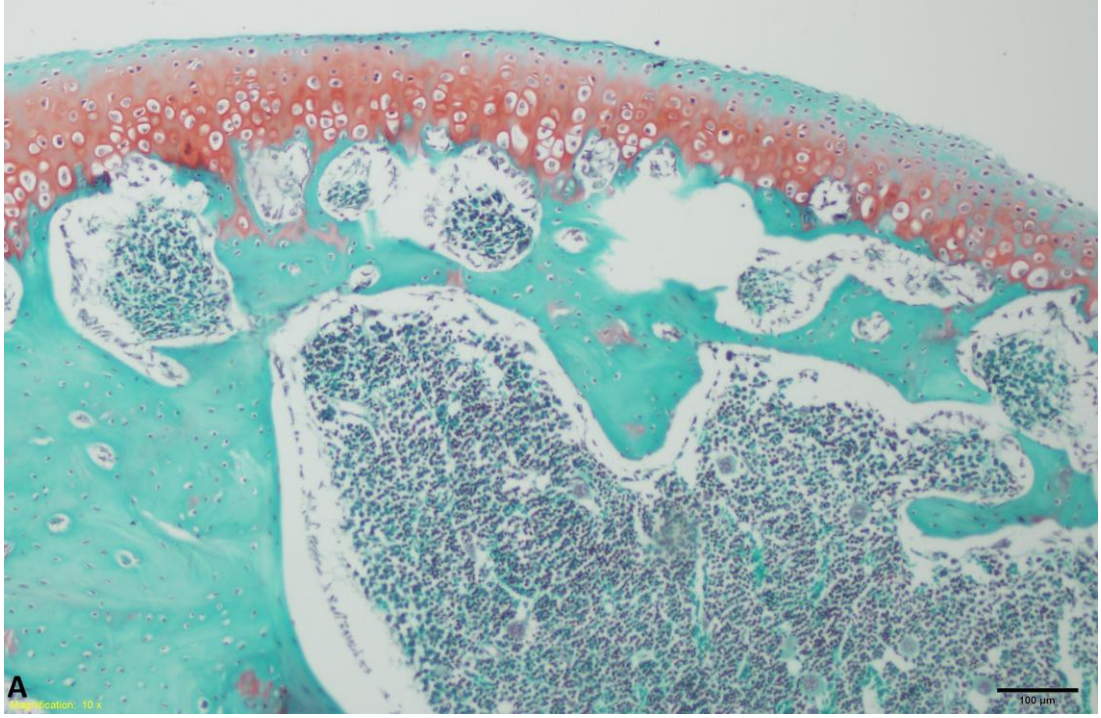
Hematoksilen - Eozin boyamalarında kondilin histolojik yapısı, kondrosit yoğunluğu ve kondrosit kümelenmeleri incelendi. Safranin O - Fast Green boyamalarında ise ilave olarak özellikle kırıldak doku matriks komponentlerinden olan kollajen lifler ve matriks proteoglikanları değerlendirildi.



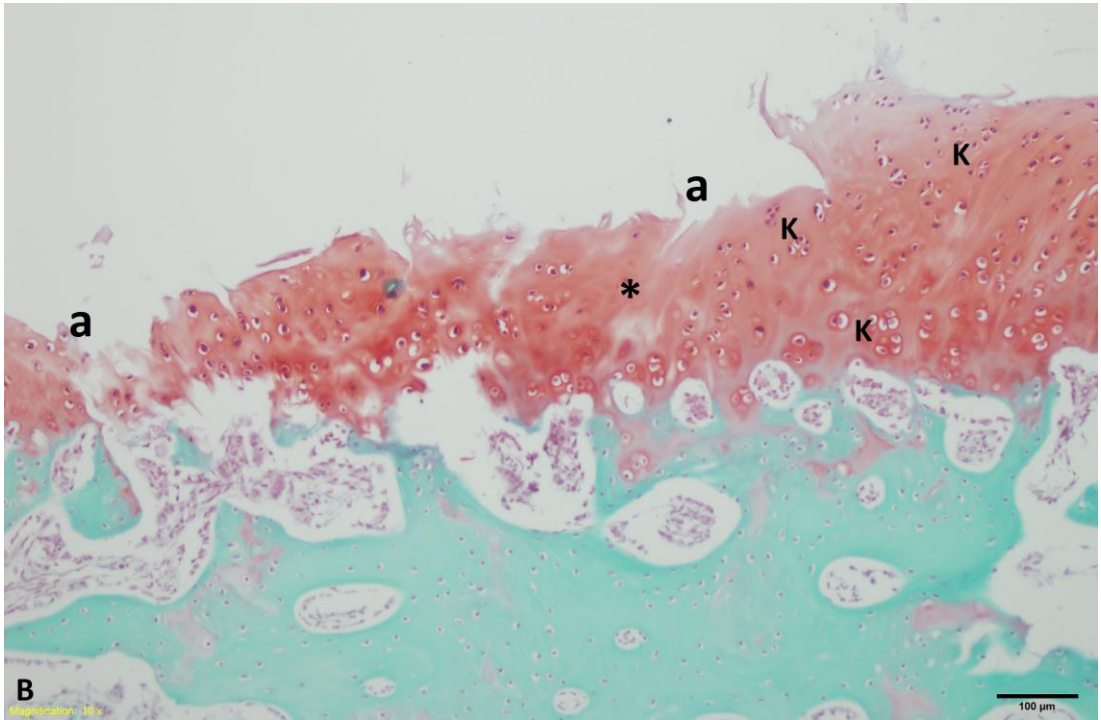
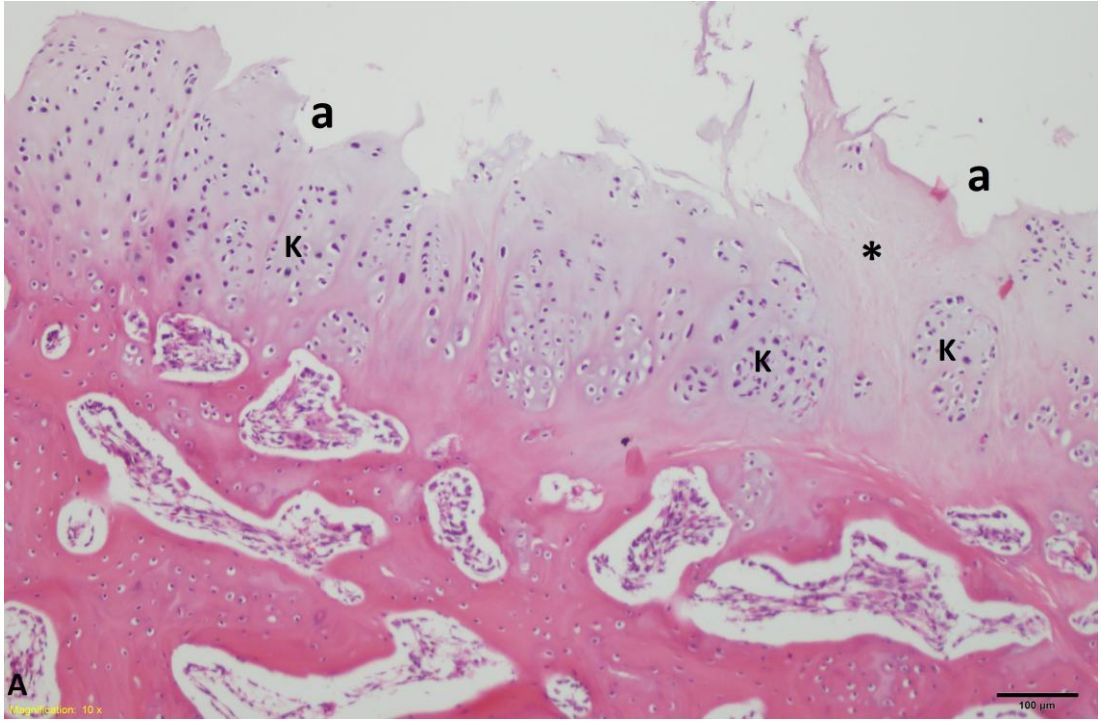
Şekil-1H: Sağlam kondil. **A:** H&E, **B:** Safranin O - Fast Green, x10.



Şekil-2H: A: deney grubu B: kontrol grubu. H&E, x10.

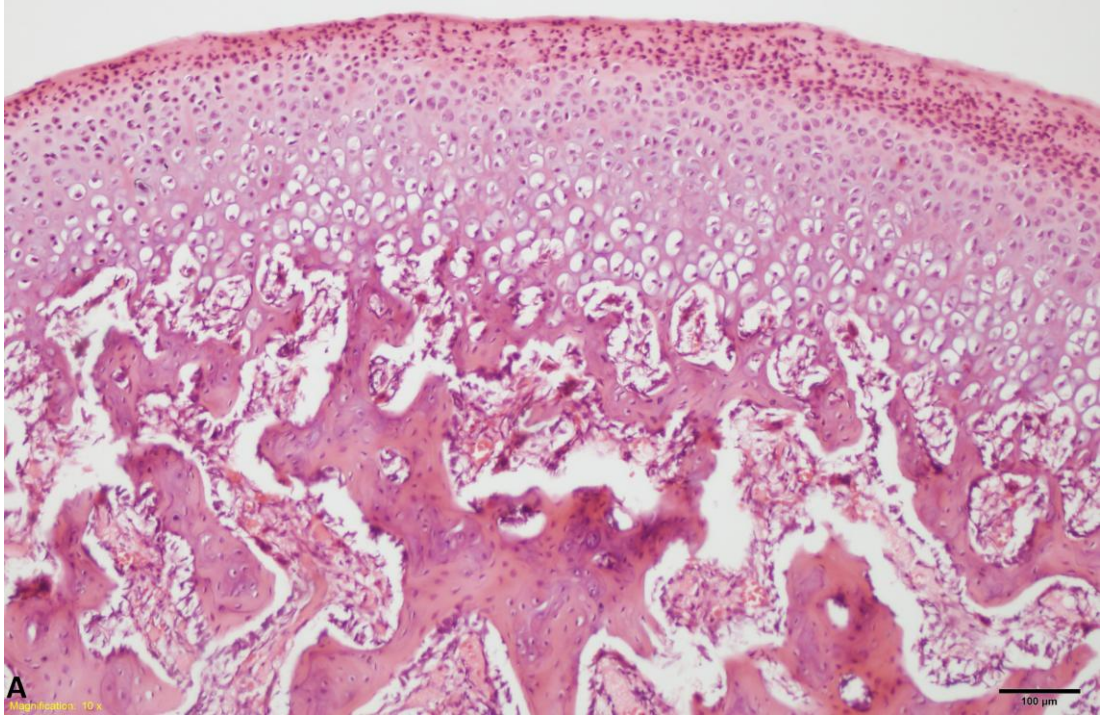


Şekil-3H: A: deney grubu B: kontrol grubu. Safranin O - Fast Green, x10.

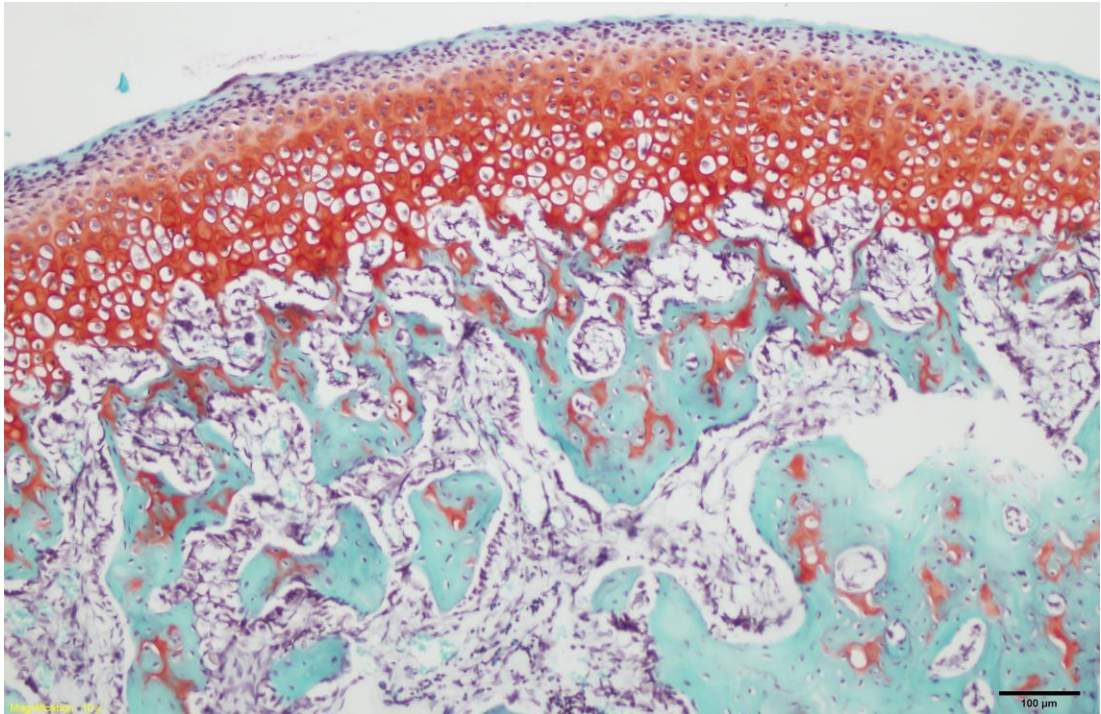


Şekil-4H: K: Kümelenme, a: aşınma, *: kondrosit yoğunluğunda azalmanın tipik görünümleri

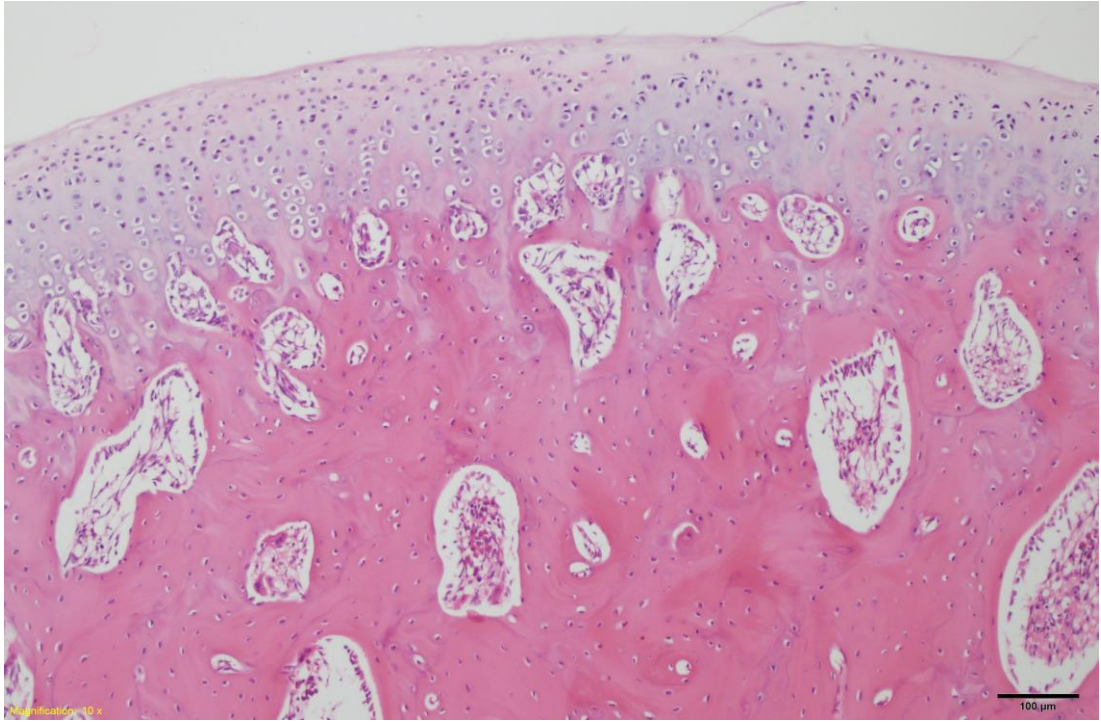
A: H&E, B: Safranin O - Fast Green, x10.



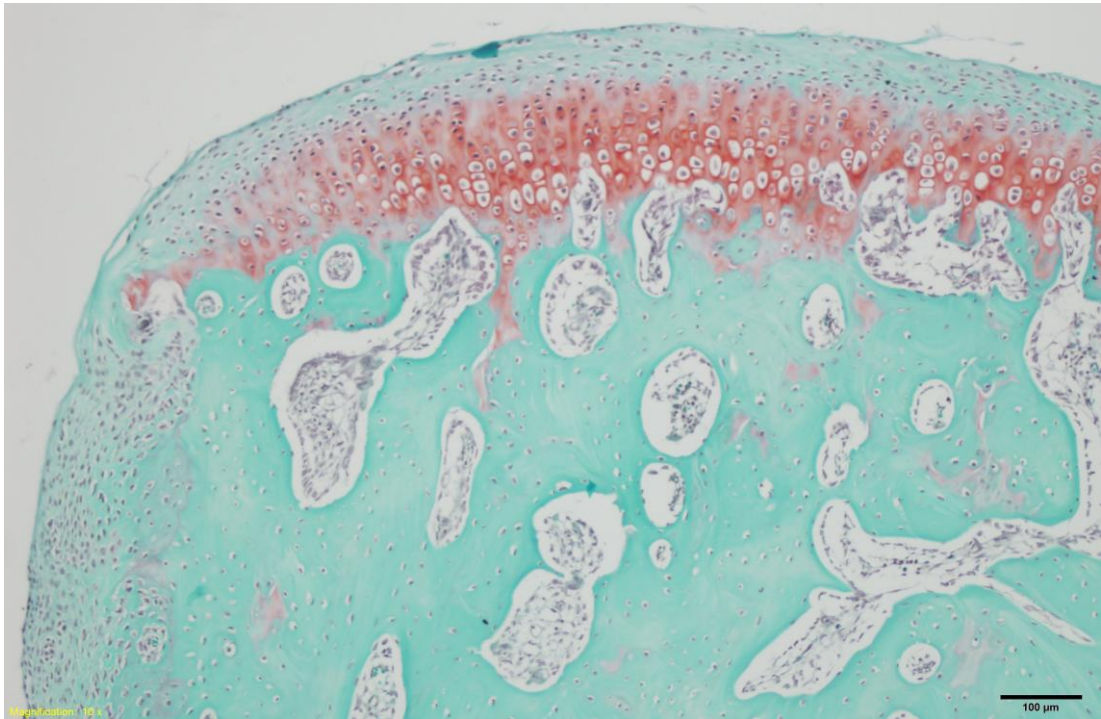
Şekil-5H: Kondrosit yoğunluğu: 0 skor örneği, H&E, x10.



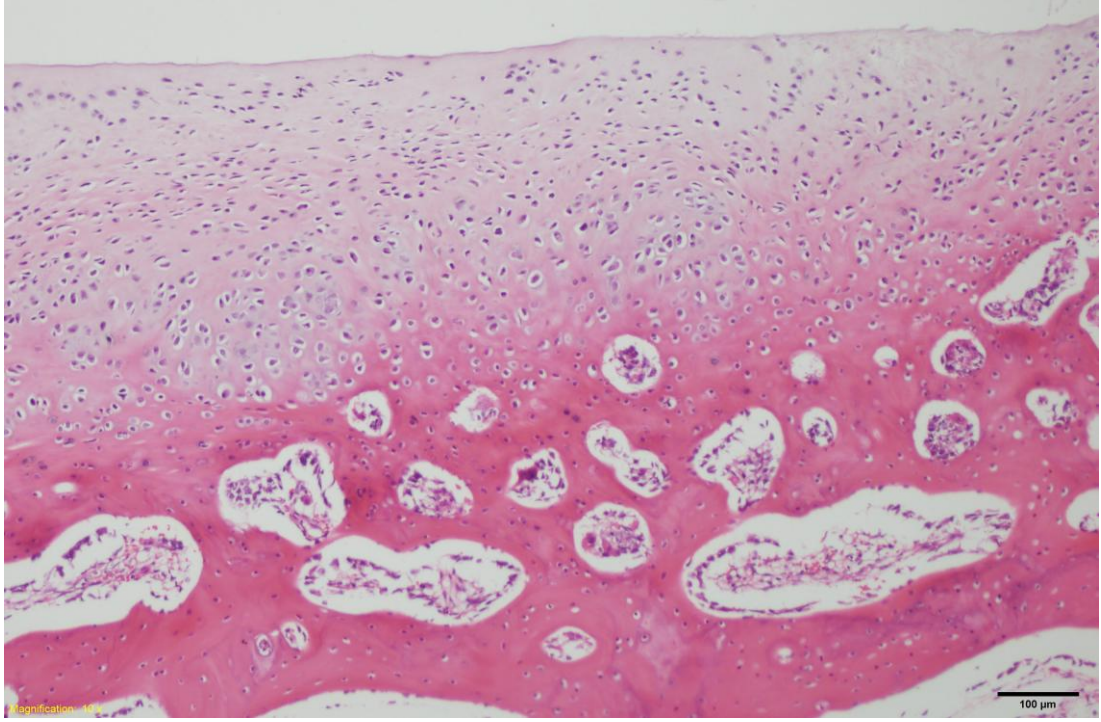
Şekil-6H: Kondrosit yoğunluğu: 0 skor örneği , Safranin O - Fast Green, x10.



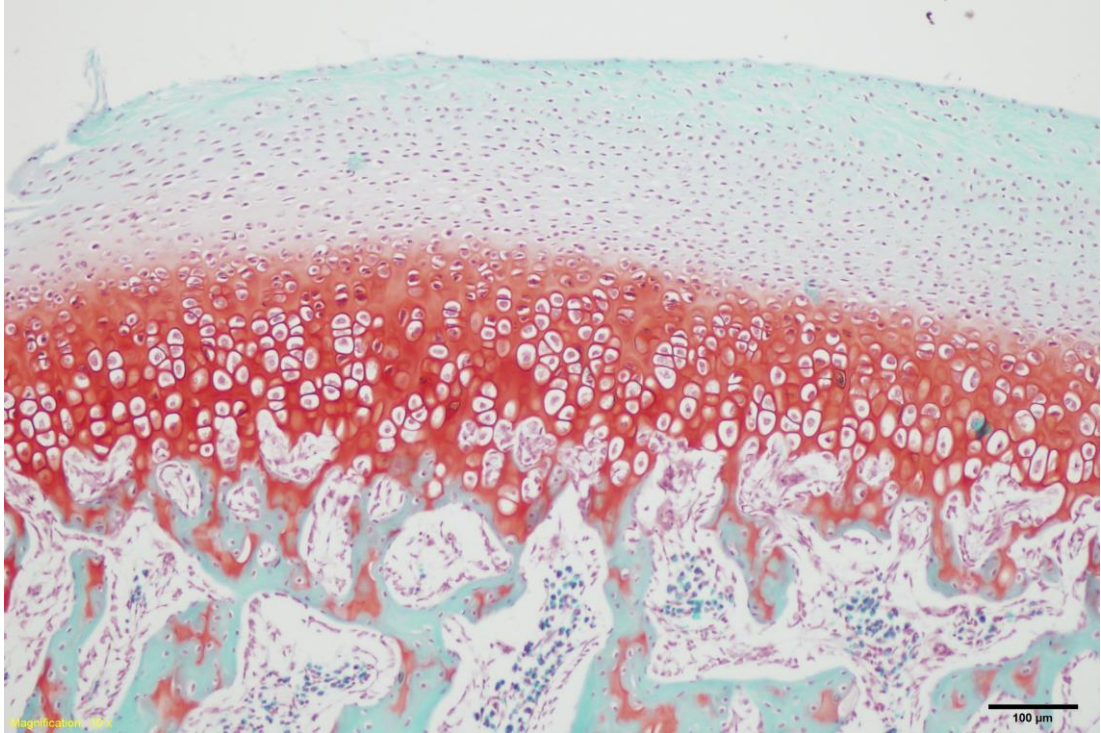
Şekil-7H: Kondrosit yoğunluğu: 1 skor örneği, H&E, x10.



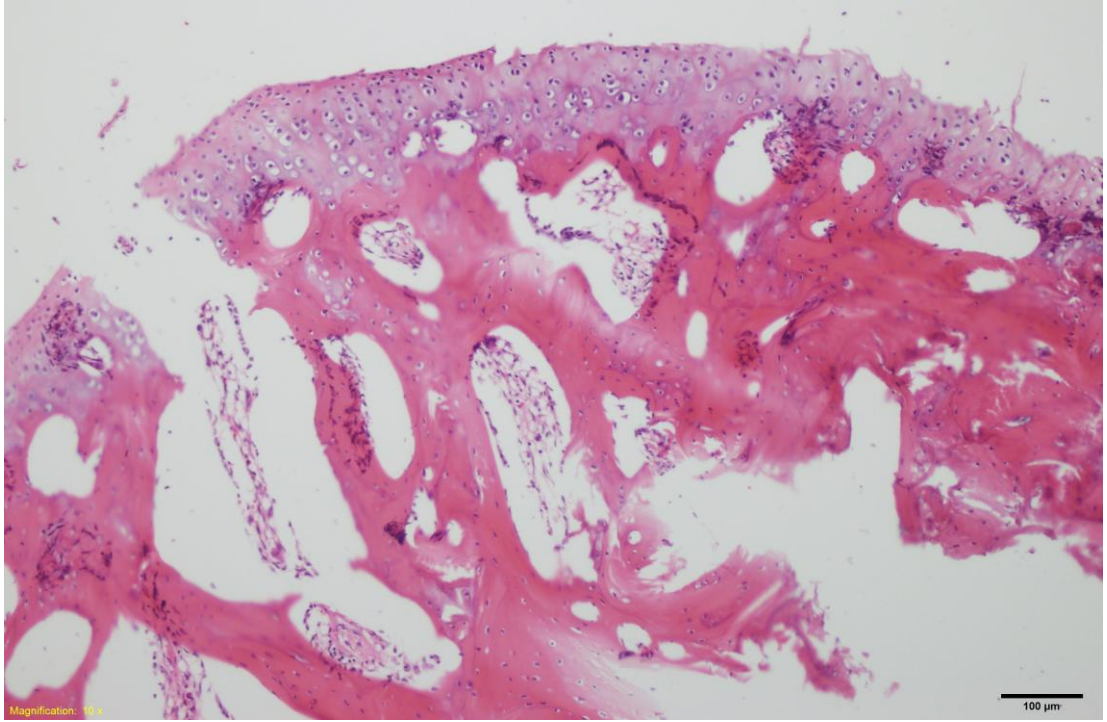
Şekil-8H: Kondrosit yoğunluğu: 1 skor örneği, Safranin O - Fast Green, x10.



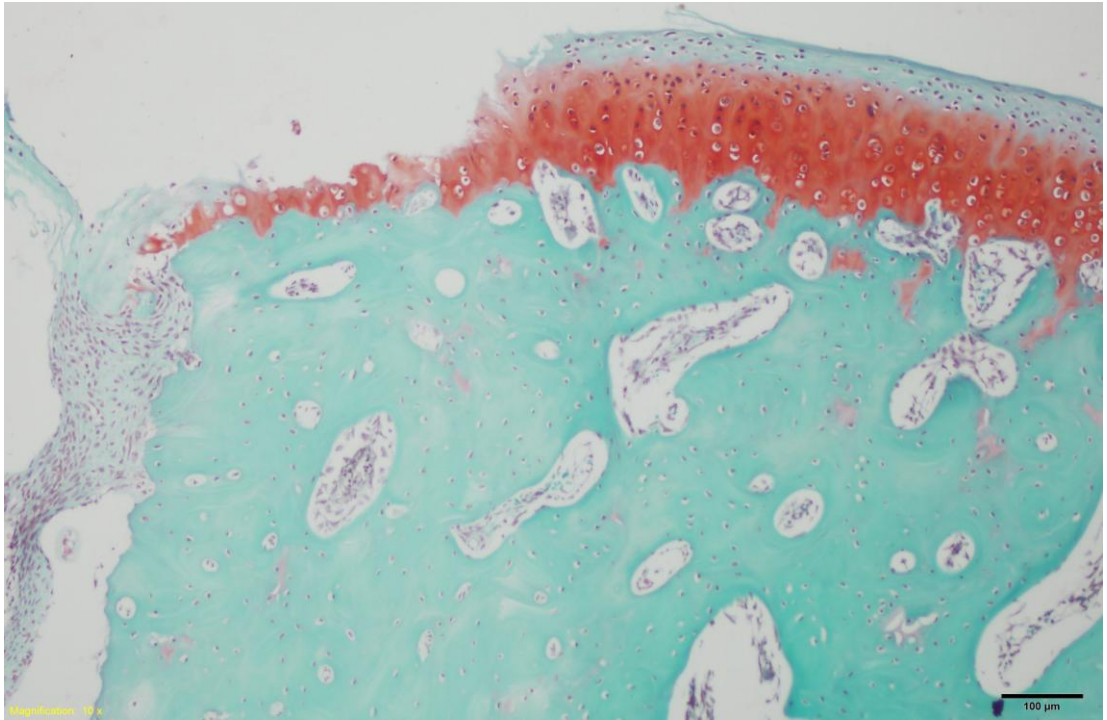
Şekil-9H: Kondrosit yoğunluğu: 2 skor örneği ,H&E, x10.



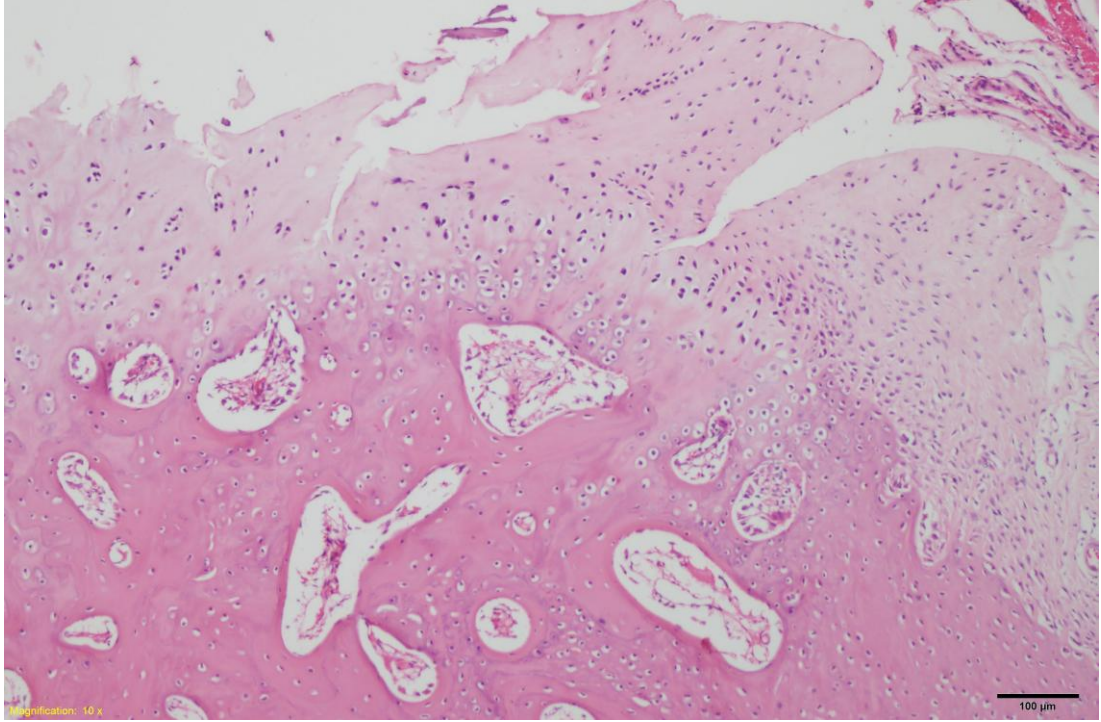
Şekil-10H: Kondrosit yoğunluğu: 2 skor örneği, Safranin O - Fast Green, x10.



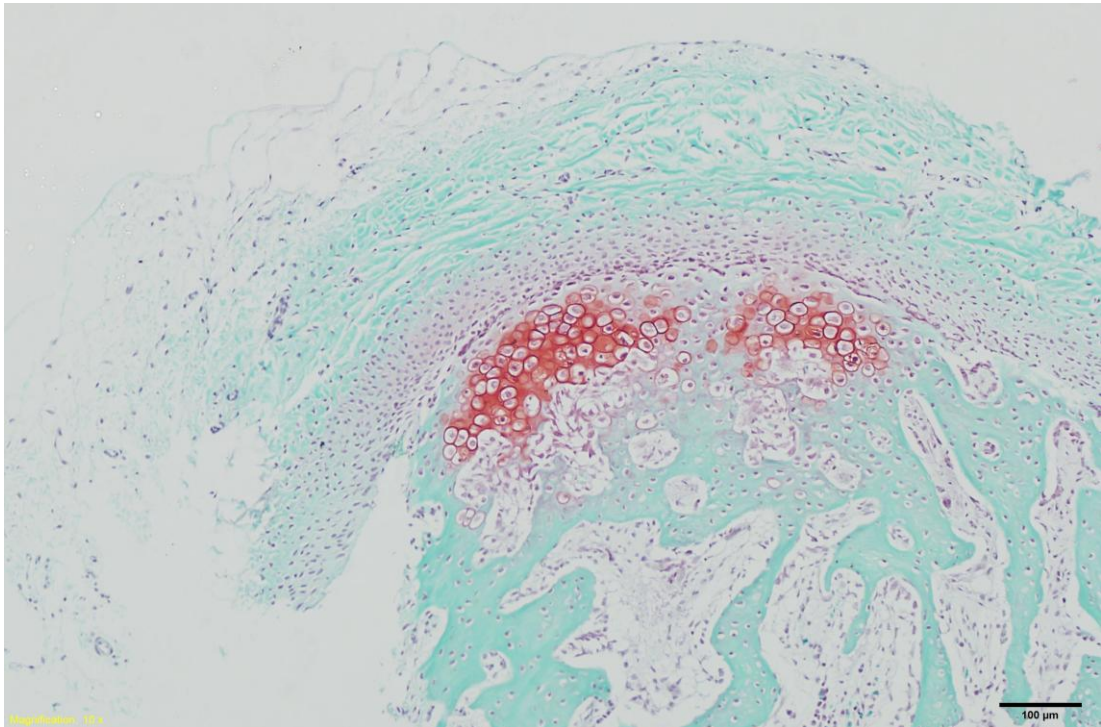
Şekil-11H: Kondrosit yoğunluğu: 3 skor örneği, H&E, x10.



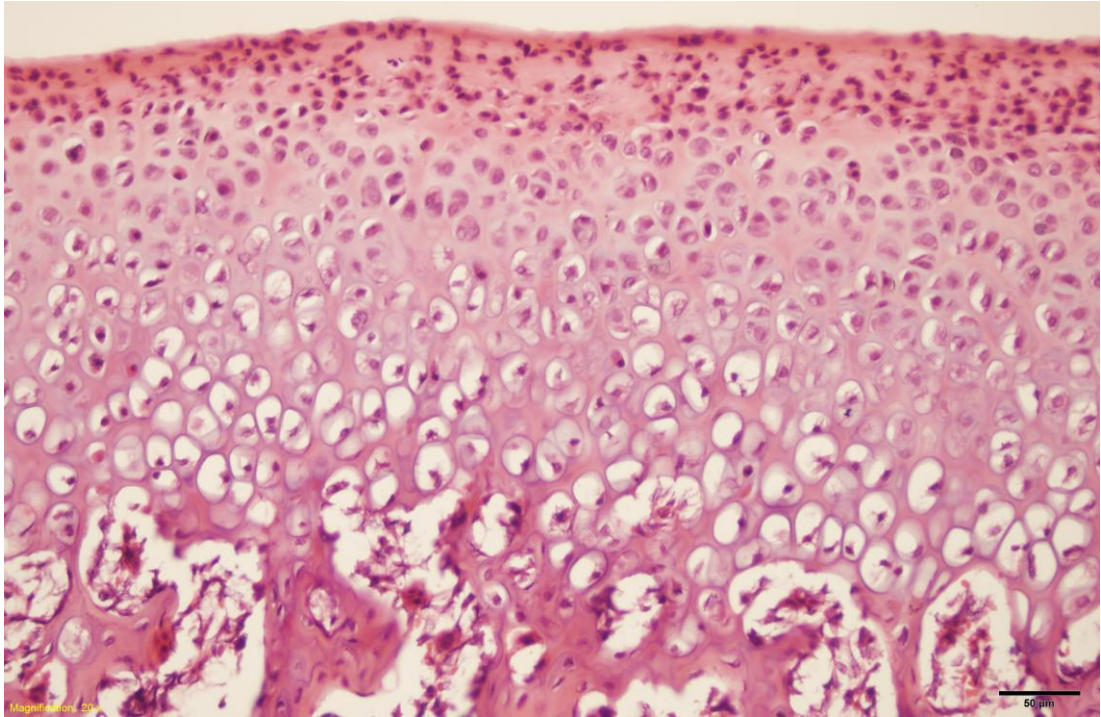
Şekil-12H: Kondrosit yoğunluğu: 3 skor örneği, Safranin O - Fast Green, x10.



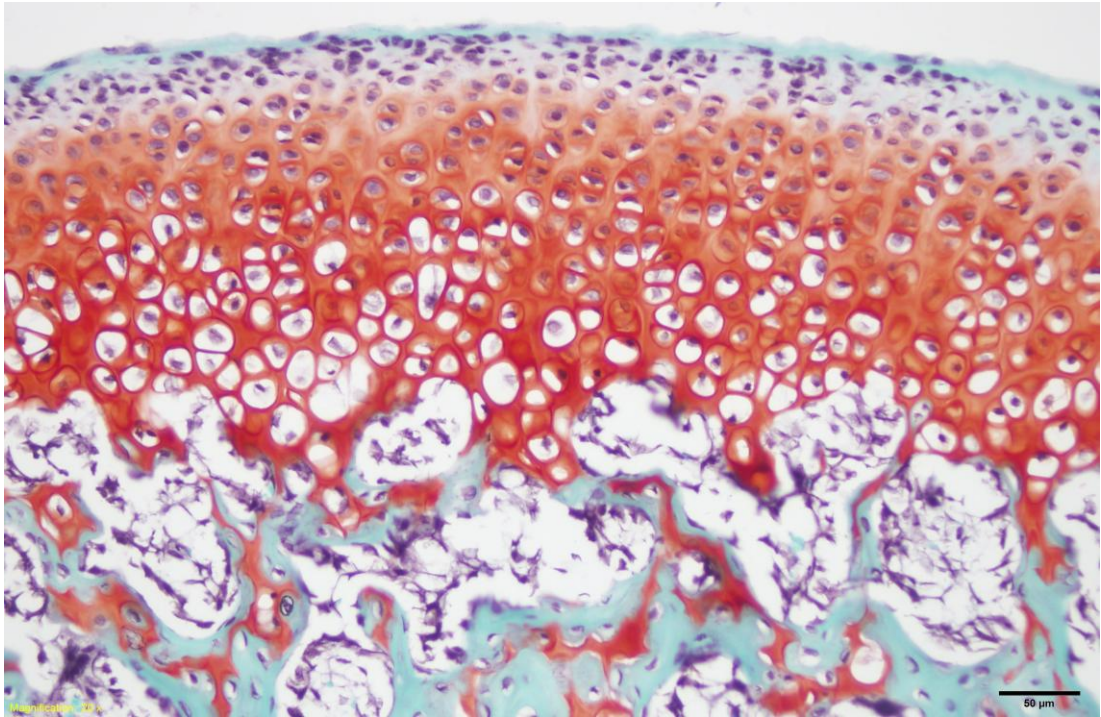
Şekil-13H: Kondrosit yoğunluğu: 4 skor örneği, H&E, x10.



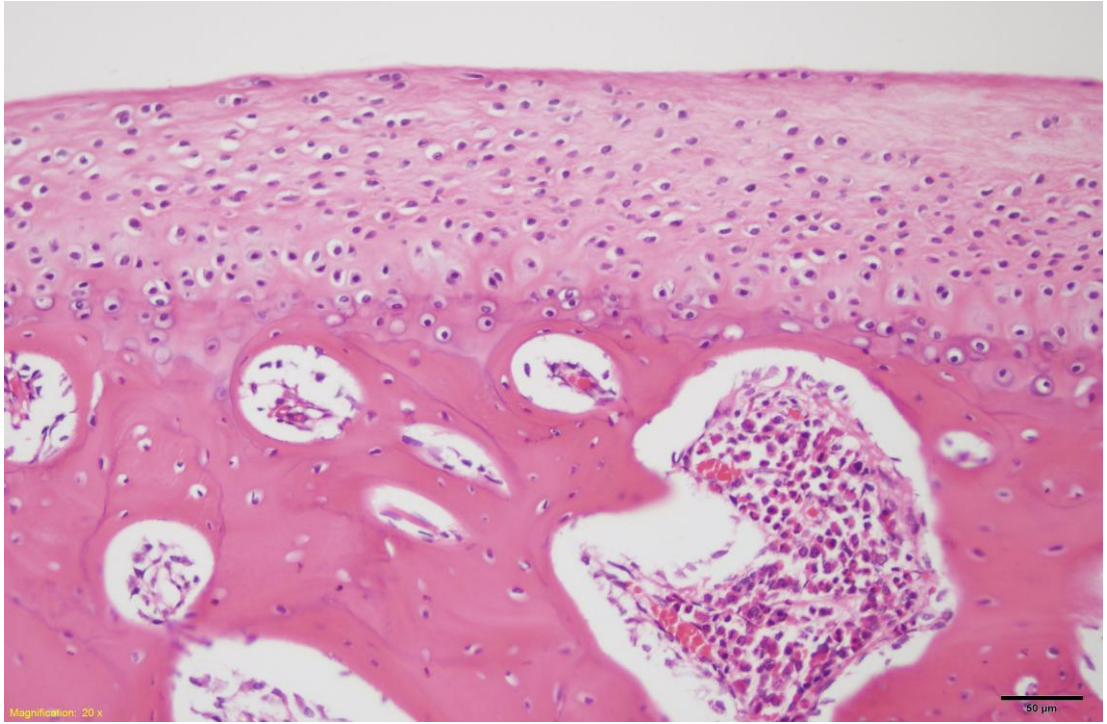
Şekil-14H: Kondrosit yoğunluğu: 4 skor örneği, Safranin O - Fast Green, x10.



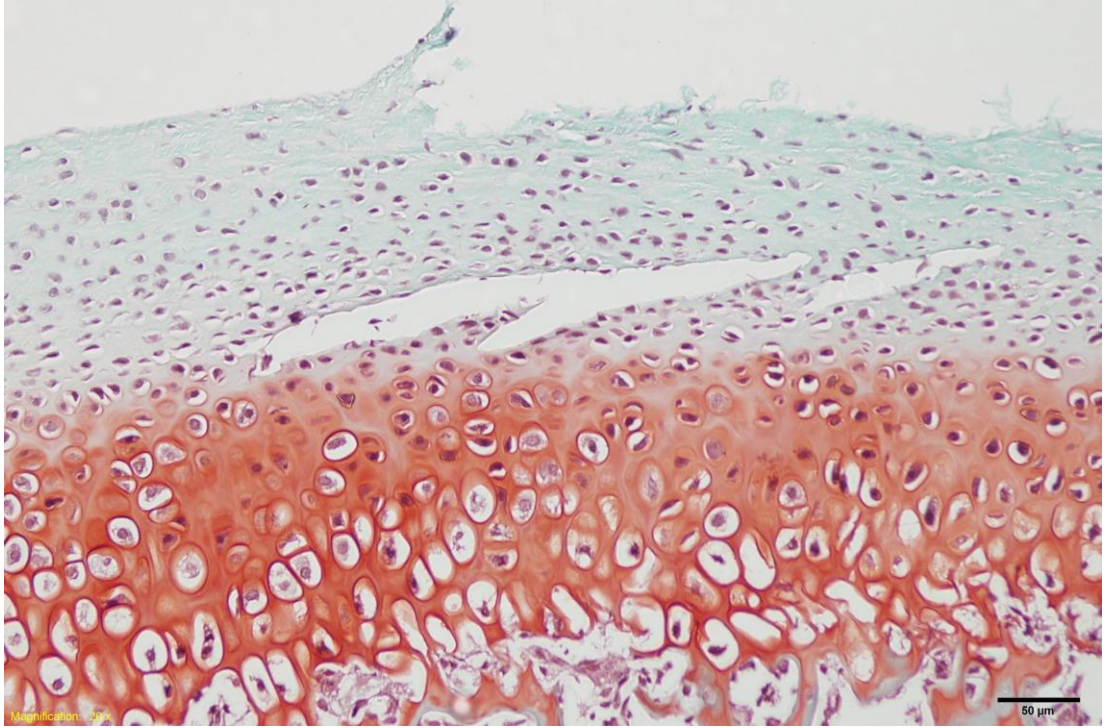
Şekil-15H: Kümelenme: 0 skor örneği, H&E, x20.



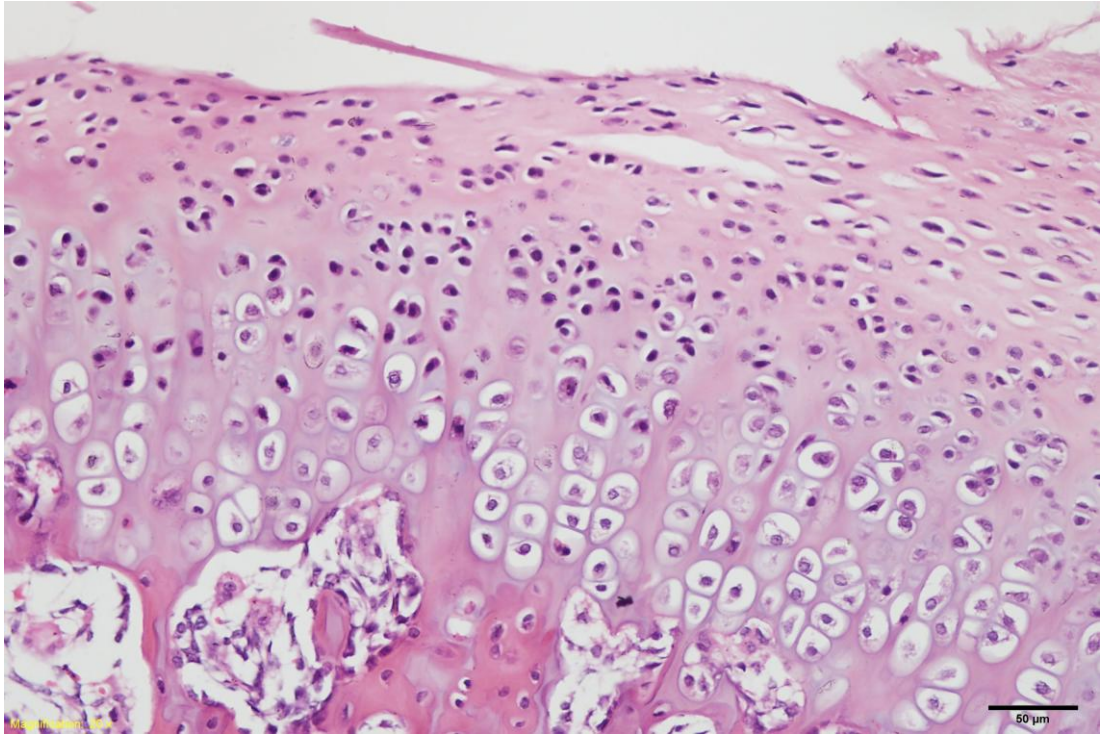
Şekil-16H: Kümelenme: 0 skor örneği, Safranin O - Fast Green, x20.



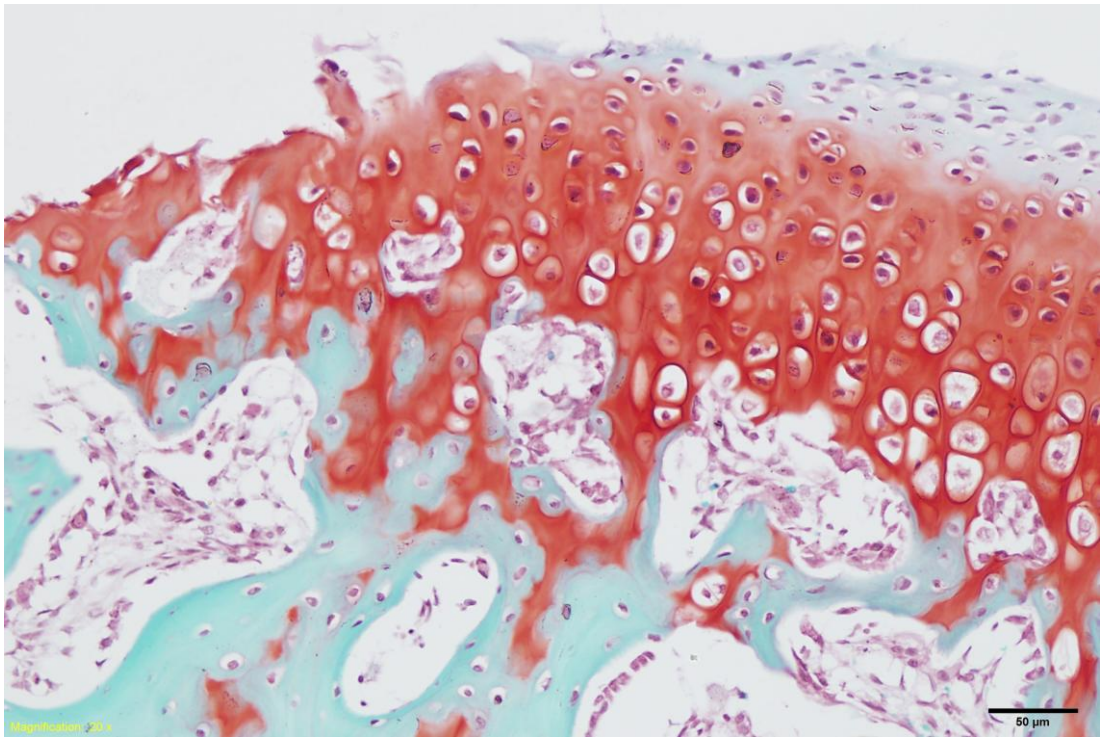
Şekil-17H: Kümelenme: 1 skor örneği, H&E, x20.



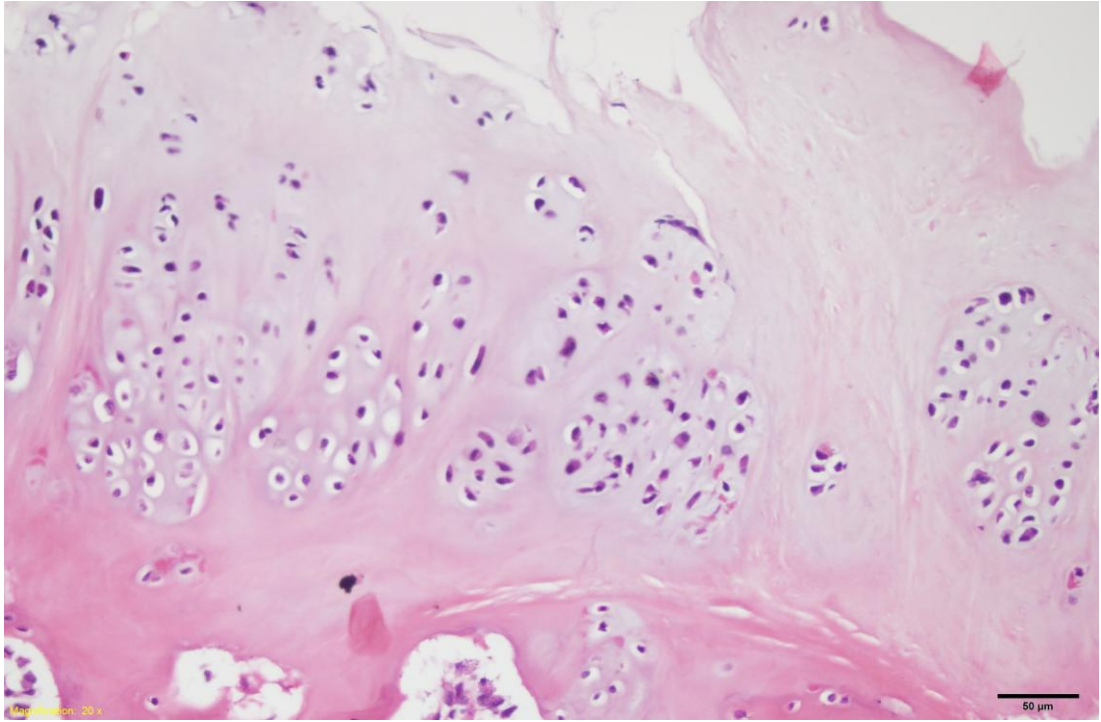
Şekil-18H: Kümelenme: 1 skor örneği, Safranin O - Fast Green, x20.



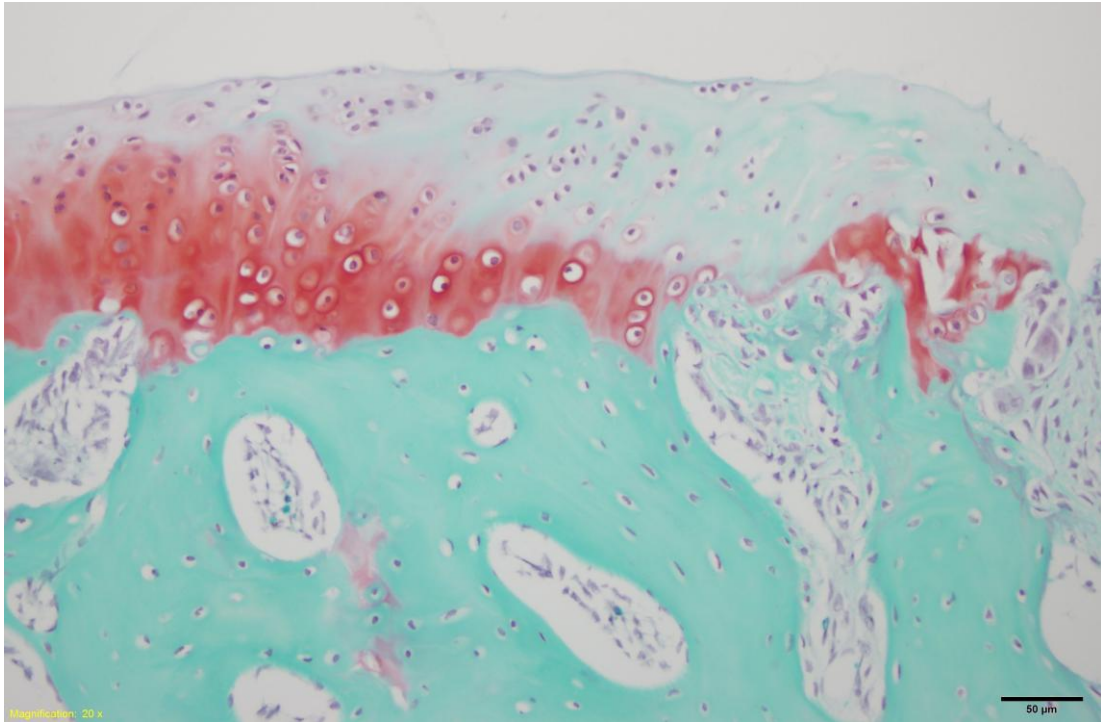
Şekil-19H: Kümelenme: 2 skor örneği, H&E, x20.



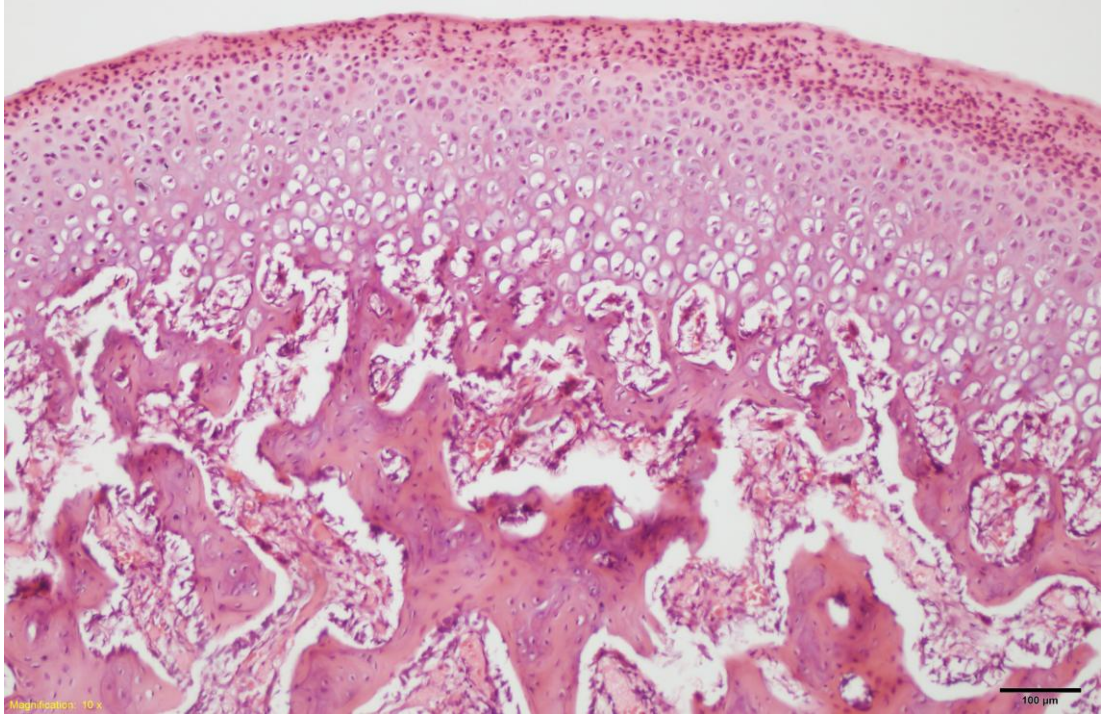
Şekil-20H: Kümelenme: 2 skor örneği, Safranin O - Fast Green, x20.



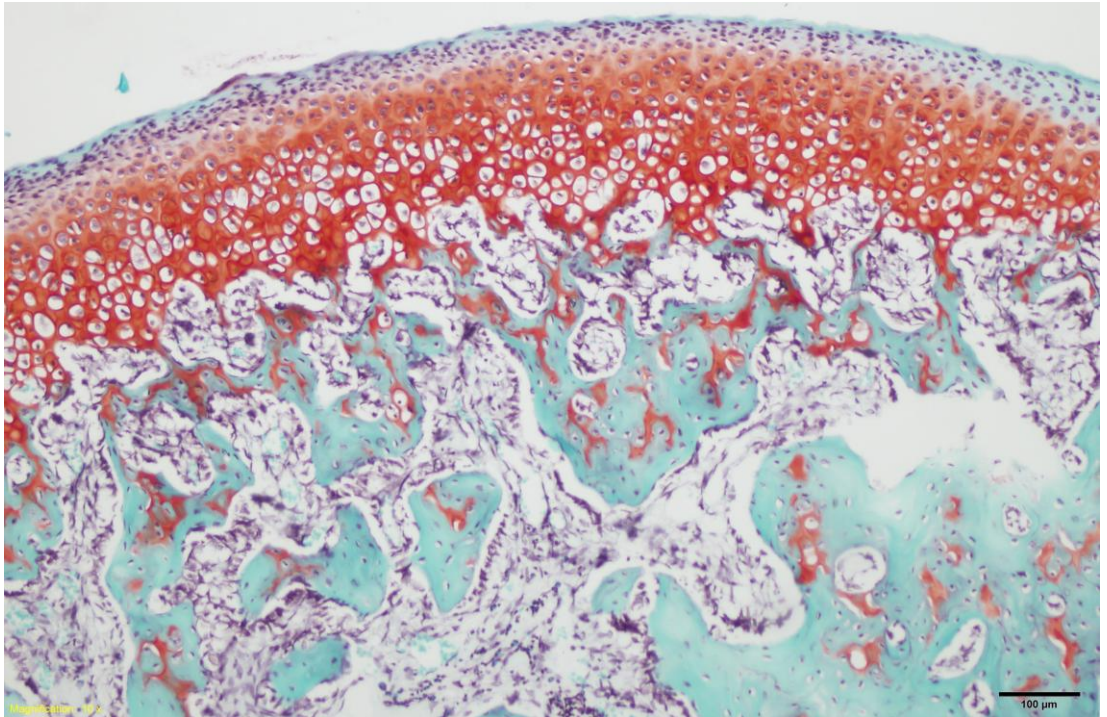
Şekil-21H : Kümelenme: 3 skor örneği, H&E, x20.



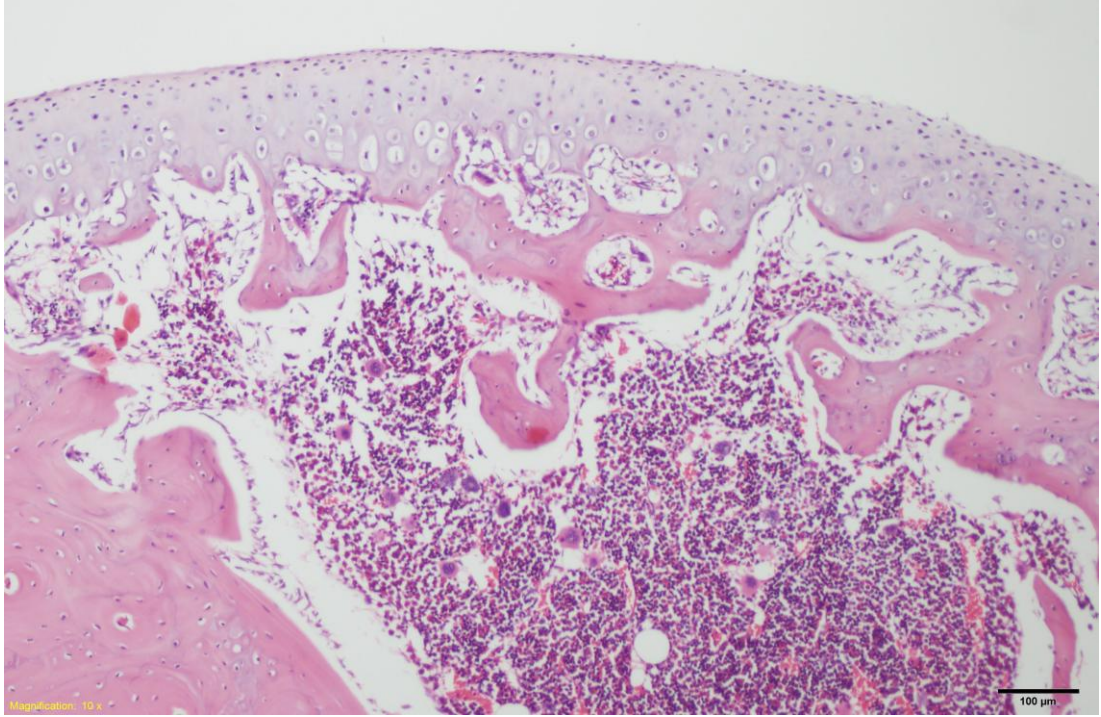
Şekil-22H: Kümelenme: 3 skor örneği, Safranin O - Fast Green, x20.



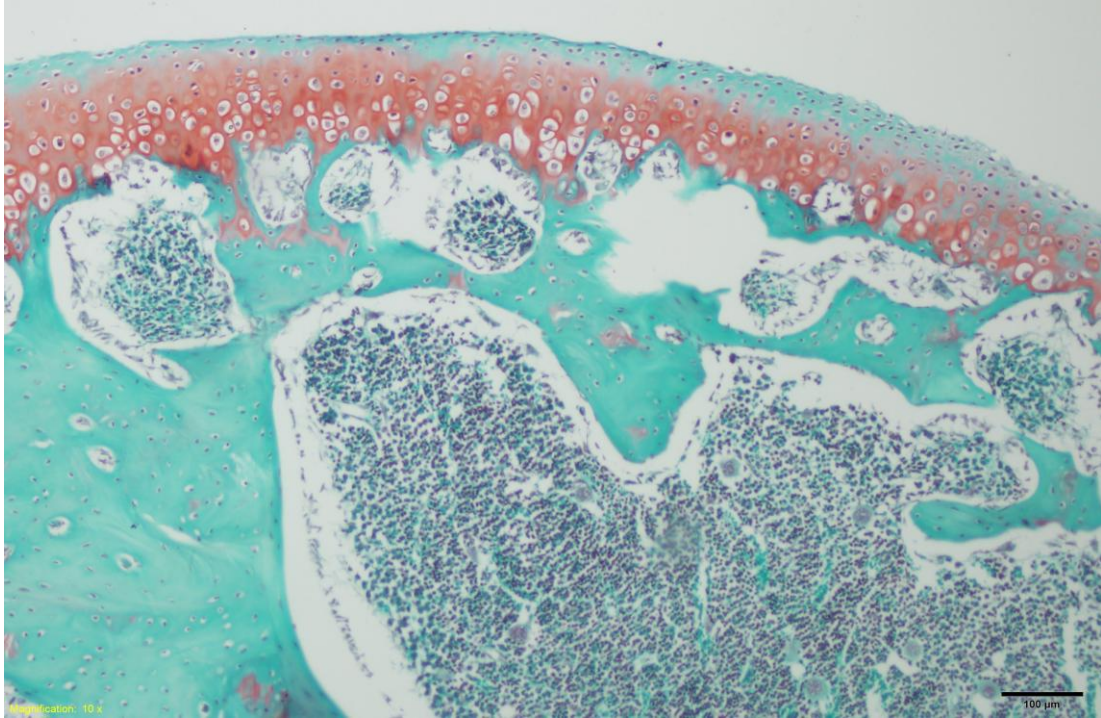
Şekil-23H: Yapı: 0 skor örneği, H&E, x10.



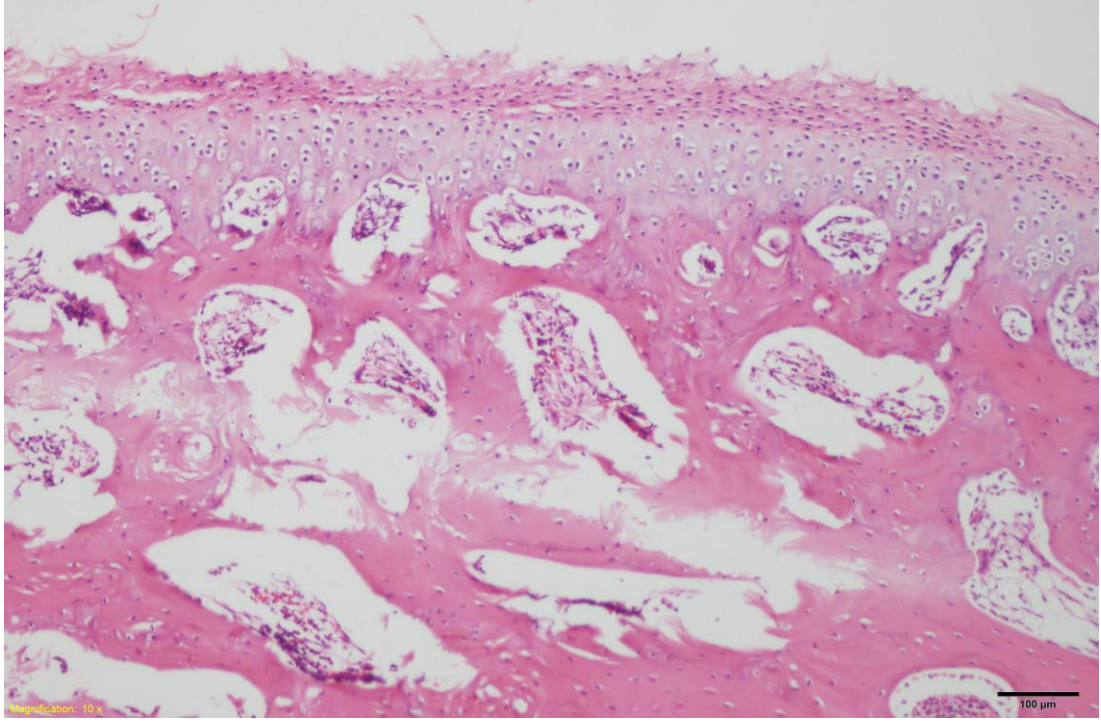
Şekil-24H: Yapı: 0 skor örneği, Safranin O - Fast Green, x10.



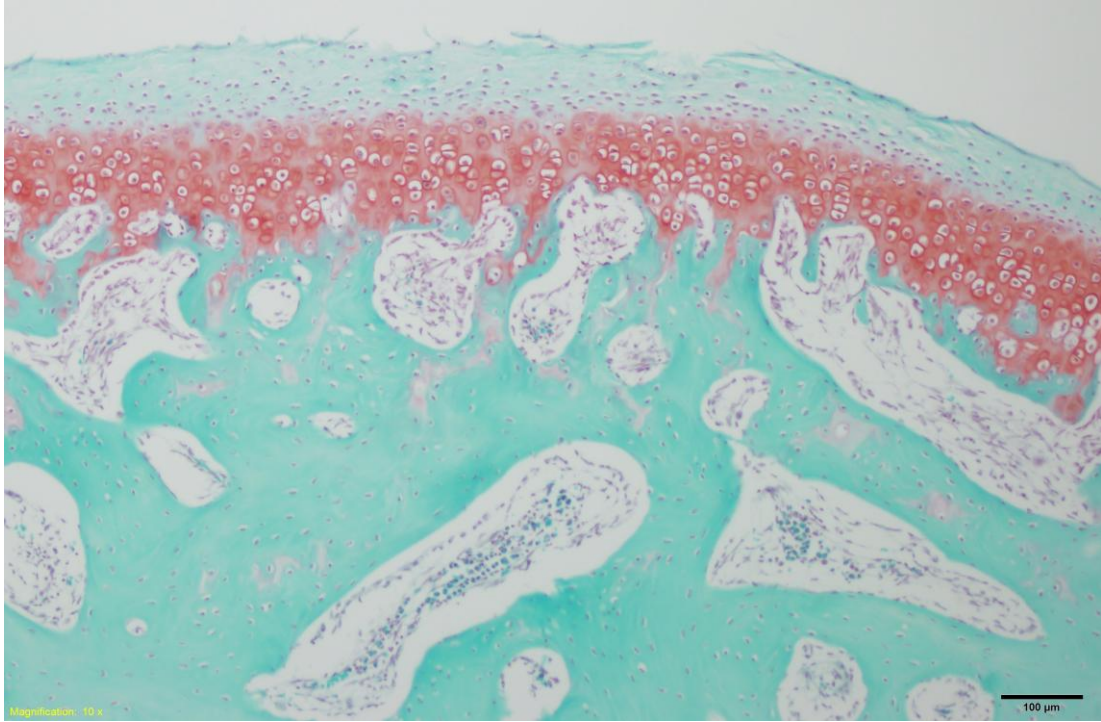
Şekil-25H: Yapı: 1 skor örneği, H&E, x10.



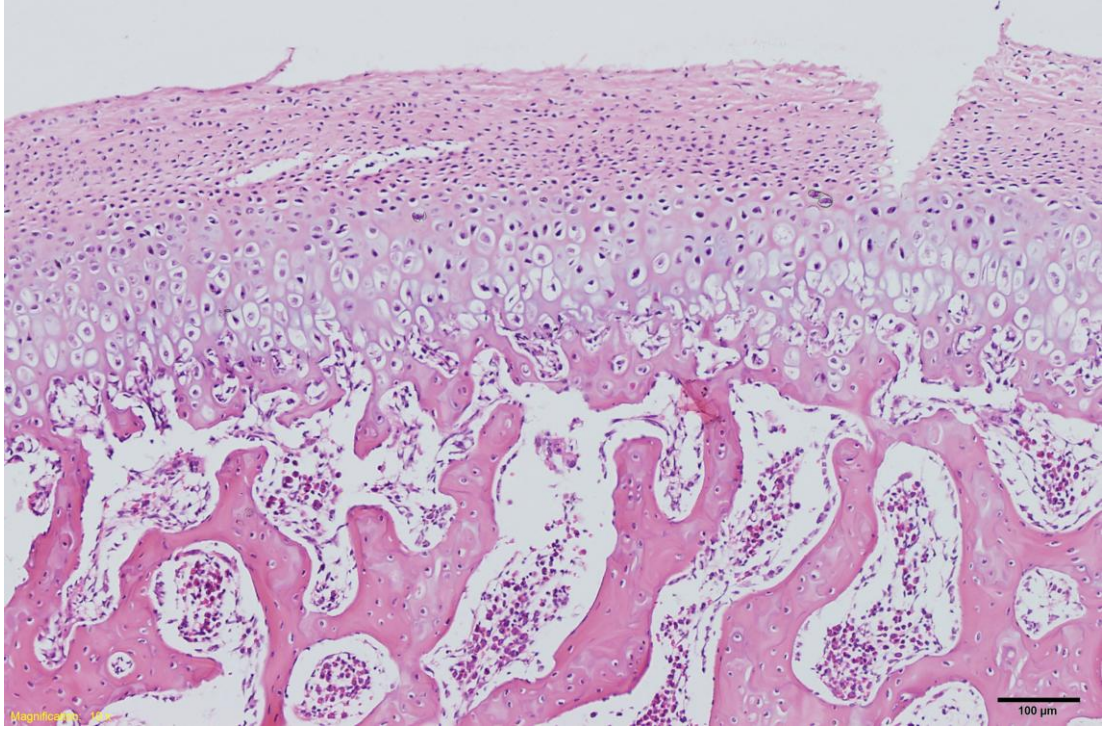
Şekil-26H: Yapı: 1 skor örneği, Safranin O - Fast Green, x10.



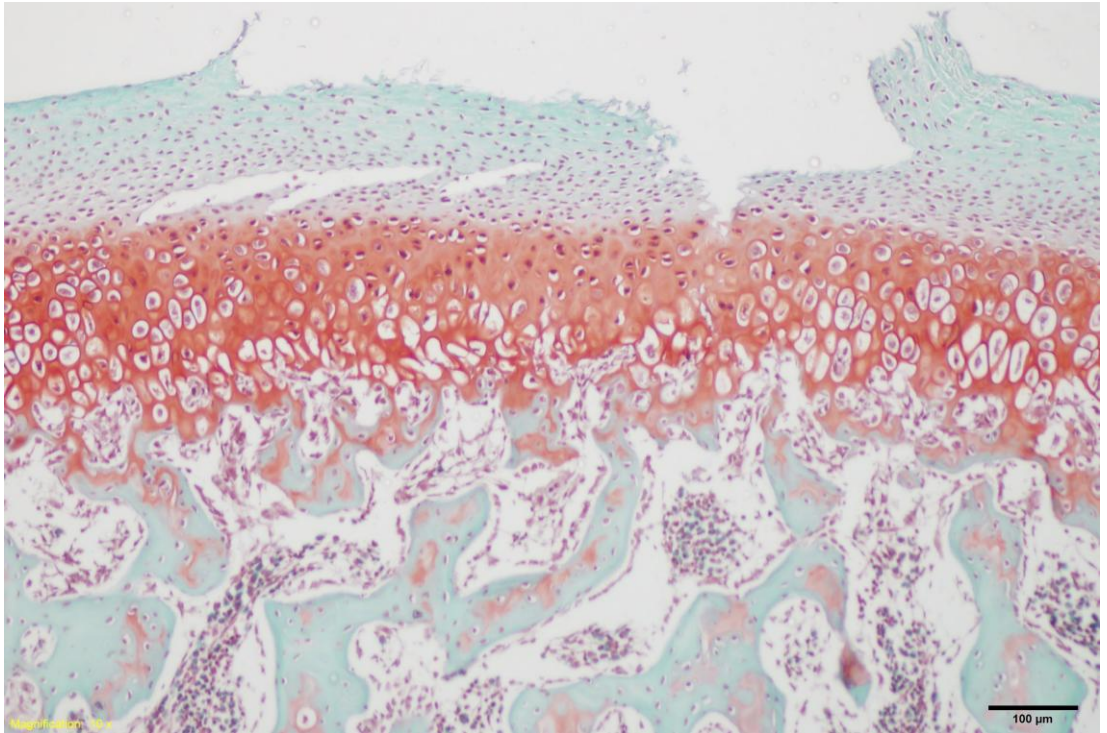
Şekil-27H: Yapı :4 skor örneği, H&E, x10.



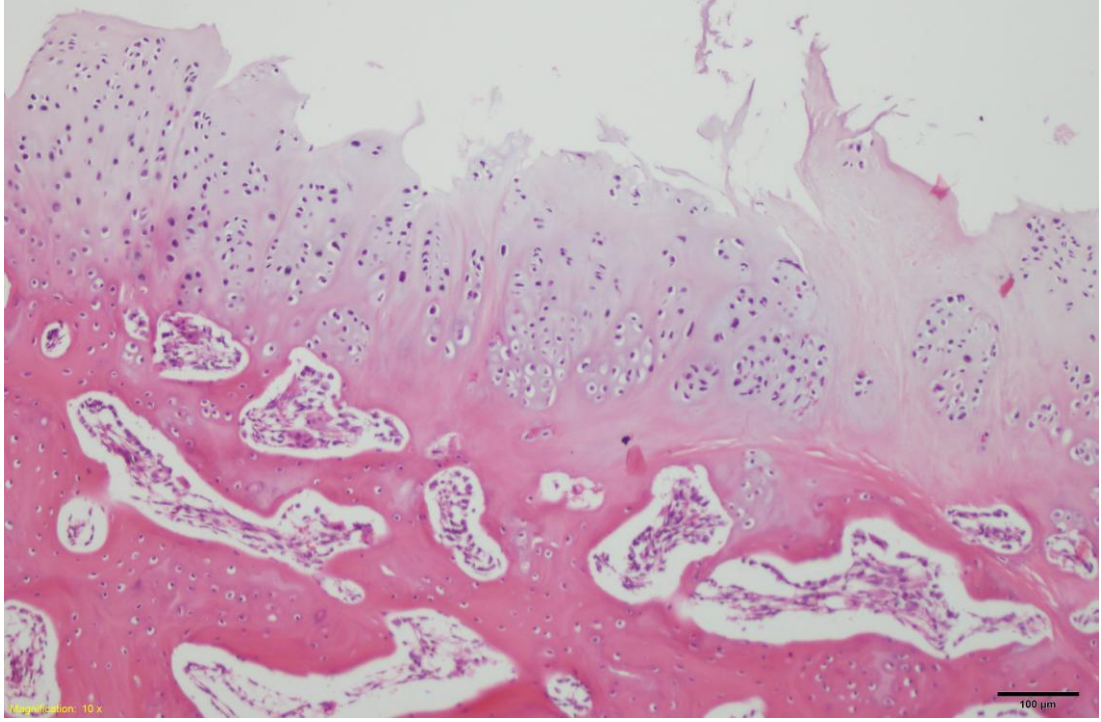
Şekil-28H: Yapı : 4 skor örneği, Safranin O - Fast Green, x10.



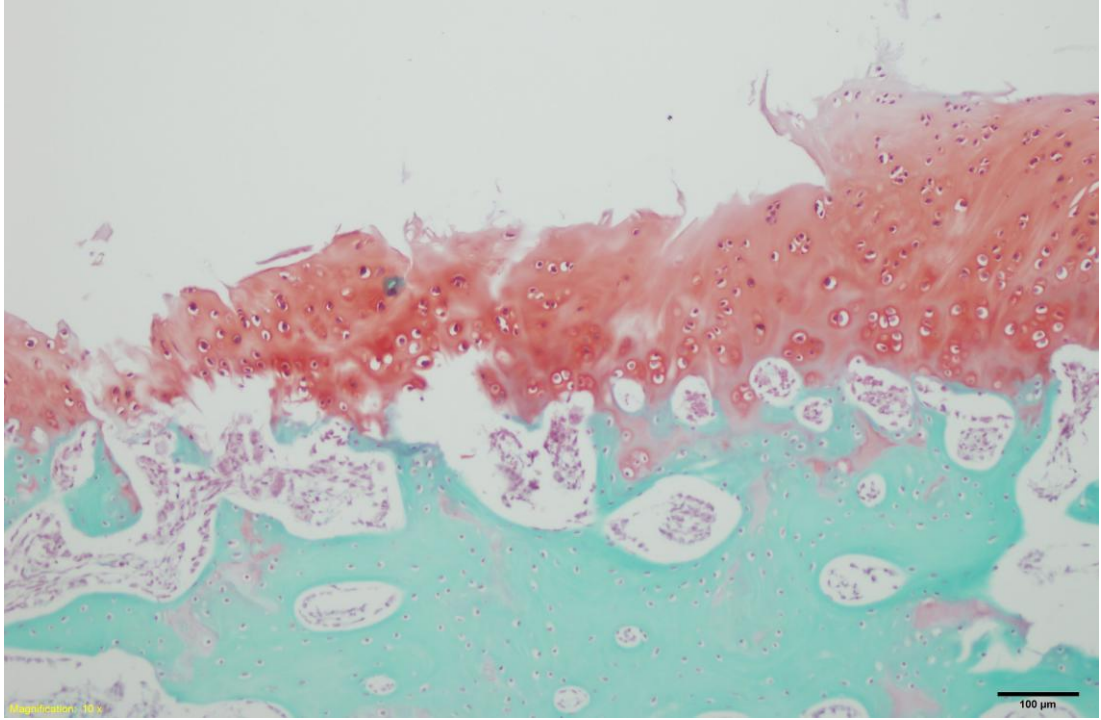
Şekil-29H: Yapı: 6 skor örneği, H&E, x10.



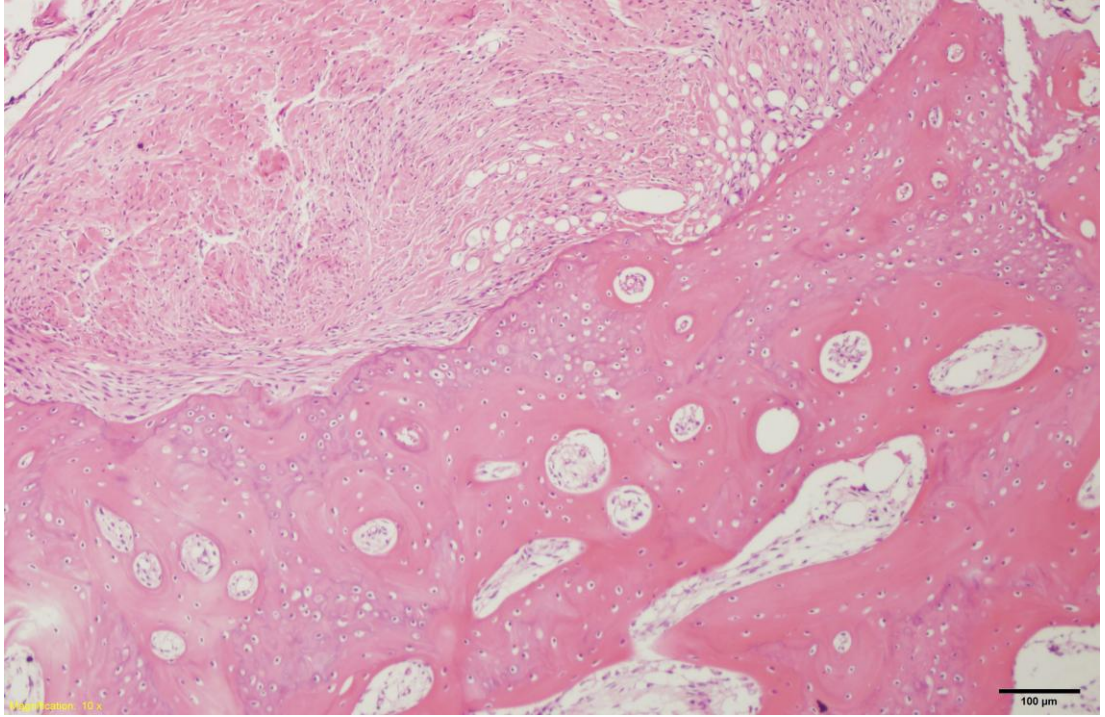
Şekil-30H: Yapı: 6 skor örneği, Safranin O - Fast Green, x10.



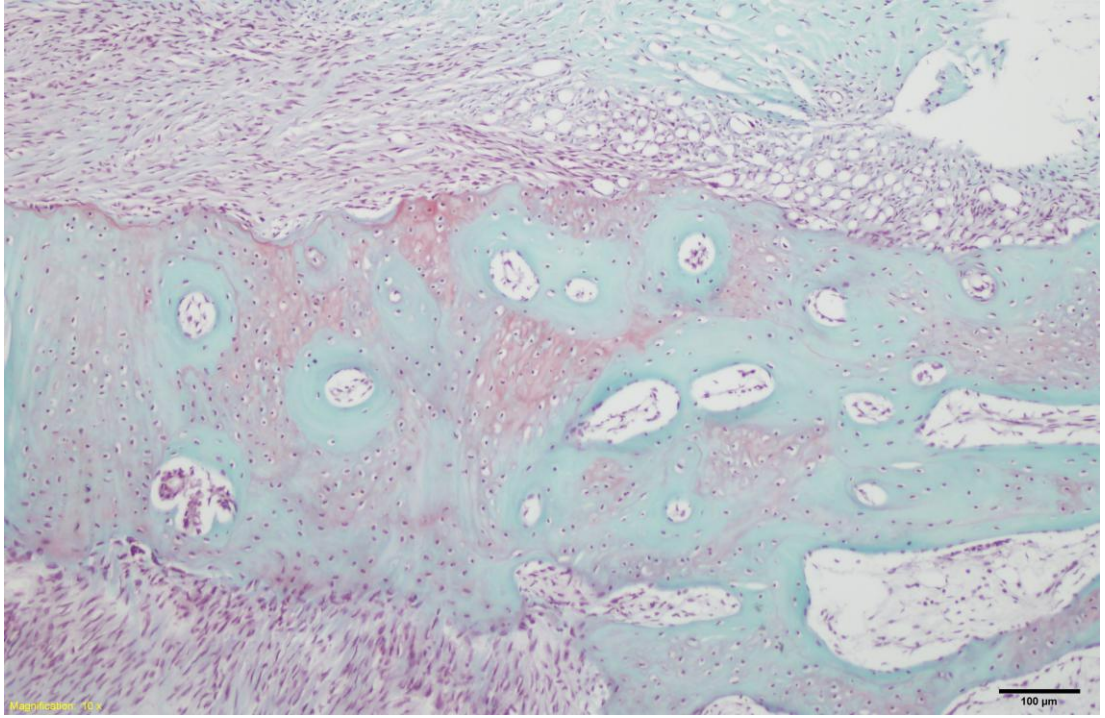
Şekil-31H: Yapı: 7 skor örneği, H&E, x10.



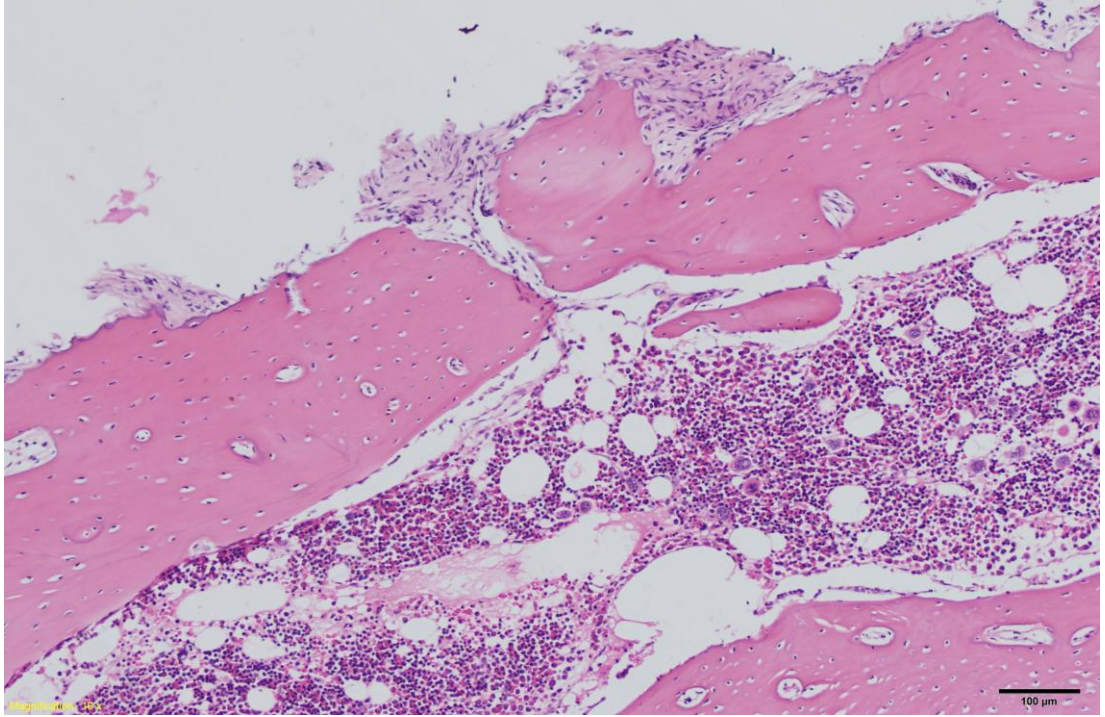
Şekil-32H: Yapı: 7 skor örneği, Safranin O - Fast Green, x10.



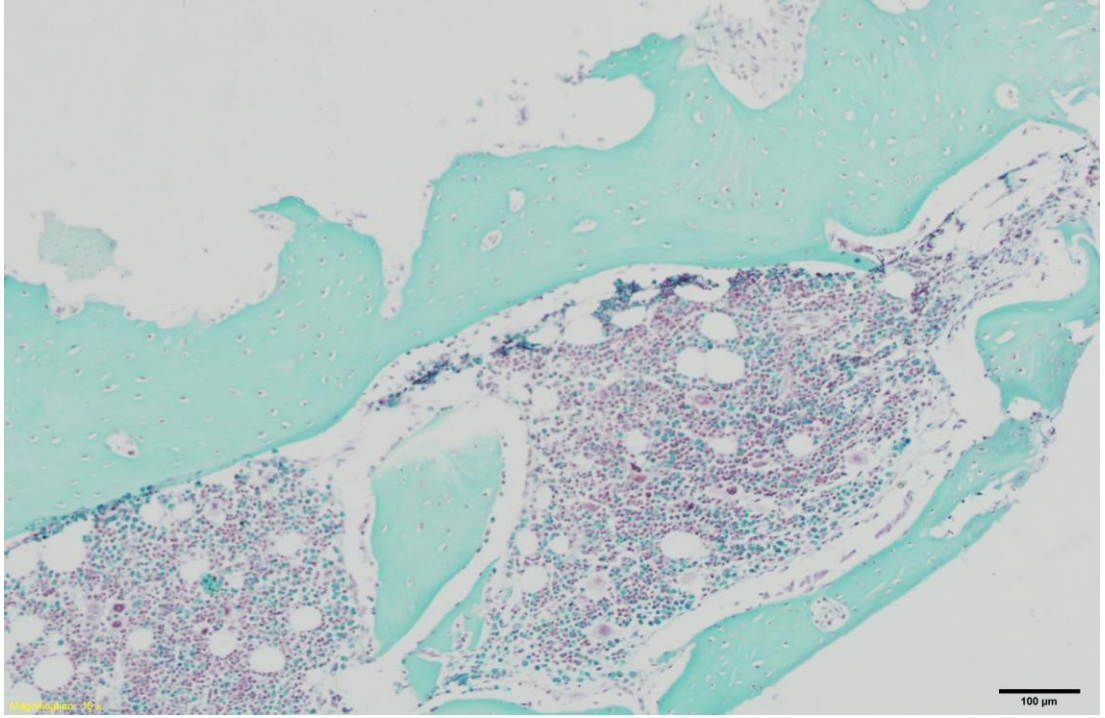
Şekil-33H: Yapı: 10 skor örneği, H&E, x10.



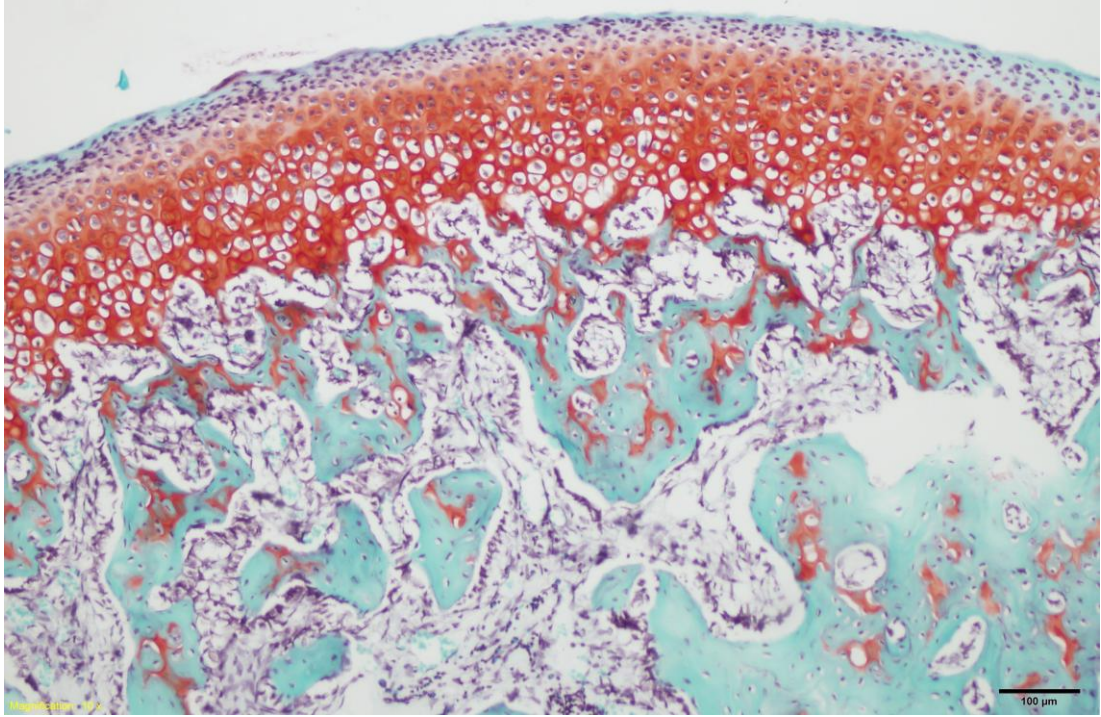
Şekil-34H: Yapı: 10 skor örneği, Safranin O - Fast Green, x10.



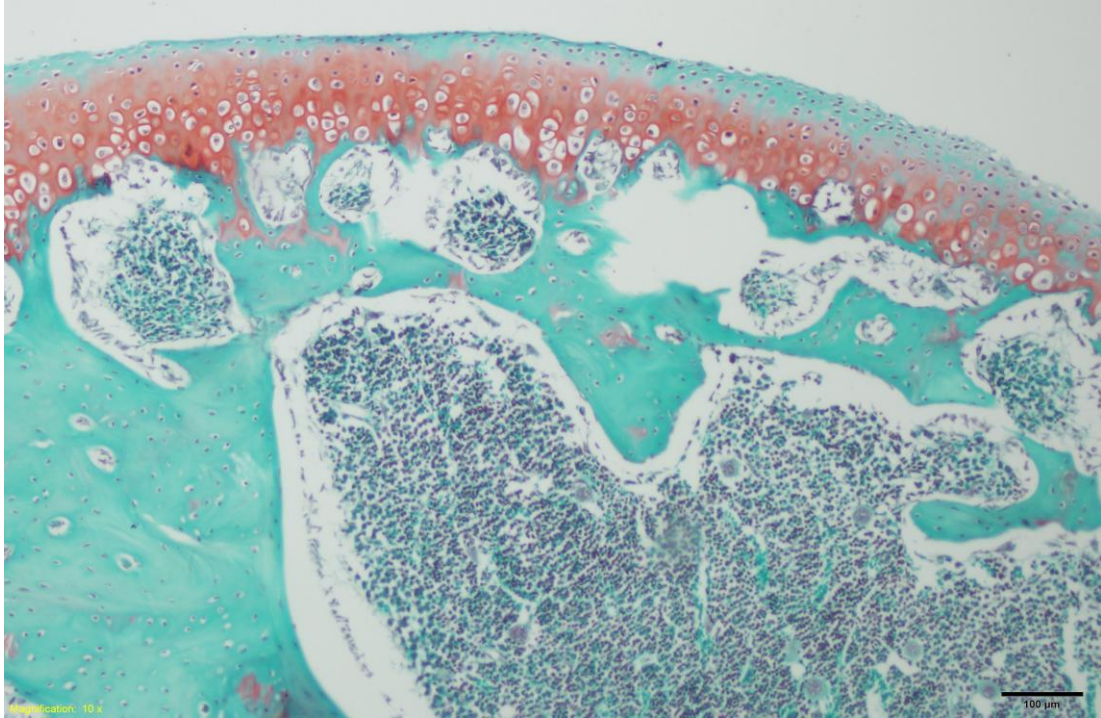
Şekil-35H: Yapı: 11 skor örneği, H&E, x10.



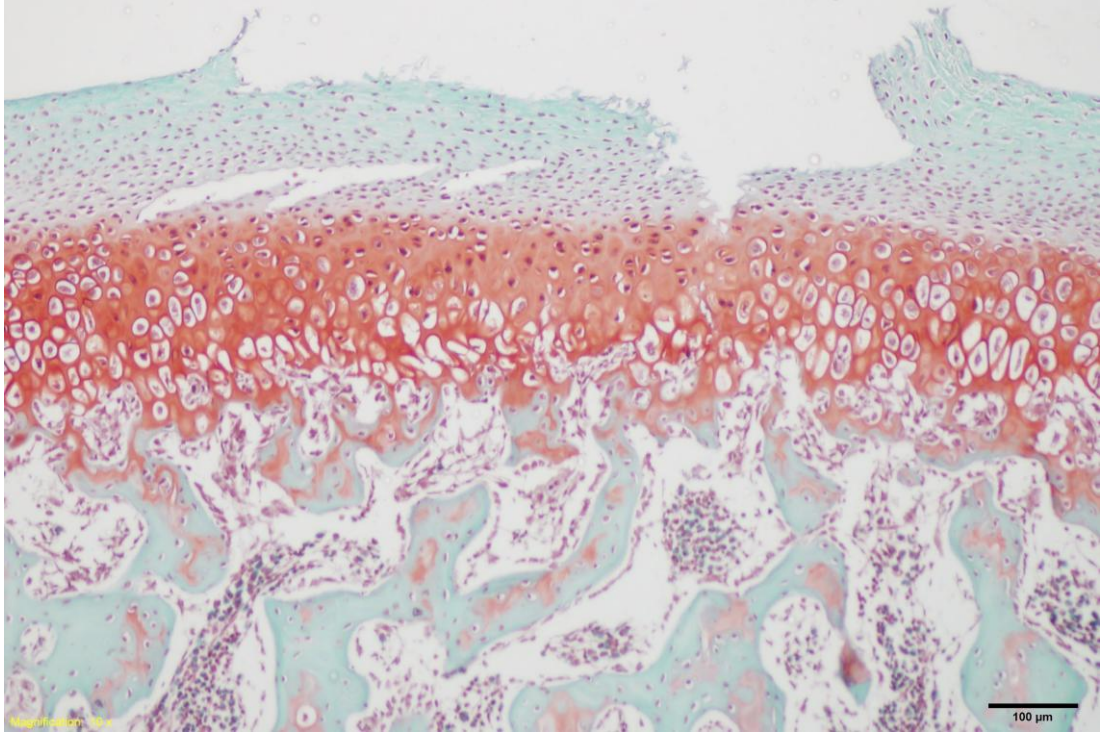
Şekil-36H: Yapı: 11 skor örneği, Safranin O - Fast Green, x10.



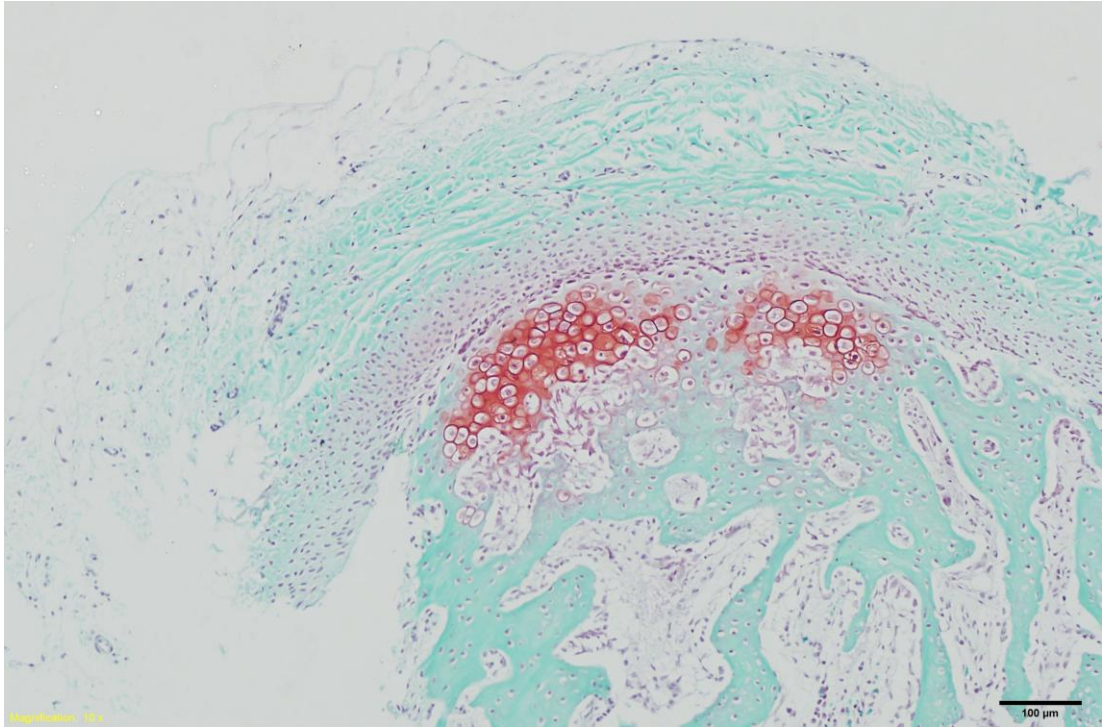
Şekil-37H: Boyanma kaybı: 0 skor örneği, Safranin O - Fast Green, x10.



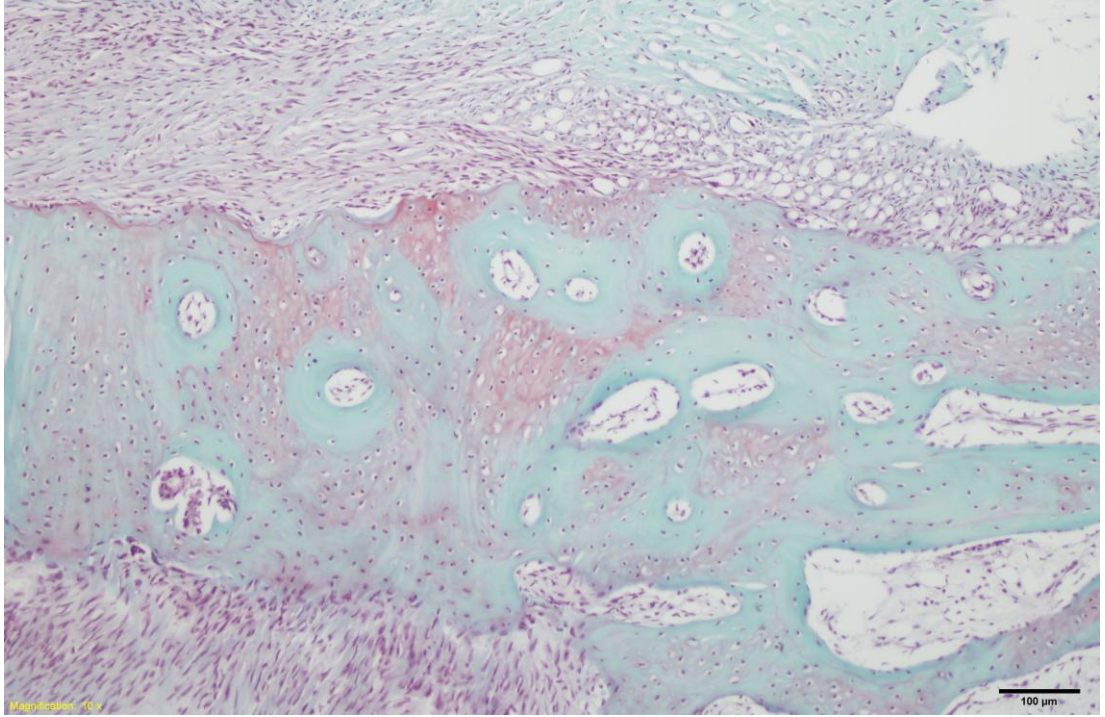
Şekil-38H: Boyanma kaybı: 3 skor örneği, Safranin O - Fast Green, x10.



Şekil-39H: Boyanma kaybı: 4 skor örneği, Safranin O - Fast Green, x10.



Şekil-40H: Boyanma kaybı: 5 skor örneği, Safranin O - Fast Green, x10.



Şekil-41H: Boyanma kaybı: 6 skor örneği, Safranin O - Fast Green, x10.

IV. İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro-Wilk testi ile test edilmiş, normal dağılıma sahip özelliklerin 2 bağımlı grupta karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t testi (paired t), normal dağılmayan özelliklerin 2 bağımsız grupta karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 24.0 paket programı kullanılmış ve $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Değişkenler	Kontrol (n=8)	Deney (n=7)	z	P
Boyanma kaybı	3,75 \pm 1,75	3,43 \pm 1,9	-0,816	0,414

P değeri Wilcoxon testinden elde edilmiştir.

Kontrol ve deney grubunda boyanma kaybı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılığa rastlanmamıştır ($p=0,414$).

Değişkenler	Kontrol (n=9)	Deney (n=9)	z	P
Yapı	5,89 \pm 3,52	6,78 \pm 3,77	-0,679	0,497

P değeri Wilcoxon testinden elde edilmiştir.

Kontrol ve deney grubunda yapı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılığa rastlanmamıştır ($p=0,497$).

Değişkenler	Kontrol (n=8)	Deney (n=7)	z	P
Kondrosit	1,75 \pm 1,28	2,29 \pm 1,5	-0,756	0,450

P değeri Wilcoxon testinden elde edilmiştir.

Kontrol ve deney grubunda kondrosit değerlerinin benzer seyrettiği, istatistiksel farklılığa rastlanmadığı gözlenmiştir ($p=0,450$).

Değişkenler	Kontrol (n=8)	Deney (n=7)	z	P
Kümelenme	1,38 ± 1,19	1,43 ± 1,27	-0,137	0,891

P değeri Wilcoxon testinden elde edilmiştir.

Kontrol ve deney grubunda kümelenme değerlerinin benzer seyrettiği, istatistiksel farklılığa rastlanmadığı gözlenmiştir (p=0,891).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Yük taşıyan eklemlerde görülen yeniden yapılanma, basıncın uygun dağılımı ve eklem fonksiyonu için önemli bir adaptasyondur ve bu normal bir süreçtir. Eklem adaptasyon yeteneğini kaybetmesi ya da kendi potansiyelinin üzerinde bir yük alması durumunda, osteoartritle sonuçlanan bir yeniden yapılanma sürecine girilir. Temporomandibular eklemlerde karakteristik osteoartrit bulguları; fossanın yassılaşması, kondil hacminin azalması ve diskin kalınlaşmasıdır (28).

Yapılan çalışmalarda osteoartrit ve disk patolojilerinin arasındaki neden sonuç ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Temporomandibular eklem ağrısıyla başvuran hastaların MR görüntülerinde disk patolojileri ve osteoartrit bulguları birlikte görülmektedir. Ancak disk patolojilerinin osteoartritin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu net değildir. Üçüncü bir olasılık da, etiyolojik faktörlerin ikisine birden neden olduğudur (28). Literatüre bakıldığında, TME üzerine yapılan hayvan deney modellerinde yöntem olarak direk kondil hasarı oluşturulmuştur. Suzuki ve ark. BMP-2'nin temporomandibular eklem üzerine etkisini araştırdığı çalışmasında, kondil üzerindeki kırık dokusunda hasar oluşturmuş, rhBMP emdirilmiş süngerimsi materyali bu defekte yerleştirerek sonuçları incelemiş ve defektin kırık dokusuyla dolduğunu gözlemlemiştir (2). Benzer şekilde FGF-2 ve PRP üzerine yapılan çalışmalar da bu yöntemle yapılmıştır (3, 4). MC. Embree ve ark. disk patolojilerinden kaynaklanan temporomandibular eklem osteoartritin hayvan modelini tasarlamış, patolojik diskin eklem yumuşak dokusunda heterotrofik kemikleşmeye ve kondilde deformiteye neden olduğunu kanıtlamıştır (1). Kalay ve ark.'nın çalışmasında, yağ grefti uygulanan eklemlerde makroskopik olarak daha iyi iyileşme belirtileri gözlemlense de, mikroskopik bulguların istatistiksel analizi anlamlı bir fark göstermemiştir (7). Bizim çalışmamızda, disk patolojilerinden kaynaklanan eklem dejenerasyon modeli örnek alınıp (4), yağ greftinin PRF ile aktivasyonu durumunda eklemlerde oluşan dejenerasyona faydası araştırılmıştır.

Çalışmamızda H&E boyama yöntemiyle karşılaştırılan kondil yüzey yapısı skoru, osteoartritin karakteristik bulgusu olan kondrosit kümelenmesi, kondrosit yoğunluğu ve Safranin O – Fast Green boyanma kaybı deney ve kontrol gruplarında benzer şekilde gözlemlenmiştir.

TME'nin tavşanlarda yemlenme nedeniyle gün boyu aktif olduğu göz önüne alınırsa, bu sonuca hareket nedeniyle çevreden yeterli vaskülarizasyonun sağlanamaması sebep olmuş olabilir. Maruyama ve ark. tavşan tibiasında oluşturulan defektte PRF ve PRP'nin rejenerasyona etkisini karşılaştırmış ve PRF'yi anlamlı olarak etkili bulmuştur (29). Bunun gibi çalışmalarda hareketsiz yapılardaki sonuçların daha iyi olduğu görülmektedir.

Büyük organ ampütasyonlarında, acil ortotopik replantasyona engel bir durum varsa, ampute organ heterotopik olarak replante edilerek korunabilmektedir. Bu fenomen hasar görmüş TME diskinde de uygulanabilir. Kök hücreden zengin ve yeniden damarlanmayı sağlayacak şekilde hareketsiz olan yağ doku içerisine yerleştirilen deforme eklem diskinin rejenerasyonu sağlanabilir. Hatta PRF gibi, kök hücreleri aktive ettiği yukarıda bahsedilen ek işlemlerle bu rejenerasyonun oranı artırılabilir ve onarımı tamamlanan disk ekleme yerleştirilebilir. Barındırdığı kendine has morfolojik özellikleri nedeniyle, benzer kırıkta dokulardan alınan otogreftler TME diskinin yerini tutamamaktadır. Böylesine değerli bir dokunun bu şekilde onarımı sağlanabilirse, hem klinik uygulamada hastalar çok fayda görecektir, hem de rejeneratif tıp uygulamalarına yeni bir kapı açılacaktır.

Gelecekte yapılacak, yağ greftleri, hasarlı yapı ve bunlara ev sahipliği yapan bölge arasında, hareketsizliğin daha iyi sağlandığı çalışmalar bu konuda bize daha sağlıklı sonuçlar verebilir.

KAYNAKLAR

- 1) Embree MC, Iwaoka GM, Kong D, Martin BN, Patel RK et al, Soft tissue ossification and condylar cartilage degeneration following TMJ disc perforation in a rabbit pilot study. *Osteoarthritis and Cartilage* 2015;23:629-639
- 2) Suzuki T, Bessho K, Fujimura K et al. Regeneration of defects in the articular cartilage in rabbit temporomandibular joints by bone morphogenetic protein-2. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2002;40:201-206
- 3) Takafuji H, Suzuki T, Okubo Y, et al. regeneration of articular cartilage defects in the temporomandibular joint of rabbits by fibroblast growth factor-2:a pilot study. *J. Oral and Maxillofacial Surg.* 2007;36:934-937
- 4) Kütük N, Baş B, Soylu E, et al. Effect of platelet rich plasma on fibrocartilage, cartilage and bone repair in temporomandibular joint. *J. Oral and Maxillofacial Surg.* 2014;72:277-284
- 5) Balestreri L, Canzonieri V, Innocente R, Cattelon A, Perin T, Temporomandibular joint metastasis from rectal carcinoma: CT findings before and after radiotherapy. *Tumori*. 1997;83:718-720
- 6) Tobita M, Tajima S, Mizuno H. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma: stem cell transplantation methods that enhance stemness. *Stem Cell Res Ther* 2015;6:215.
- 7) Kalay A, Kahveci R, Kahveci Z, Halk KZ, Temporomandibular Eklem Disk Bozukluklarında Yağ Greftinin Etkisi, *Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2018;44(3):159-166
- 8) Braun TW, Carlson ER, Marciani RD, *Oral and Maxillofacial Surgery, Volume II, Ch 41 – 53*, St Louis, Missouri, 2009, Elsevier
- 9) Paegle DI, Holmlund AB, Reinholt FP, Characterization of tissue components in the temporomandibular joint disc and posterior disc

attachment region: internal derangement and control autopsy specimens compared by morphometry. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60: 1032–1037.

- 10) Odabaş B, Aslan SG, Temporomandibular Eklem Anatomisi ve Rahatsızlıkları, *Dicle Tıp Dergisi*, 2008;35:77- 85
- 11) Wilkes CH, Internal derangements of the temporomandibular joint. Pathological variations. *Archives of Otolaryngology – Head and Neck Surgery*, 1989;115(4):69-77.
- 12) Kahveci R, Şimşek ME, Akın S et al, Treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation. *J. Maxillofac. Oral Surg.* 2013; 12(4):379-381.
- 13) Ozcan M, Akın S, Ozbek S et al. Temporomandibular joint reconstruction with free microvascular transfer of the metatarsophalangeal joint: a case report. *Microsurgery* 1998;18:152-155.
- 14) Coleman SR, *Structural Fat Grafting*, Grabb & Smith Plastic Surgery, 6th edition, Newyork,Lippincott Williams & Wilkins;2007;480-485.
- 15) Coleman SR, Long-term survival of fat transplants: controlled demonstrations. *Aesthetic Plast Surg* 1995;19:421-5.
- 16) Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res* 2007;100:1249-60
- 17) Liao D, Gong P, Li X, Tan Z, Yuan Q. Co-culture with Schwann cells is an effective way for adipose-derived stem cells neural transdifferentiation. *Arch Med Sci* 2010;6:145-51
- 18) Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: Implications for cell based therapies. *J Tissue Eng.* 2001;7:211-28.
- 19) Baer PC, Adipose derived stem cells and their potential to differentiate into epithelial lineage. *Stem Cells*,2010;1805-16

- 20) Jang S, Cho HH, Cho YB, et al. Functional neural differentiation of human adipose tissue derived stem cells using bFGF and forskolin. *BMC Cell Biol*, 2010;11:25.
- 21) Sommeling CE, Heyneman A, Hoeksema H, Verbelen J, Stillaert FB, Monstrey S. The use of platelet-rich plasma in plastic surgery: a systematic review. *Journal of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery*, 2013 March;66(3):301-11.
- 22) Leo MS, Kumar AS, Kirit R, Konathan R, Sivamani RK. Systematic review of the use of platelet-rich plasma in aesthetic dermatology. *Journal of Cosmetic Dermatology* 2015;14(4):315-23.
- 23) Tosun Z, Akdağ O, Plateletten Zengin Plazma ve Kök Hücre. *Türkiye Klinikleri Journal of Plastic Surgery Special Topics*, 2017;6(2): 125-129.
- 24) Wang X, Zhang Y, Choukroun J, Effects of an injectable platelet-rich fibrin on osteoblast behavior and bone tissue formation in comparison to platelet-rich plasma, *Platelets*, 2018;29(1);48–55
- 25) Lopez JF, Sarkanen JR, Huttala O, Adipose tissue extract shows potential for wound healing: in vitro proliferation and migration of cell types contributing to wound healing in the presence of adipose tissue preparation and platelet rich plasma, *Cytotechnology*, 2018;70(4):1193-1204
- 26) Mazzetti MPV, Oliveira IS, Qualitative and Quantitative Analysis of Rabbit's fat Mesenchymal Stem Cells, *Acta Cirúrgica Brasileira*, 2010, 25 (1);24-27
- 27) Lavery S, Girard CA, Williams JM, Hunziker EB, Pritzker KPH, The OARSI histopathology initiative-recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the rabbit. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2010;18:53-65.
- 28) Murphy MK, Macbarb RF, Wong ME, Athanasiou KA, Temporomandibular Joint Disorders: A Review of Etiology, Clinical Management, and Tissue Engineering Strategies. *Int J. Oral Maxillofac Implants*. 2013;28(6):393-414.

- 29) Maruyama M, Satake H, Suzuki T, et al. Comparison of the Effects of Osteochondral Autograft Transplantation With Platelet - Rich Plasma or Platelet-Rich Fibrin on Osteochondral Defects in a Rabbit Model, The American Journal of Sports Medicine,2017(45,14)3280-3288

TEŞEKKÜR

Uzun ve yoğun uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini hoşgörü ve sabırla benimle paylaşan Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki saygıdeğer hocalarıma teşekkür ederim.

Tez çalıőmamla bizzat ilgilenen hocam Prof. Dr. Ramazan Kahveci'ye, Histoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Semiha ERSOY'a, Dokt. Öğr. Senem Esin YAVAŐ'a ve Biol. Ayőe AKBAŐ'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıőtıęım asistan, hemőire ve tüm yardımcı personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayattaki en büyük destekçim olan Dr. Fatma Bilge Köse'ye teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

24.06.1987 Ankara doğumluyum. İlköğrenimimi Ankara Sincan 100. Yıl İlköğretim Okulu'nda, ortaöğretimimi Ankara Etimesgut Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2006 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım. 2013 Eylül Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Bursa Uludağ Üniversitesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda eğitim görmeye hak kazandım. İyi seviyede İngilizce, orta seviyede Almanca biliyorum. Bölümümüzde eğitim gören Araştırma Görevlisi Dr. Fatma Bilge Köse ile evliyim ve bir kızımız var.