



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**PROLOTERAPİNİN
TEMPOROMANDİBULAR EKLEMDE
MEYDANA GETİRDİĞİ DEĞİŞİKLİKLERİN
DENEYSEL HAYVAN MODELİNDE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Fatih TAŞKESEN

DOKTORA TEZİ

Prof. Dr. Figen ÇİZMECİ ŞENEL

TRABZON-2014



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**PROLOTERAPİNİN
TEMPOROMANDİBULAR EKLEMDE
MEYDANA GETİRDİĞİ DEĞİŞİKLİKLERİN
DENEYSEL HAYVAN MODELİNDE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Fatih TAŞKESEN

DOKTORA TEZİ

Prof. Dr. Figen ÇİZMECİ ŞENEL

TRABZON-2014

ONAY

Bu tez Yüksek Lisans/Doktora Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur

Prof. Dr. Figen ÇİZMECİ ŞENEL

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı

(İmza)

Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Fatih TAŞKESEN'in hazırladığı "Proloterapinin Temporomandibular Eklemden Meydana Getirdiği Değişikliklerin Deneysel Hayvan Modelinde Değerlendirilmesi" başlıklı tez KTÜ Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Figen ÇİZMECİ ŞENEL

Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Figen ÇİZMECİ ŞENEL..

Yrd. Doc. Dr. Yavuz Tolga KORKMAZ..

Yrd. Doc. Dr. Fatih Mehmet KORKMAZ..

Yrd. Doc. Dr. Emre TOSUN..

Doc. Dr. Tamer TÜZÜNER..

Tarih: 10.01/2014

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

Prof. Dr. Ahmet KALKAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih

Fatih TAŞKESEN

İthaf

Anneme ve Babama

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimime başlamama neden olarak hayatımda yeni bir sayfa açan, ufkumu genişleten, eğitim hayatımdaki başarılarımın sebebi ve mimarı sevgili hocam ve danışmanım Sayın Prof. Dr. Figen ÇİZMECİ ŞENEL'e,

Sonsuz destekleri için Karadeniz Teknik Üniversitesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı hocalarıma, asistan arkadaşlarıma ve klinik çalışanlarına,

Tezimin deney aşamasında yardımlarını esirgemeyen Dr. Dt. Cem ÜNGÖR, Dr. Dt. Nuray YILMAZ ALTINTAŞ, Dt. Burak CEZİRLİ, Dt. Ümmügölsüm COŞKUN ve Dt. Çağışan PİRİR'e

Çalışmamızın histopatolojik incelemesini yapan Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Sayın Prof. Dr. Mustafa Cihat AVUNDUK'a ve Yrd. Doç. Dr. Hacı Hasan ESEN'e

Çalışmamızın istatistiksel analizini gerçekleştiren değerli hocam Doç. Dr. Tamer TÖZÜNER'e

Teşekkür Ederim

Arş. Gör. Fatih TAŞKESEN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İç kapak sayfası	i
KABUL VE ONAY	ii
BEYAN	iii
İthaf	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER, KISALTMALAR VE FORMÜLLER DİZİNİ	x
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1 Temporomandibular Eklemin Gelişimsel Anatomisi	5
4.2 Temporomandibular Eklemin Anatomisi	5
4.2.1 Temporomandibular Eklemin Kemik Yüzeyleri	6
4.2.2 Temporomandibular Eklemin Kapsülü	7
4.2.3 Temporomandibular Eklemin Diski	7
4.2.4 Temporomandibular Eklemin Retrodiskal Dokuları	8
4.2.5 Temporomandibular Eklemin Ligamanları	8
4.2.5.1 Kollateral Ligaman	9
4.2.5.2 Kapsüler Ligaman	9
4.2.5.3 Temporomandibular Ligaman	9
4.2.5.4 Sfenomandibular Ligaman	9
4.2.5.5 Stilomandibular Ligaman	10
4.2.6 Sinoviyal Membran	10
4.2.7 Sinoviyal Sıvı	10

4.2.8 Temporomandibular Eklemin Vaskülarizasyonu ve İnnervasyonu	10
4.3 Çiğneme Kasları	11
4.3.1 Masseter Kas	11
4.3.2 Temporal Kas	12
4.3.3 Medial Pterigoid Kas	12
4.3.4 Lateral Pterigoid Kas	12
4.3.5 Digastrik Kas	13
4.3.6 Genyhohyoid Kas	13
4.3.7 Mylohyoid Kas	13
4.3.8 Stylohyoid Kas	13
4.4 Temporomandibular Eklemin Hareketinin Biyomekaniği	13
4.5 Temporomandibular Eklemin Düzensizlikleri	15
4.6 Temporomandibular Eklem Düzensizliklerinin Sınıflandırılması	16
4.6.1 Konjenital ve Gelişimsel Eklem Hastalıkları	16
4.6.2 Kas Rahatsızlıkları	17
4.6.2.1 Reaksiyonel Kas Kasılmaları	17
4.6.2.2. Lokal Kas Ağrısı	17
4.6.2.3 Myofasiyal Ağrı	18
4.6.2.4 Myospazm	18
4.6.2.5 Myalji	18
4.6.3 Enflamasyonlu Eklem Hastalıkları	18
4.6.3.1 Sinovit / Kapsülit	18
4.6.3.2 Retrodiskit	19
4.6.3.3 Artrit	19
4.6.3.4 Temporomandibular Eklemle İlgili Yapıların Enflamasyonlu Hastalıkları	19
4.6.4 Kronik Mandibular Hipomobilité	20
4.6.4.1 Ankiloz	20
4.6.4.2 Kas Kontraktürleri	20

4.6.4.3 Koronoid Engel	20
4.6.5 Kondil - Disk Kompleksindeki Düzensizlikler	20
4.6.5.1 Redüksiyonlu Disk Deplasmanı	20
4.6.5.2 Redüksiyonsuz Disk Deplasmanı	21
4.6.6 Eklem Yüzeylerinin Yapısal Uyumsuzlukları	21
4.6.6.1 Şekil Değişiklikleri	21
4.6.6.2 Adezyonlar	21
4.6.6.3 Hipermobilité	22
4.6.6.4 Sublüksasyon	22
4.6.6.5 Dislokasyon	23
4.7 Temporomandibular Eklem Hipermobilitésinin Tedavisi	24
4.7.1 Kondiler Yolu Engelsiz Kılma	25
4.7.2 Kondiler Yola Engel Koyma	25
4.7.2.1 Diski Kondil önünde Pozisyonlandırma	25
4.7.2.2 Zigomatik Arkı Kırarak Eminens Medialine Fikse Etme	25
4.7.2.3 Artiküler Eminens Yüksekliğini Arttırma	26
4.7.2.4 Titanyum Plaklar ile Eminense Engel Oluşturma	26
4.7.3 Kondiler Fazla Hareketi Engellemeye Yönelik Tedaviler	27
4.7.3.1 İntrakapsüler Sklerozan Madde Enjeksiyonu	27
4.7.3.2 Eklem İçerisine Otolog Kan Enjeksiyonu	28
4.7.3.3 Temporalis Tendonu Skarfikasyonu	28
4.7.3.4. Lateral Pterigoid Myotomi	29
4.7.3.5 Artroskopik Elektrotermal Kapsülorafi	29
4.7.3.6 Lateral Pterigoid Kasa Botulinum Toksin Enjeksiyonu	30
4.8 Proloterapi	30
4.8.1 Proloterapinin Tarihçesi	31
4.8.2 Proloterapinin Etki Mekanizması ve Proliferan Solüsyonlar	32
4.8.3 Proloterapinin Kullanıldığı Durumlar	34

4.8.4 Temporomandibular Eklem Düzensizliklerinde Proloterapi	36
4.9 Tavşan Temporomandibular Eklem Anatomisi	42
5. GEREÇ VE YÖNTEM	43
5.1 Deney Hayvanları	39
5.2 Deney Gruplarının Oluşturulması	44
5.3 Deneye Hazırlık	44
5.4 Enjeksiyon Protokolü	45
5.5 Sakrifikasyon	46
5.6 Örneklerin Hazırlanması	46
5.7 Histopatolojik Değerlendirme	47
5.8 İstatistiksel Analiz	51
6. BULGULAR	52
7. TARTIŞMA ve SONUÇ	58
8. SONUÇLAR	102
9. KAYNAKLAR	103
10. ETİK KURUL ONAYI	115
11. ÖZGEÇMİŞ	116

KISALTMA, SİMGE VE FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

ADA	Amerikan Diş Hekimleri Akademisi
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
BTA	Botulinum Toksin Tip-A
CTGF	Bağ Dokusu Büyüme Faktörü
HxE	Hematoksilen-Eozin
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IHS	Uluslararası Başağrısı Birliği
IMF	Intermaksiller fiksasyon
KTÜ	Karadeniz Teknik Üniversitesi
KRD	Kronik Rekürren Dislokasyon
MAA	Maksimum Ağız Açıklığı
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PRP	Plateletten Zengin Plazma
TMD	Temporomandibular Eklem Düzensizlikleri
TME	Temporomandibular Eklem

Formüller

NaCl	Sodyum klorür
P2G	Fenol-Gliserin-Glikoz

1. ÖZET

Proloterapinin Temporomandibular Eklemde Meydana Getirdiği Değişikliklerin Deneyisel Hayvan Modelinde Değerlendirilmesi

Temporomandibular eklem hipermobilitésinin tedavisinde günümüze kadar birçok konservatif ve cerrahi tedavi yöntemi geliştirilmiş ve uygulanmıştır. Literatürde yer alan konservatif tedavi yöntemlerinden biri de, bir enjeksiyon protokolü olarak tanımlanmış olan “proloterapi”dir. Bu çalışmada dekstroz enjeksiyonunun temporomandibular eklemde meydana getirdiği değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca farklı dekstroz konsantrasyonlarının temporomandibular eklem kapsülünde oluşturacağı değişiklikleri kıyaslamak amacıyla yedi tavşanın sağ eklemine % 10 dekstroz uygulanırken diğer yedi tavşanın sağ eklemine % 20 dekstroz kullanılarak proloterapi uygulanmıştır. Proloterapinin eklem kapsülünde yapacağı değişiklikleri kıyaslamak amacıyla her tavşanın kontralateral temporomandibular eklemine eşit miktarda izotonik solüsyonu enjekte edilmiştir. Enjeksiyonlar dört hafta ara ile uygulanmıştır. İlk enjeksiyondan altı hafta sonra tavşanlar sakrifiye edilmiş ve her tavşanın bilateral temporomandibular eklemi histopatolojik olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma sonunda hipertonic dekstroz uygulanan eklemlerin anatomik yapısında dejenerasyon bulgusuna rastlanılmamıştır. Sağ eklemlerine sırasıyla % 10 ve % 20 dekstroz uygulanan birinci ve ikinci gruptaki tavşanların eklem kapsülündeki enflamasyon ve fibrozis değerleri her iki grupta, kontrol eklemlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Her iki grubun kontrol eklemleri arasında enflamasyon ve fibrozis açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Sonuç olarak hipertonic dekstroz enjeksiyonunun eklem yapılarına zarar vermediği ve izotonik NaCl solüsyonu uygulamasıyla kıyaslandığında kapsüller dokuda fibrozisi arttırdığı görülmüştür. Sonuçların desteklenmesi için sitokinler, hücresel proliferasyon, apoptoz markırları gibi parametreleri inceleyen, kollajen miktarı yanında kollajen demet kalınlığı ve uzunluğunu değerlendiren daha kapsamlı deneyisel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Dekstroz, Dislokasyon, Fibrozis, Eklem instabilitesi, Temporomandibular eklem, Enjeksiyon

2. SUMMARY

Evaluating the Changes of Temporomandibular Joint Caused by Prolotherapy in an Experimental Animal Model

Multifarious conservative and surgical treatment modalities have been developed and used so far to treat temporomandibular joint hypermobility. Prolotherapy is one of the conservative methods introduced as hypermobility treatment, based on injection. In this study evaluation of the changes due to dextrose injection in temporomandibular joint was aimed. Right joints of seven rabbits was injected with % 10 dextrose while right joints of the other seven rabbits was injected with % 20 dextrose as prolotherapy in order to compare the effects of different concentrations of dextrose on temporomandibular joint capsules. Isotonic NaCl solution was injected in the same amount of dextrose solution to contralateral joint of each animal as to compare the changes developed in the capsule caused by prolotherapy. Injections were performed once a week for four weeks. Animals were killed six weeks after the first injection was carried out and bilateral temporomandibular joint of each animal was evaluated histopathologically.

At the end of the study no degenerative finding was observed in the anatomic structures of the rabbit joints that were injected with hypertonic dextrose solution. The inflammation and fibrosis scores were statistically higher in the capsules of right joints in the first group that were injected with % 10 dextrose and in the second group that were injected with % 20 dextrose compared to the contralateral left joints of each group that were injected with saline solution as controls. There was no significant differences in inflammation and fibrosis scores between the control joints of two groups.

In conclusion, the injection of hypertonic dextrose solution caused no harm to joint structures and reduced the fibrosis in comparison to saline injection. More comprehensive experimental and clinical studies evaluating parameters such as cytokines, cell proliferation apoptosis markers, collagen diameter and length on this subject are needed to support these findings.

Key words: Dextrose, Dislocations, Fibrosis, Joint instability, Temporomandibular joint, Injection

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Temporomandibular eklem (TME) dislokasyonunun insidansı diğer temporomandibular eklem hastalıklarından düşüktür (1). Nadir görülen bu hastalığın tedavisinde birçok konservatif ve cerrahi yöntem kullanılmıştır (2-8). Konservatif yöntemlerin uzun sürede başarısızlığı ve cerrahi tedavilerin yüksek komplikasyon riski nedeniyle yeni tedavi yöntemleri geliştirilmektedir.

TME sublüksasyon ve lüksasyon vakalarında birçok cerrahi tedavi yöntemi kullanılmaktadır. Kondiler yolu engelsiz kılma amaçlı yapılan eminektomi işleminin yanı sıra, eklem lüksasyonunu engellemek için eminens yüksekliğini arttırmaya yönelik cerrahi tedaviler de uygulanabilmektedir (9-12). Eminektomi haricindeki cerrahi yöntemlerin uzun dönemde başarısızlığı ve tüm cerrahi tedavilerin yüksek fasiyal sinir hasarı riski ve kanama gibi komplikasyonları alternatif konservatif tedavilerin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır.

Hipermobil eklemlerde iritan solüsyon enjekte ederek, iyileşmeyi indüklemek ve bu sayede eklem çevresi dokuları güçlendirmek Hipokrat döneminden beri bilinen bir yöntemdir (13). İrritan solüsyonların bir kısmı sklerozan, diğer bir kısmı proliferan solüsyonlardır (14). Bu solüsyonlar enjekte edildikleri dokularda iyileşme olayını indükleyerek proliferasyona neden olmakta ve bu sayede daha kuvvetli dokular elde edilmektedir. TME hipermobilitesinde bir konservatif tedavi yöntemi olarak hipertonic dekstrozu enjeksiyonu tedavisi ilk kez 1937 yılında Schultz tarafından uygulanmıştır (15). TME sublüksasyonu ve lüksasyonlarında, gevşek kapsül ve ligamanları kısaltıp güçlendirmek amacıyla kullanılan bu yöntem sonraları bir genel cerrah olan Hackett tarafından çeşitli vücut eklemlerine de uygulanmıştır (16). Proliferasyon ve terapi kelimelerinin birleştirilmesiyle oluşturulan proloterapi terimi, literatürde “yetersiz veya hasarlı ligaman veya tendon gibi yapıların yeni hücre oluşumu indüklenerek rehabilite edilmesi” şeklinde tanımlanmaktadır. Uzun yıllar TME hipermobilitesi tedavisinde popülerite kazanamayan bu tedavi yöntemi son yıllarda tekrar gündeme gelmiştir. Spor ve aile hekimliğinde geniş kullanım alanı bulan proloterapinin eklem yapılarını sıkılaştırdığı ve kuvvetlendirdiği yönünde bir çok çalışma sonucu yayımlanmıştır (17, 18). TME düzensizliklerinde ve lüksasyonunda 1990’lı yıllardan başlanarak çoğu vaka sunumu ve retrospektif, plasebo kıyaslaması olmayan proloterapi çalışması yapılmıştır

(14, 19). İlk randomize, kontrollü ve çift-kör klinik çalışma 2011 yılında Refai ve ark. tarafından yayımlanmıştır. Çalışmacılar yaptıkları kısa dönem çalışma sonucunda proloterapinin TME sublüksasyon ve lüksasyonunda etkili olduğunu savunmakla birlikte uzun dönem takip sonuçlarına ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir (20). Proloterapinin çeşitli vücut eklemlerine etkisini değerlendiren deneysel hayvan çalışmaları var olmasına karşın TME'ye etkisini değerlendiren bir deneysel hayvan çalışması bulunmamaktadır.

Yaptığımız çalışmada TME lüksasyon ve sublüksasyon vakalarında uygulanan proloterapinin, temporomandibular eklem kapsülünde meydana getirdiği değişikliklerin deneysel hayvan modelinde, histopatolojik olarak incelenmesi amaçlanmaktadır. Proliferan solüsyon olarak dekstrozu kullanan çalışmamızda, histopatolojik analizde TME kapsülü enflamasyon ve fibrozis açısından incelenecektir. Literatürde diğer vücut eklemleri ve TME ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar doğuran proloterapinin, TME kapsülünde fibrozis geliştirdiği gösterilerek, ucuz ve komplikasyon riski düşük bu tedavi yönteminin klinik olarak rutin uygulanabilmesi yönünde klinisyenler cesaretlendirilerek literatüre katkı sağlanması hedeflenmektedir.

Çalışmamız Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu, KTÜ Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurul Başkanlığı ve KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1 Temporomandibular Eklem Gelişimsel Anatomisi

TME, gebeliğin 10. haftasından itibaren iki ayrı blastemden (mezenkimal yoğunlaşma odağı) gelişmeye başlar. Bu blastemlerden biri eklem temporal kemik komponentini, diğeri ise kondili oluşturur. Kondiler blastemin hemen üzerinde ortaya çıkan mezenkim hücreleri de farklılaşarak eklem diskini oluşturmaktadır. 12-32 haftalık fetüslerde yumuşak X ışını ile yapılan incelemelerde temporal kemiğe oranla kondil başında daha yoğun kalsifikasyona rastlanılmıştır (21). Kondilin merkezinde bu dönemde gelişen kartilaj ilerde sekonder kartilaj olmakta ve 27 yaşına kadar kondilde kalmaktadır. Sekonder kartilaj endokondral mekanizmayla subkondral kemik oluşumuna katkı sağlamakta ve aynı zamanda erişkinlerde aşırı yüklenmeye cevap olarak kondil genişlemesine neden olmaktadır (22). Bu dönemde gelişmekte olan disk anteriorda lateral pterigoid kas ile devam etmekte, posteriorda ise sonradan orta kulaktaki malleusu oluşturacak Meckel kıkırdağının üst uç kısmında gelişmekte olan ligamanla devamlılık arz etmektedir (21, 23). İnsan fetüs diskinin gelişmekte olduğu bu süreçte anterior ve posterior ataşmanlarının elastik lifler açısından zengin oluşu, diskin elastikiyetinin çiğneme kuvvetlerine cevap olarak oluştuğu savını çürütmektedir (24, 25). Gebeliğin 14. haftasında TME bir erişkin TME'sinin tüm komponentlerini taşımaktadır (24). Fetüs diski damar ve sinir içermekle beraber, bunlar doğumla birlikte diskten uzaklaşıp kaybolmakta ve sadece disk ataşmanında kalmaktadırlar (26). Mandibulanın lingulasıyla sfenoid kemiğin çıkıntısını bağlayan sfenomandibular ligaman aslında Meckel kıkırdağının kılıfının bir derivesidir (21).

4.2 Temporomandibular Eklem Anatomisi

Temporomandibular eklem, insan iskeletinde tüm eklemler içerisinde en karmaşık yapıya sahip olanıdır (27). Bilateral bir eklem olan TME, dış kulak yolunun hemen önünde temporal kemiğin skuamoz (pars squamosa) parçasında yer alan mandibular fossası (fossa mandibularis-glenoid kavite) ve artikuler eminensi ile mandibula kondilinin oluşturduğu diatroidal yapıda bir eklemdir (28). Diatroidal terimi iki kemiğin karşılıklı oluşturduğu eklemleri tanımlamak için kullanılmaktadır. Kemik

yapıların yanı sıra TME, özelleşmiş fibröz bağ dokularından gelişen disk, eklemi saran ve hareketini sınırlayan ligamanlar ve çevresinde ilişkili kaslardan oluşmaktadır (29).

Eklem diski (artiküler disk) eklemi iki ayrı kompartımana ayırmaktadır. Üst kompartıman eklem kayma hareketinden, alt kompartıman ise menteşe hareketinden sorumludur. Kayma hareketinin (translasyon) yanında menteşe hareketi de yapan bu eklem, yaptığı kayma hareketi nedeniyle artroidal, menteşe hareketinden dolayı da ginglimoid eklem denmekte ve TME yaptığı hareketler bütünüyle ginglimoartroidal eklem olarak adlandırılmaktadır (25, 29-31).

TME innervasyonu ve vaskülarizasyonu son derece zengin olan fibröz bağ dokusundan oluşan bir kapsülle çevrilidir. Ayrıca eklem iç yüzeyi sinoviyal sıvı üretip salgılayan bir sinoviyal membran ile döşenmiştir. Sinoviyal sıvı, kayganlaştırıcı etkisinin yanında, vaskülarize olmayan yapıların metabolik ihtiyaçlarını karşılamakta ve beslenmelerini sağlamaktadır (29).

4.2.1 Temporomandibular Eklem Kemik Yüzeyleri

Temporal kemiğin eklemi oluşturan yüzeyleri üç kısımda incelenebilir. Birincisi ve en büyük olanı artiküler, mandibular ya da glenoid fossa olarak adlandırılan, artiküler eminensin arkasından başlayarak eksternal akustik meatusla fossa arasında bir sırt oluşturan ve postglenoid prosese kadar uzayan kemik parçasıdır. Artiküler fossa fazla baskı kaldıramayacak kadar ince yüzeysidir. Fossanın medial duvarının hemen lateralinde sfenoid kemiğin çıkıntısı ve içerisinden arteria meningia media geçen foramen spinosum yer almaktadır. Fossanın lateral duvarı önde zigomatik tüberkülden başlayarak, arkada postglenoid tüberküle kadar uzamakta ve bu hat boyunca ekstraoral olarak ciltten palpe edilebilmektedir. Fossanın çatısı, beyinle eklem kavitesini birbirinden ayırmasına rağmen çok incedir. Tüm cerrahi prosedürlerde fossanın çatısını perfore edebilecek aşırı manipülasyonlardan kaçınılmalıdır. İkinci kısım olan artiküler eminens kalındır ve TME'nin majör fonksiyonel komponentini oluşturmaktadır. Temporal kemiğin artiküler yüzeyinin üçüncü kısmı preglenoid düzlem olarak adlandırılan eminensin önündeki düz kemiksel alandır.

Mandibular kondil, mediolateral yönde geniş, anteriposterior yönde dar şekil gösteren bir yapıdadır. Mediolateral yönde 15-20 mm genişlikte, anteriposterior yönde

8-10 mm çapındadır. Medial ve lateral ligamanlara yapışma alanı sağlayan medial ve lateralinde tüberküller içermektedir. Kondilin artiküler yüzeyi fibroblastlar ve çeşitli sayıda kondrosit içeren kalın bir tabaka halinde fibroelastik doku ile kaplıdır. Bu kondiler örtü fibrokartilaj sınıfında anılmakta ve içeriği yaşa ve bulunduğu kondiler bölgeye göre değişmektedir. Kartilaj yapının hakim olduğu genç bireylerde kondil hiperplastik karakter kazanmak suretiyle aşırı yüklenmelere uyum sağlamaktadır. İlerleyen yaşlarda kondilde sadece kartilaj artıkları kalmakta ve kondil tümüyle kalsifiye olmaktadır. Bu nedenle yaşlı bireylerde aşırı yüklenmeyle ortaya çıkan travmalar dejeneratif eklem hastalıklarına neden olmaktadır (25).

4.2.2 Temporomandibular Eklem Kapsülü

Eklem kapsülü eklemi dışarıdan saran, iyi derecede vaskülerize ve innervasyonu yüksek yoğun bağ dokusundan oluşan fibroelastik bir yapıdır. Kapsülün lateral yüzeyi, zigomatik tüberkül, glenoid fossanın lateral duvarı ve postglenoid tüberküle yapışmaktadır. Medialde kapsül, glenoid fossanın lateral duvarına tutunmaktadır. Posteriorde kapsül petrotimpanik fissüre tutunmakta ve bilaminar zonun üst kısmıyla birleşmektedir. Eklem diski, eklem kapsülüne anterior ve posteriorde damardan zengin, sinir lifleri bulunan gevşek yapıdaki elastik fibriller aracılığı ile bağlanır ve bu yapı alt çene hareketleri sırasında kondil ile kapsülün birlikte hareket etmesini sağlamaktadır. Anteriorde eklem diski ile kapsülü birbirinden ayırmak güçtür ve bu bölgede lateral pterigoid kas, kapsülü ön orta doğrultuda geçerek, disk ve kondile tutunmaktadır. Gevşek bağ dokusu yapısındaki ön kapsül duvarı aşırı kuvvetlere kapsülün diğer bölgeleri kadar dayanamaz. Lateralde eklem kapsülü oldukça sıkı yapıdadır ve lateral kapsülün kalınlaşarak temporomandibular ligamanı oluşturduğu düşünülmektedir. Bununla beraber yapılan kadavra çalışmalarının bazılarında bu ligamanın varlığını sorgulanmaktadır (25, 32).

4.2.3 Temporomandibular Eklem Diski

TME diski yoğun bağ dokusundan oluşan, sinir ve damar içermeyen ve baskıya adapte olabilen bir yapıdır (33). TME’de disk terimi menisküs terimine tercih edilmektedir. Diğer eklemlerde var olan menisküs orta kısmında perforasyon alanı içerebilmektedir. Ancak bu durum TME diski için her zaman patolojik sayıldığından

disk teriminin kullanılması daha doğrudur (25). Anatomik olarak lateralden bakıldığında disk ön, orta ve arka olarak üç kısımda incelenebilir. Bu kısımların yapısal olarak birbirinden herhangi bir ayrımı yoktur (29). Sentrik ilişkide ince olan diskin orta kısmı, artiküler eminensin alçalan eğimli kısmı ile ve kondilin artiküler yüzeyinin konveks bölgesi ile temas halindedir. Bundan dolayı disk anterior-posterior ve medial-lateral duvarlarıyla birlikte bikonkav yapıdadır. Artiküler disk anterior, posterior, medial ve lateralden kapsüle yapışmış vaziyettedir. Ayrıca fonksiyon esnasında diski kondile stabilize edebilmek için lateral pterigoid kasın üst karnı diske medial taraftan yapışmıştır (29).

Disk in içersinde kollajen demetlerle birlikte az sayıda elastik lifler de yer almaktadır. Disk in yapısında Tip-1 kollajen yapı baskındır. Az sayıda da olsa Tip-2 kollajene rastlanılmaktadır. Elektron mikroskobuyla yapılan incelemelerde disk in aşırı yüklemeye maruz kalan kısımlarında kollajen demetlerin kalınlaştığı gösterilmiştir. Tüm bu bilgiler disk in iki kemik arasında adaptasyon yetisiyle şok abzorbe edici olarak vazife gördüğünü ortaya koymaktadır (25, 29).

4.2.4 Temporomandibular Eklemin Retrodiskal Dokuları

Retrodiskal lamina ve bilaminar zone olarak da adlandırılan, disk in posteriorunda yer alan yüksek derecede innervasyona ve vaskülarizasyona sahip bu yapı sinoviyal sıvı üretiminde de rol almaktadır. Üst kısmı süperior retrodiskal lamina olarak adlandırılmakta ve elastik lifler içermektedir. Süperior retrodiskal lamina timpanik yüzeye tutunur ve aşırı translasyon hareketlerinde diski stabilize eder. Alt kısmı inferior retrodiskal lamina olarak adlandırılmakta ve kollajen lifler içermektedir. Bu kısım diski kondilin artiküler yüzeylerinin posterior marjinine bağlamaktadır. Retrodiskal lamina bu sayede rotasyonel harekette disk in kondil üzerindeki aşırı rotasyonuna engel olmaktadır (29). Retrodiskal lamina sinir ve damardan zengindir. Birçok proprioseptif ve nosiseptif reseptör içermektedir (34).

4.2.5 Temporomandibular Eklemin Ligamanları

TME ligamanları kollajenden teşekkül etmiştir ve bu ligamanlar kondil ve disk hareketini sınırlayıcı vazife görürler. Elastik yapıda olmayan eklem ligamanlarının travma veya uzun süreli basınç sonucu boylarının uzaması, eklemd e hipermobilit e ve

eklem fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilmektedir. Kollateral, kapsüler ve temporomandibular ligamanlar fonksiyonel ligamanlar iken; sfenomandibular ve stilomandibular ligamanlar, uzak bölgedeki kemiklerin çıkıntılarına tutunarak pasif sınırlayıcı etki gösterdiklerinden dolayı , aksesuar ligaman sayılmaktadır (25, 29, 35).

4.2.5.1 Kollateral Ligaman

Diski medial ve lateralden kondile bağlayan ligamandır. Görevi kondiler hareket esnasında diskin kondilden uzaklaşmasını engellemektir. Rotasyon hareketinde kondilin diskle birlikte hareketini sağlayan bu ligaman, sıkı olması nedeniyle translasyon hareketinde de diski kondille birlikte hareket etmeye zorlamaktadır (36).

4.2.5.2 Kapsüler Ligaman

Üstte temporal kemikten başlayıp altta kondil boynuna yapışır. Diske medial ve lateralden, anterior ve posteriordan kollateral ligamentle birleşecek şekilde bağlanır (37). Medial, lateral ve inferior kuvvetlere karşı koyarak eklemi bir arada tutar. Kapsül sayesinde eklem dislokasyondan korunmaktadır. İkinci vazifesi sinoviyal sıvıyı eklem alt ve üst kompartımanlarında hapsetmektir (29, 38).

4.2.5.3 Temporomandibular Ligaman

Diğer iki ligamanın aksine eklem medial ve lateral tarafında değil, sadece lateralinde yer almaktadır. Bu şekilde karşı taraftaki eklemle ortak vazife görürler. Dış oblik bant ve iç horizontal bant olmak üzere iki ayrı bölümden oluşur (29, 36). Dış oblik bant, artiküler tüberkülden posterior ve inferiora uzanarak, kondil boyununun dış arka yüzeyine yapışır. İç horizontal bant ise artiküler tüberkülden, dış oblik bantın yapıştığı yerin hemen medialinden orjin alıp horizontal olarak posteriora devam eder ve kondilin lateral kutbuna ve diskin posterioruna yapışır (29). Görevi diskin posterior hareketini kısıtlayarak, retrodiskal laminayı korumaktır (35).

4.2.5.4 Sfenomandibular Ligaman

Sfenoid kemiğin boynuzundan aşağı doğru ilerleyerek mandibulanın lingulasına ve kondil boyununun medial tarafının alt kısmına yelpaze şeklinde yapışır. Lateral

pterygoid kas aktivasyonunda bir dereceye kadar rotasyon merkezi olarak görev alır (28). Ağzın çok açılmasını engellemekte , anterior ve medial hareketleri sınırlandırmaktadır.

4.2.5.5 Stilomandibular Ligaman

Stiloid prosten orjin alan bu ligaman mandibula angulusunun posterior sınırına medial pterigoid kasın fasyasıyla birleşerek yapışır. Sfenomandibular ligaman gibi rotasyon merkezi olarak görev yapar, ayrıca aşırı protruziv ve medial hareketleri önler. Retrodiskal laminanın üst bölümünü aşırı gerilmeden korumaktadır (25, 39).

4.2.6 Sinoviyal Membran

Eklem kapsülünün iç yüzeyi ve disk ligamanlarının iç yüzeyi sinoviyal membran ile kaplanmıştır. İnce, düz ve yüksek derecede inervasyona ve vaskülarizasyona sahip bu membran epitel içermez (29). Histolojik olarak sinoviyal membran intimal ve subintimal tabakalar içermektedir ve bu tabakaları ayıran gerçek bir bazal lamina bulunmamaktadır (25). İçerisinde bulunan sinoviyal hücreler fagositik, sekretuar görevlerinin yanı sıra sinoviyal sıvıda bulunan ve bir glikozaminoglikan olan hyalüronik asit üretiminden de sorumludur.

4.2.7 Sinoviyal Sıvı

Eklem içeriğini dolduran yüksek konsantrasyonda hyalüronik asit içeren bir sıvıdır. Sıvının yüksek vizkozitesi de içerdiği hyalüronik asitten kaynaklanmaktadır. Plazma proteinlerine eşdeğer proteinler içeren sinoviyal sıvının total protein konsantrasyonu, plazmanın total protein konsantrasyonundan düşüktür (29). Üst kompartımanda 1.2 cc alt kompartımanda 0.9 cc olmak üzere eklemde toplamda ortalama 2.1 cc sinoviyal sıvı vardır (25). Sinoviyal sıvı, bir glikoprotein olan lubrikini salgılayarak eklem yüzeylerinin kayganlaşmasını sağlar (40). Fagositozla eklem içerisindeki debrisı uzaklaştırır ve eklem kartilajının beslenmesinden sorumludur (25, 29).

4.2.8 Temporomandibular Eklem Vaskülarizasyonu ve İnervasyonu

TME'nin beslenmesi posteriordan süperfisiyal temporal arterin ve maksiler arterin dallarından ve anteriordan masseterik arterden sağlanır. Eklemde venöz dönüşü

retrodiskal doku civarında bulunan zengin venöz pleksus sağlar. Protruziv hareketlerde retrodiskal dokunun gerilmesiyle venöz plexus dolarken retruziv hareketlerde retrodiskal dokunun sıkışmasıyla venöz plexus boşalmaktadır.

TME'nin innervasyonunu masseterik ve posterior derin temporal sinirin katılımıyla, aurikulotemporal sinirin dalları sağlamaktadır. Eklemdeki çoğu sinir vazomotor ve vazosensör nitelikte olup sinoviyal sıvı üretiminde rol almaktadır (29).

4.3 Çiğneme Kasları

Sadece mandibula ramusuna yapışan dört büyük kasın çiğneme kası olarak kabul edilmesine karşın, çoğunluğu bilateral olan toplamda 12 kas mandibula hareketine yön vermektedir (28).

Anatomik pozisyona göre kaslar iki grupta incelenebilir.

1. Supramandibular grup:

Temporal

Masseter

Medial pterigoid

Lateral pterigoid

2. Inframandibular grup:

Suprahyoid kaslar: digastrik, geniohyoid, mylohyoid ve stylohyoid)

Infrahyoid kaslar (sternohyoid, omohyoid, sternotiroid, tirohyoid) olarak iki gruba ayrılır (28, 29, 35).

4.3.1 Masseter Kas

Zigomatik arkten orijin alıp mandibula lateral yüzüne yapışan dikdörtgen şeklindeki bu kas çenenin en güçlü elevatör kasıdır. Superfisiyal ve derin olarak iki kısma ayrılmaktadır. Superfisiyal parça, zigomatik kemiğin alt sınırından ve zigomatik arkın ön 2/3 ünde orijin alıp aşağı ve arkaya doğru seyrederek mandibulanın angulusuna yapışır. Derin parça zigomatik arkten orijin alıp mandibula angulusunda superfisiyal parçanın tutunduğu kısmın hemen üzerine yapışır. Esas vazifesi ağız kapatmak olan bu kasın superfisiyal parçasının protrüzyonda da rolü vardır (35).

4.3.2 Temporal Kas

Yelpaze şeklindeki bu kas orijinini parietal, temporal, frontal ve sfenoid kemiklerin oluşturduğu temporal fossadan almaktadır. Kas lifleri zigomatik arkın altından öne ve aşağı uzayarak koronoid prosese ve üçüncü molar dişin distaline kadar olan alçalan ramusun ön yüzeyine tutunmaktadır. Kuvveti zayıf olan bu kas üç kısımda incelenebilir: ön kısım, orta kısım ve arka kısım. Ön kısım lifleri vertikal ve aşağı doğru seyretmekte, orta kısım lifleri oblik seyretmekte ve arka kısım lifleri horizontal seyretmektedir. Ağız kapatmaya yardımcı olan bu kas horizontal ve oblik seyreden lifleri nedeniyle de bir miktar mandibula retrüzyonunda görev almaktadır (29).

4.3.3 Medial Pterigoid kas

Dikdörtgen şeklindeki bu kas orijinini pterigoid fossa ve pterigoid prosesin lateral kısmının iç yüzeyinden almaktadır. Bazı lifleri maksilla tüberden ve palatin kemikten de orjin alabilmektedir. Inferiora ve posteriora seyreden lifleri mandibula angulusuna yapışmaktadır. Masseter kas gibi kuvvetli bir kastır. Esas vazifesi ağız kapatmak olan bu kasın unilateral protrüzyonda da rolü vardır (29).

4.3.4 Lateral Pterigoid Kas

İki ayrı kas olarak da düşünülebilecek şekilde iki parçaya ayrılmaktadır. Büyük olan alt karnı, sfenoid kemiğin lateral pterygoid laminasının lateral yüzünden orjin alıp, kondilin anteriorundaki pterygoid foveaya yapışmaktadır. Üst karnı sfenoid kemiğin büyük kanadının infratemporal yüzünden orjin alıp, kondilin üst kısmına yapışmaktadır. Yapılan anatomik çalışmalar üst karnın liflerinin diskten ziyade kondile yapıştığını göstermiştir (28). Ağız açan primer kas lateral pterigoid kastır. Primer vazifesi ağız açma olan bu kas, tek taraflı çalıştığında unilateral protrüzyona neden olur. Kasın sağ ve sol alt karnı birlikte kasılırsa kondilleri artiküler eminensten aşağıya doğru çekerler. Bu hareketle mandibulada protrüzyon meydana gelir. Tek taraflı kasılma gerçekleşirse, mandibula ters tarafa doğru mediotrüsiv hareket yapar. Lateral pterygoid kas mandibulayı açan kaslarla birlikte çalıştığında, mandibulanın aşağıya doğru hareket etmesini ve kondillerin artiküler eminens içinde ileriye ve aşağıya doğru ilerlemesini sağlar. Üst karnı, alt karnın aksine ağız açma esnasında pasiftir. Superior lateral

pterygoid kas dişler kapanış halinde iken, özellikle dişler güçlü olarak birbirine çarptığında aktiftir (35).

4.3.5 Digastrik kas

Çiğneme kası olarak değerlendirilmese de yutkunma fonksiyonlarında önemli rolü vardır. İki karınlıdır.

1-Arka karın: Mastoid çıkıntından başlar. Lifler ileriye ve aşağıya doğru uzanarak intermediat tendonu oluşturur ve hiyoid kemiğe yapışır.

2-Ön karın: Mandibulanın lingual yüzeyinde, alt sınırın hemen üzerinde ve orta hatta yakın bir fossadan başlar. Lifler aşağıya ve geriye doğru uzanıp aynı intermediat tendona bağlanır.

4.3.6 Geniohyoid Kas

Hiyoid kemikten mandibular simfizinin iç yüzeyindeki genial tüberküle uzanır. Hiyoid kemiği yukarı veya alt çeneyi aşağıya çeker.

4.3.7 Mylohyoid Kas

Hiyoid kemikten alt çenenin lingualindeki linea mylohyoideaya uzanır. Hiyoid kemiği yukarı kaldırır veya alt çeneyi aşağı çeker, ağız tabanını yukarı kaldırır.

4.3.8 Stylohyoid Kas

Hiyoid kemikten temporal kemiğin styloid çıkıntısına uzanır. Hiyoid kemiği ve ağız tabanını yukarı kaldırır.

4.4 Temporomandibular Eklem Hareketinin Biyomekaniği

Öncelikli görevi çiğneme ve konuşma olan TME'nin her türlü rahatsızlığının teşhis ve tedavisinde en önemli hususlardan biri hareket mekanizmasının anlaşılmasıdır. Kompleks serbest mandibular hareketlerin oluşmasında dört ayrı eklem rol oynamaktadır. Alt ve üst eklemler çift taraflı düşünüldüğünde, bu kompleks hareketlerin kaynağının dört farklı eklem olduğu anlaşılmaktadır.

TME de iki farklı hareket meydana gelmektedir. Bunlar; rotasyon ve translasyondur.

Rotasyon (dönme): Disk ile kondilin bileşiminden oluşan alt eklemler bu hareketten sorumludur. Hareketin doğası tam bir menteşe hareketidir. Rotasyonun merkezi her iki kondili horizontal olarak birleştiren eksendir (41). Saf rotasyon hareketinin miktarı interinsizal ölçümde yaklaşık olarak 2.5 cm'ye tekabül etmektedir.

Translasyon (kayma): Üst eklemin komponentleri olan temporal fossa ve diskin ortaya koyduğu harekettir. Kollateral ligamanlar tarafından birbirlerine bağlı tutulan disk ve mandibula birlikte translasyon hareketini gerçekleştirir.

Mandibulanın tüm hareketlerinde, simetrik olsun ya da olmasın kondil, disk ve artiküler eminensin yakın temasları vardır. Kas yapının birlikte bilateral fonksiyon görmesiyle saf açma, kapama, retruziv ve protruziv hareketler ortaya çıkmaktadır. Çiğneme gibi asimetrik hareketlerin gerçekleşebilmesi için kas yapının unilateral hareketiyle birlikte her iki eklemin değişik derecelerde translasyon ve rotasyon hareketleri yapması gerekmektedir.

Tüm fonksiyonlar esnasında kondil, disk ve artiküler eminensin pozisyonları supramandibular grup başta olmak üzere çiğneme kaslarının sürekli aktivitesiyle belirlenmektedir. TME ligamanları eklemi hareket ettiremez, fakat aşırı yüklenmeye bağlı olarak gerilip uzayabilir. Ligamanların elastik bir mekanizması olmadığından gerilmeden sonra orijinal hallerine geri dönemezler.

Çene açılma hareketini lateral pterigoid kaslar başlatır. Hareket digastrik, geniohyoid ve milohyoid kaslar tarafından mandibulanın aşağı çekilmesi ile devam eder, bu sırada hyoid kemik infrahyoid kaslar tarafından sabitlenmiş konumdadır. Rotasyon ve translasyon hareketlerini bünyesinde toplayan mandibular hareketler, açma-kapama, protrüzyon-retrüzyon ve sağ sol lateral hareketleri içermektedir. Mandibulanın açma-kapama, protrüzyon ve retrüzyon hareketlerinde, her iki eklem simetrik olarak hareket ederken lateral hareketlerinde TME hareketleri simetrik değildir.

Çenenin kapanması karmaşık bir harekettir. İlk olarak; kondiller ve disk, artiküler eminens üzerinde aşağı ve öne doğru kayarken çenenin protrüzyonu meydana gelir.

Bunu takiben kondilin fiksasyonu, mandibulanın depresyonu ve retraksiyonundan oluşan yükselme hareketi gerçekleşir. Ağız kapalıyken kondiler proses dış kulak yolunun ön duvarına yaklaşır ve dış kulak yolu kemik duvarı mandibulanın daha arkaya gitmesine engel olur.

Çenenin protrüzyonu, lateral pterigoid kasların kasılması ile oluşur ve bu hareket, disk ile kondilin artiküler eminensin önüne ve aşağısına doğru kaymasına neden olur. Protrüzyon sırasında lateral pterigoid kaslar, medial pterigoid kaslar tarafından desteklenir, bu esnada masseter ve temporal kaslar mandibulayı yükseltirler.

Retrüzyon, çeneyi dinlenme pozisyonundan daha arkada bir pozisyona getirir. Bu hareket masseter kasının derin kısmı ve temporal kas tarafından yaptırılır (29, 35).

4.5 Temporomandibular Eklem Düzensizlikleri

Temporomandibular eklem düzensizlikleri (TMD) ile ilgili gözlemler ve çalışmalar ilk olarak 19. yüzyılda başlamıştır. TMD'nin etiyojisi hakkında ilk görüş 1918 yılında bir anatomist olan Prentiss tarafından öne sürülmüştür. Prentiss, orofasiyal ağrının kaynağının; kondilin, östaki kanalı, aurikulotemporal damar, sinir ve TME'ye uyguladığı basınç olduğu fikrini savunmuştur (42).

Bu konudaki ilk düzenli bilgiler bir otorinolaringeolog olan James Costen'in 1934'de yayımlanan makalesinde ortaya konmuştur. Costen'in ortaya koyduğu çene ve yüz bölgesindeki ağrı, baş ağrısı, işitme kaybı, baş dönmesi, dil, burun ve sinüslerdeki yanma hissi ve trismusu içeren klinik semptomlar kompleksi literatürde Costen Sendromu olarak adlandırılmaya başlanmıştır. Costen, semptomların dişlerin kapanış ilişkilerinin bozukluğundan kaynaklandığını düşünüp; rahatsızlığı oklüzal splintlerle tedavi etmeye çalışmıştır (43).

1955 yılında TME disfonksiyonu ile ilgili bilimsel araştırmalar hız kazanmıştır. 1956 yılında Schwartz, çiğneme kaslarında oluşan spazm ve psikolojik faktörlerin TMD'de önemli rol oynadığını belirtmiştir. Mastikatör bozuklukları, eklem organik bozukluklarından ayırmak amacıyla "TME Ağrı-Disfonksiyon" terimini önermiştir (44).

1959 yılında Shore "Temporomandibular Eklem Disfonksiyon Sendromu" terimini ortaya atmıştır (45). 1969 yılında Laskin, "Myofasiyal Ağrı-Disfonksiyon"

teriminin kullanmış ve kas spazmının emosyonel stres nedeniyle oluşan kronik oral alışkanlıklar sonucu ortaya çıktığını bildirmiştir (46).

1989'da Bell (14) tarafından "Temporomandibular Rahatsızlıklar (düzensizlikler –bozukluklar)" terimi ortaya atılmıştır. Bu terim Amerikan Diş Hekimleri Birliği (ADA) tarafından da kabul edilmiştir. günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (1, 38, 47-50).

4.6 Temporomandibular Eklem Düzensizliklerinin Sınıflandırılması

1990 yılında Amerikan Orofasiyal Ağrı Akademisi'nin (American Academy of Orofacial Pain) (AAOP) TMD için hazırladığı sınıflandırma, Uluslararası Baş Ağrısı Birliği'nin (International Headache Society, IHS)'nin yaptığı "Baş ağrısı rahatsızlıkları, kranial nevralji ve yüz ağrılarının sınıflandırılması" içinde yer almıştır (51). Sonraları bu sınıflama Okeson tarafından modifiye edilerek, gelişimsel rahatsızlıklar, çiğneme kası rahatsızlıkları, kronik mandibular hipomobilitate ve TMD olarak dört ana başlık altında toplanmıştır (52).

4.6.1 Konjenital ve Gelişimsel Eklem Hastalıkları

Mandibula, TME, orta ve iç kulak yapıları I. ve II. Brankial arklardan köken almaktadır. Bu yapılar oluşurken veya gelişirken arteriyel beslenmenin bozulması veya başka bir nedenle hücre proliferasyonu ve/ya hücre göçünün kesintiye uğramasıyla konjenital anomaliler ortaya çıkmaktadır (25).

a- Konjenital ve gelişimsel kemik hastalıkları:

- 1- Agenezi: Kondilin oluşmamasıdır. Daha çok sendromlu bireylerde görülür.
- 2- Hipoplazi: Kondilin az gelişmiş olduğunu tarif eder. Konjenital ya da sonradan kazanılmış olabilir. Sonradan kazanılmış olanın sebebi; enfeksiyon, metabolik değişiklikler, bebeklik-çocukluk döneminde kondiler bölgeye gelen travma, radyasyon tedavisi veya romatoid artritir. Fasiyal deformite, lateral hareketlerde kısıtlanma, ağız açılırken deforme olan tarafa kayma ve maloklüzyon söz konusudur.
- 3- Hiperplazi: Etiyolojisi tam olarak belli olmayan, enfeksiyon sonucu gelişmesi muhtemel durumdur. Yaklaşık 25 yaş civarında gelişimi tamamlayan TME'nin, en aktif geliştiği dönem intrauterin yaşam ve doğumdan sonraki ilk yıllardır. Bu dönemde aşırı

stimulus olursa, kondil gelişimi sonucunda yüzde asimetri oluşturacak boyutlara gelebilir. Mandibula etkilenen tarafta uzar, fonksiyonlar azalır ve hareketler kısıtlanır.

4- Neoplazi: Tüm TME neoplazileri içerisinde en sık karşılaşılan osteomdur. Kondil gelişikten sonra artiküler yüzeyin altında kalan kırıldak; kondrom, osteokondrom veya kondroblastom gibi neoplazilerin gelişim orijini olabilmektedir. Eklemde malign tümörleri ise genellikle sekonder yayılım gösterirler ve ender görülürler. Malign tümörler arasında; kondrosarkom, sinoviyal sarkom, fibrosarkom, multiple miyelom sayılabilir (53).

b-Konjenital ve gelişimsel kas hastalıkları:

1- Hipotrofi

2- Hipertrofi

3- Neoplazi

4.6.2 Kas Rahatsızlıkları

4.6.2.1 Reaksiyonel Kas Kasılmaları

Lokal (uzun süreli diş tedavisi, sakız çiğnemek ve yüksek yapılmış restorasyonlar vb.) veya sistemik (emosyonel stres vb.) faktörler çiğneme kasları vasıtasıyla santral sinir sistemini uyarır ve bu sayede kaslarda hipertonic bir durum oluşur. Ortaya çıkan spazm ve kasılmalar çabuk çözülecek karakterdedir. Mandibula hareketleri ağrı nedeniyle sınırlıdır. Ağrı fonksiyon ile artar. Hastaların genel şikayeti kas yorgunluğu ve ağrıdır.

4.6.2.2 Lokal Kas Ağrısı

Enflamatuvar olmayan kas rahatsızlığıdır. Genellikle uzayan reaksiyonel kas kasılması sonucu ortaya çıkar. Oluşum sebepleri arasında; uzamış kas kasılması, travma, artmış emosyonel stres ve idiyopatik kas ağrıları yer almaktadır. Ağız açmada kısıtlılık vardır. İstirahatta ağrı minimaldir. Fonksiyon ile ağrı artar.

4.6.2.3 Myofasiyal Ağrı

Kas ve tendonlarda sebebi bilinmeyen trigger noktalarının tetiklenmesiyle ortaya çıkan ağrılardır. Omuz ve boyun kaslarında (trapezius ve sternokleidomastoid kas) bulunan bu tetik noktalar TME eklem bölgesinde ağrı şikâyetine sebep olabilir.

4.6.2.4 Myospazm

Santral sinir sisteminin indüklediği istemsiz kas kasılmasıdır. Hasta anamnezde ani başlayan kas rijiditesine bağlı çene hareketlerinde kısıtlanma olduğunu söyler. İstirahat sırasında olmayan ağrı fonksiyonla ortaya çıkar. Klinik bulguları reaksiyonel kas kasılması ile aynı olmakla birlikte gerçek bir fonksiyon bozukluğu mevcuttur. Etkilenmiş kasların palpasyonu ile bu kaslarda aşırı bir ağrı ve sertlik hissedilir.

4.6.2.5 Myalji

Kronik olarak devam eden ağrılı kas rahatsızlığıdır. En yaygın sebepleri artmış lokal kas ağrısı veya myofasiyal ağrıdır. Hastalarda ağız açama kapasitesi azalmıştır. İstirahatte zaten mevcut olan ağrı fonksiyon ile daha da artar. Kas dokuları palpasyonda ağrılıdır. Kaslarda gerginlik hissi söz konusudur (35, 53)

4.6.3 Enflamasyonlu Eklem Hastalıkları

Travmaya veya disk deplasmanına bağlı olarak eklem içi ve çevre dokuların enflamasyonuna sebep olan hastalık grubudur. Temporomandibuler eklem en çok etkilenen alanları posterior ataşmanlar, kollateral ligamanlar ve periartiküler dokulardır (kapsül, synovium ve TME ligamanları) (35). Genellikle fonksiyon ile şiddetlenen devamlı, derin ağrı ile karakterizedir. Retrodiskal dokular, kapsüler yapı, sinoviyal dokular ve artiküler yüzeylerde meydana gelen enflamatuvar hastalıklar benzer klinik bulgular gösterdiğinden ayırıcı tanıyı güçleştirmektedir.

4.6.3.1 Sinovit / Kapsülit

Eklemde aşırı yüklenmeye bağlı olarak sinoviyum ve kapsülde meydana gelen enflamatuvar, ağrılı durumdur. Genellikle eklem içinde irritasyona sebep olan travma veya anormal fonksiyonlar sonucunda sinovit oluşmaktadır. Eklem palpasyonu veya fonksiyonu sırasında, kondilin eklem içerisinde yukarı ve/veya geriye doğru yer

değiştirmesi sonucu ortaya çıkan kapsül içi lokalize ağrı ile karakterizedir. Sinovit, eklem boşluğundaki efüzyona bağlı olarak, şişliğe ve sinoviyal sıvıda değişime yol açmaktadır. Ödem etkilenen eklemlerle aynı taraftaki posterior dişlerin oklüzyona gelmesini güçleştirebilir. Retrodiskit ve sinovitin semptomları birbirine çok benzer ve ayırıcı tanısı oldukça zordur.

Hastadan alınacak anamnez, ayırıcı tanıda önemli rol oynamaktadır (35). Kapsülit semptomları genellikle sinovit ile aynıdır ve tanıda ayırım güçtür.

4.6.3.2 Retrodiskit

Retrodiskal laminanın enflamasyonudur. Genelde ani travma hikayesi vardır. Retrodiskit gelişen eklem tarafında ısırmada ciddi ağrı meydana gelir. Retrodiskal dokular, damar ve sinirden zengin yapılar olduğundan aşırı yükleri tolere edemezler. Retrodiskit, normal kondil - disk ilişkisinde veya bu ilişkide bir bozukluk olduğunda ortaya çıkabilir. Kondil - disk ilişkisinin normal olduğu durumlarda ağrı genellikle, retrodiskal dokuların aşırı gerilmesi veya anormal kuvvetlere maruz kalması ile oluşan akut enflamasyondan kaynaklanmaktadır.

4.6.3.3 Artrit

Artritik değişiklikler TME’i en çok etkileyen patolojik değişiklikler olup çoğunlukla belirti göstermezler. Dejeneratif ve romatoid artrit en sık görülen tiplerdir. Temporomandibular eklemlerde artrit; enflamatuvar, enflamatuvar olmayan, travmatik, enfeksiyöz ve metabolik nedenlerle oluşabilir.

4.6.3.4 Temporomandibular Eklem ile İlgili Yapıların Enflamasyonlu Hastalıkları

1- Temporal tendinit

2- Stilomandibular ligament enflamasyonu

4.6.4 Kronik Mandibular Hipomobilité

4.6.4.1 Ankiloz

1- Fibröz ankiloz

2- Kemiksel ankiloz

Hastanın travma ya da enfeksiyon hikayesi mevcuttur. Hareket her yönden kısıtlanmıştır. Ankiloz unilateral ise orta hat etkilenen tarafa doğru kayar. Kondil karşı tarafa doğru laterotrüzyon ya da protrüzyon yapamaz.

4.6.4.2 Kas Kontraktürleri

1- Myostatik

2- Myofibrotik

Kas yaralanması yada kasın uzun süre fonksiyonu sonucu kasın tutulmasıdır. Tutulma myostatik ise kısıtlanma hikâyesi kısa, myofibrotik ise uzun sürelidir.

4.6.4.3 Koronoid Engel

Koronoid prosesin uzamasıyla zigomatik arka veya zigomatik kemiğin infratemporal yüzüne çarpmasıyla ağız açıklığının normal sınırlarda sağlanamamasıdır. Etiyolojisinde bir çok faktör suçlanmasına rağmen nedeni halen bilinmemektedir.

4.6.5 Kondil-Disk Kompleksinin Düzensizlikleri

Kondil-disk düzensizlikleri, rotasyonel hareketleri yönlendiren ve sınırlayan diskal ligamanların, kapsüler ligamanın ve retrodiskal laminanın uzaması ve deforme olması sonucu ortaya çıkar. Diskin yer değiştirmesi sıklıkla anteriomedial yöndedir. Lateral ve posterior disk deplasmanları nadir görülen durumlardır. Disk deplasmanının iki tipi mevcuttur (39, 49, 54).

4.6.5.1 Redüksiyonlu Disk Deplasmanı

Disk kondil üzerinden daha anteriorda konumlanmıştır. Diskin yerleştiği bu anormal konum itibarıyla kondil yüzeyi ile sürekli temas halinde olan diskın posterior bandında incelme gerçekleşir. İncelen ve deforme olan posterior bant diskın daha da öne

kaymasına müsaade eder. Klinik tabloda ağrının eşlik etmediği “klik” sesi ile gözlemlenebilir (39, 49, 54-57). İleri dönemde posterior bandın iyice incilmesiyle disk daha da anteriora kayar. Disk deplasmanı anterior disk deplasmanı olarak tarif edilse de genellikle anteromedial yönlüdür. Hastalar klik sesinden ve ara sıra ağızlarının açılırken kilitlenip düzelmesinden bahseder. Ağız açılırken çene ucu deplasman olan tarafa yönelir ve maksimum ağız açıklığında mandibular orta hat normal konuma gelir. Klinik olarak çoğunlukla belirgin karşılıklı “klik” mevcuttur. Ağrı her zaman bulunmasa da, genellikle eklem hareketleri esnasında görülür. Ağrının eklem içi enflamasyona bağlı geliştiği düşünülmektedir. Ağız açılırken kısıtlama genellikle görülmez, hareket normaldir (58, 59).

4.6.5.2 Redüksiyonsuz Disk Deplasmanı

Disk ağız açılırken geri dönemeyecek kadar kondil anterioruna deplase olmuştur. Klik sesi alınmaz. Ağız açıklığı kısıtlıdır ve çene ucu disk deplasmanı bulunan tarafa defleksiyon gösterir. Aynı yöndeki yan hareketler normal fakat karşı tarafa yapılan hareketler kısıtlıdır. Akut safhalarda ağrılıyken, olay kronikleştikçe kondilin retrodiskal dokulardaki innervasyonu bozması sonucunda ağrı ortadan kalkar. Daha ileri dönemde kondil travmasıyla retrodiskal dokular disk benzeri karakter kazanır ve deplase olan diskin incilmesiyle ağız açıklığında artış olur. Bu kronik dönemde diskte perforasyonlar gözlemlenebilir ve buna bağlı olarak krepatasyon alınabilir (52, 59).

4.6.6 Eklem Yüzeylerinin Yapısal Uyumsuzlukları

4.6.6.1 Şekil Değişiklikleri

Kondilin ve temporal kemiğin artiküler yüzeylerinin normal şekil ve kontürlerinden sapması ve disk perforasyonlarını tanımlar. Kondilin düzleşmesi, fossanın sıkışması, eklem yüzeylerindeki kemik çıkıntılarının oluşması, eklem diskinin delinmesi veya parçalanması gibi durumlarda eklem disfonksiyonları ortaya çıkar. Açma kapama esnasında disfonksiyon gözlenirken ağrı görülmeyebilir.

4.6.6.2 Adezyonlar

Disk-kondil ve kondil-fossa arasında oluşan yapışıklıklardır. Eklem lubricasyonunun azalmasıyla ortaya çıkabilir. Üst eklem boşluğunda meydana geldiği

zaman kondil-disk kompleksinin normal translasyon hareketi engellenir. Alt eklem boşluğunda meydana gelirse, yapışma kondille disk arasında olduğundan, rotasyonel hareket kaybolur ama translasyon hareketi normaldir. Hastanın ağız açıklığı normaldir ancak maksimum açıklıkta hasta bir atlama ya da yakalama hissi tarif eder. Klinik olarak teşhisi güçtür

4.6.6.3 Hipermobilité

TME'nin hipermobilitesi hastalar tarafından genellikle fark edilmeyen yaygın kronik bir durumdur. Hastalar çoğunlukla TME rahatsızlıkları günlük yaşam faaliyetlerine engel olduğunda medikal tedaviye başvurmaktadır. İlk kez 1947'de Schultz (15) "hipermobilite" terimini TME hareketinin normalden fazla olduğu durumları ifade etmek için kullanmıştır. TME'nin hipermobilitesinde kondil; ağız açıldığında, artiküler tüberkülün anterior ve superioruna yerleşmektedir. Hipermobilité kondilin sublüksasyon ve dislokasyonuna zemin hazırlayabilmektedir (11).

4.6.6.4 Sublüksasyon

TME'de sublüksasyon, ağız maksimum açık pozisyondayken kapsülün gevşekliğı nedeniyle kondilin gereğinden fazla artiküler eminensin önüne çıkmasını ve takiben kolayca kendiliğinden yerine oturmasını tarif eder (60).

Sublüksasyon, maksimum ağız açık pozisyondayken bir anlık kapatamamayı tanımlamaktadır. Sublüksasyonda mandibula kondili artiküler eminensin önüne geçmektedir ve kondil kendiliğinden redükte olabildiğinden sublüksasyon parsiyel bir dislokasyon olarak da tanımlanmaktadır. Sublüksasyon ve dislokasyonun farkı, dislokasyonda uzun süreli ve profesyonel müdahaleye ihtiyaç duyulacak şekilde ağız kapatamama halinin var olmasıdır (29).

Sublüksasyona sahip hasta eğer asemptomatik ise bu tür hipermobilité normal bir varyans olarak düşünölmeli, patoloji sayılmamalıdır (61).

Sublüksasyon genellikle yemek yeme ve esneme esnasında ağzın fazla açılmasıyla ilişkilidir. Dental tedavi gibi ağzın uzun süreli ve çokça açık kaldığı veya endotrakeal entübasyon gibi ağzın büyükçe açıldığı işlemler de sublüksasyona neden olabilmektedir. Sublüksasyon akut travma sonrası gelişebileceğı gibi Ehler-Danlos

sendromu veya Parkinson hastalığı gibi kronik durumlarla da ilişkili olabilir (29). Akut sublüksasyonda intra-artiküler efüzyona ve kas spazmlarına bağlı olarak ağrı gelişmektedir (62, 63).

4.6.6.5 Dislokasyon

Dislokasyon, ağız maksimum açıldığında kondilin artiküler eminensin önünde konumlanacak ve bu konumda sabit kalacak şekilde eklem yüzeylerinin tümüyle birbirinden ayrılması şeklinde tanımlanmaktadır (64, 65).

Literatürde kronik rekürren dislokasyon (KRD) ve ilişkili durumları tarif etmek için kullanılan terminoloji karmaşık ve çelişkilidir. TME dislokasyonu, mandibular dislokasyon, kondiler dislokasyon ve lüksasyonu tarif etmektedir. Dislokasyonun insidansını ise akut, kronik, rekürrent ve uzun süreli terimleri ifade etmektedir.

Dislokasyon terimi, literatürde genel olarak ağız maksimum açıldığında, mandibular kondilin tepe noktasının, artiküler eminensin en konveks noktasının önüne geçip, kendiliğinden redükte olamaması durumunu ifade etmek için kullanılmaktadır.

TME dislokasyonu, 1961 yılında Silver ve Simon tarafından meniskotemporal ve meniskokondiler olarak iki ayrı sınıfa ayrılmıştır. Meniskotemporal dislokasyon, disk ve kondilin birlikte eminensin önüne geçtiği durumu; meniskokondiler dislokasyon ise kondilin posteriora deplase olmuş diskten ayrı şekilde eminensin önüne geçtiği durumu ifade etmek için kullanılmıştır (66). 2002 yılında Nitzan bu iki durumu kondiler dislokasyon (meniskotemporal) ve açık kilit (meniskokondiler) olarak tarif etmiştir (67). Tekrarlayan dislokasyonlar 'rekürren dislokasyon' veya 'gerçek lüksasyon' olarak anılmaktadır (68, 69). Akut dislokasyonda kondil ani olarak artiküler eminensin önüne çıkmakta ve önünde kilitli kalmaktadır. Kronik rekürren dislokasyonda ise kondil, eminensin hemen önüne kaymakta ve kolayca yerine dönmektedir. Hastaların birçoğu kendi kondillerini redükte edebilmektedirler (60, 62). TME dislokasyonunun klinik belirtileri; hastanın ağzını kapatamaması, protruze olmuş alt çene, preauriküler ağrı, çiğneme kaslarında ağrı ve palpasyonda hassasiyet, konuşma ve sekresyonları kontrolde güçlük şeklindedir. Tek taraflı dislokasyonda dislokasyonun olmadığı tarafa doğru çene ucu kaymaktadır. Teşhiste en önemli nokta meniskokondiler dislokasyonu, gerçek dislokasyondan ayırt edebilmektir. Nitzanın açık kilit olarak tarif ettiği meniskokondiler

dislokasyon vakalarında hastaların çoğu basit bir artrosentez veya artroskopik girişimle rahatlatılabilmekte ve hipermobilité için ileri bir tedaviye ihtiyaç duymamaktadırlar (70).

Rekürren kronik dislokasyonda disk, kapsül, ligamanlar ciddi zararlar görebilmekte ve bu da ileri düzey TME internal düzensizliklerine yol açabilmektedir. Kronik rekürren dislokasyonlar genellikle gülme, esneme gibi günlük aktivitelerde veya uzun süre ağız açıklığı gerektiren diş tedavilerinde ortaya çıkmaktadır. Ağrılı ve günlük aktiviteleri sınırlayıcı olan bu dislokasyonlar önemli derecede bireylerin yaşam kalitelerini etkilemektedir (71, 72). Hastalığın etyopatolojisinde anormal çiğneme alışkanlıkları, lateral pterigoid kas hiperaktivitesi ve spazmı, ilaç kullanımı ve epilepsi gibi nöroleptik hastalıklarda oluşan infrahyoid kas spazmları, travma, anormal boyut ve eğimde artiküler eminens, kapsül zayıflığı ve eklem ligamanlarının gevşekliği rol oynamaktadır (12, 67, 72, 73)

4.7 Temporomandibular Eklem Hipermobilitésinin Tedavisi

TME dislokasyon tedavisi ile ilgili ilk deneyimler MÖ 16.YY'a dayanmaktadır. Antik Mısır'dan bugünlere kalan, dünyanın en eski ikinci tıbbi yazıtı olarak kabul edilen Edwin Smith Papirusu'nda "çene çıkmalarında iki parmağını ağız içerisine koyarak diğer parmaklarıyla da alt çeneyi alttan kavrayarak çeneyi aşağı iterek oturtmalısın " şeklinde akut dislokasyonun bugünkü kapalı redüksiyon işlemine yakın şekilde tarif edildiği ortaya çıkmıştır (74).

Günümüzde akut dislokasyon tedavisi mandibulanın kapalı redüksiyonu şeklinde yapılmaktadır. Girişimden sonra bandajla veya intermaksiller fiksasyonla immobilizasyon sağlanmakta ve kas spazmları için myorelaksan, ağrı ve enflamasyon için non-steroid antienflamatuvar tedavi uygulanmaktadır.

Kronik rekürren dislokasyonlarda ise daha uzun süreli ve zahmetli tedavilere gereksinim duyulmaktadır. Rekürren dislokasyonlar, kapsül, disk ve ligamanlarda hasara neden olabilmekte ve bu nedenle kronik durumlarda internal düzensizliklerin de eşlik edebileceği unutulmamalıdır. Bu vakaların tedavi planlamasında rekürren dislokasyon ve internal düzensizlik ilişkisi hatırdan çıkarılmamalıdır. Rekürren dislokasyon tedavisinde farklı yaklaşımlar öne sürülmüştür (10, 20, 75).

Bu yaklaşımlar kondiler yolda değişiklik oluşturma, kaslar ve ligamentöz yapılar da değişiklik oluşturma, mandibular immobilizasyon ve artrofibroz oluşturunak hipermobilitiyi tedavi etmeyi amaçlamaktadırlar.

4.7.1 Kondiler Yolu Engelsiz Kılma

Eminektomi: İlk kez Myrhaug (76) tarafından 1951’de tarif edilen eminektomi işleminde eminens tamamen traşlanarak, sublüksasyonda ve dislokasyonda artiküler eminensin önüne çıkan kondilin kendiliğinden geri dönmesi kolaylaştırılmış olur (9, 77-80) Bununla beraber eminektominin kondilin fizyolojik hareket yolunu tamamen bozduğu da bilinmektedir (81).

4.7.2 Kondiler Yola Engel Koyma

4.7.2. Diski Kondil Önünde Pozisyonlandırma: Disk deplasmanlarında disk posteriora pozisyonlandırma amaçlı yapılan cerrahi müdahalelerin ters mantıkla dislokasyonda kullanılmasıdır. Disk anteriora konumlandırılıp çeşitli ankraj vidalarıyla eminense fikse edilmektedir. Bu sayede kondilin fazla hareketi engellenmektedir (82, 83).

4.7.2.2 Zigomatik Arkı Kırarak Eminens Medialine Fikse Etme:

Zigomatik arkı veya bir segmentini kırarak kondilin hareket yoluna mekanik engelloluşturma işlemi ilk kez Mayer (84) tarafından 1933’te sunulmuştur. Sonrasında LeClerc ve Girard (85) zigomatik arka yaptıkları vertikal kesilerle zigomatik arkın proksimal segmentini ve zigomatik kemiğin kalın parçasını kondiler yola engel olacak şekilde konumlandırarak tekniği geliştirmişlerdir. Gosserez ve Dautrey (86) 1967’de zigomatik arkı osteotomize ettikten sonra öne ve aşağı konumlandırarak kondile mekanik engel oluşturmuşlar ve teknik bu tarihten itibaren Dautrey Operasyonu olarak anılmaya başlanılmıştır (87). Teknikte zigomatik ark kırıldıktan sonra, ark yavaş hareketlerle zigomatiko-temporal suturedan esnetilerek pozisyonlandırılmaktadır. İşlem uygulanırken kapsül ve eklem ligamanlarının intakt bırakılabilmesi tekniğin büyük bir avantajı sayılmaktadır (64). İşlemi uygulayan çoğu çalışmacı, uzun dönem takipte yaptıkları radyografik analizlerde zigomatik arkın kendiliğinden remodele olabildiğini belirtmişlerdir (64, 88). Undt ve ark. tekniği uyguladıkları 9 hastada yüksek rekürrens ve

postoperatif yüksek komplikasyon oranı nedeniyle tekniği tamamen terk ettiklerini ifade etmişlerdir. Çalışmacılar özellikle bu tekniği ileri yaş ve grand mal epilepsiye sahip hastalarda tavsiye etmemektedirler (64). Undt ve ark.'nın 1997 yılında yayımladıkları bu çalışmalarından sonra Dautrey operasyonu ile ilgili 2010 yılına kadar rapor edilen veri olmamıştır. 2010 yılında Gadre ve ark. Dautrey operasyonu ile tedavi ettikleri 20 vakanın sonuçlarını yayımlamışlardır. Çalışmacılar osteotomize ettikleri zigomatik arkı miniplaklarla fiks ederek tekniğe bir modifikasyon getirmişlerdir. İşlemi uyguladıkları hiçbir hastada rekürren dislokasyon gelişmemiş ve çalışmacılar ciddi bir komplikasyonlar karşılaşmamışlardır (81). Teknik, miniplak ile zigomatik arkın fiks edilmeden uygulandığı vakalarda başarısız olabilmektedir. Literatürde bu durum mediolateral yönde geniş olan kondilin uyguladığı kuvvete stabil olmayan zigomatik arkın karşı koyamamasıyla açıklanmıştır (89).

4.7.2.3 Artiküler Eminens Yüksekliğini Arttırma:

Çeşitli yöntemlerle eminens yüksekliğini arttırarak kondilin fazla hareketini engellemek mümkündür. Artiküler eminens yüksekliği, direkt kemik grefti uygulanarak veya eminense osteotomi (glenotemporal osteotomi) yapılarak greftin interpozisyonel şekilde uygulanmasıyla arttırılabilir (7, 90). Literatürde kemik grefti olarak kranial kemik veya pöroz koralin hidroksiapatit bloklarının kullanımına rastlanılmaktadır (10, 91) Eminense oblik osteotomi yapılarak araya kalvaryal greft konmasını içeren prosedür literatürde Norman Tekniği olarak da bilinmektedir. Teknik bir çok çalışmacı tarafından modifiye edilerek kullanılmıştır. Costas Lopez ve ark. glenotemporal osteotomiden sonra interpozisyonel greft olarak kalvaryal greft haricinde bazı hastalarına iliak greft de kullanmıştır (90). Kummoona glenotemporal osteotomi uyguladığı hastalarına interpozisyonel greft olarak iliak kemik kullanmış ve sonrasında temporal fasya çevirerek kapsüle suture etmiştir (92). Ayrıca interpozisyonel greft olarak sığır kartilajı da kullanılmıştır (93).

4.7.2.4 Titanyum Plaklar ile Eminense Engel Oluşturma:

Kondiler yola engel oluşturma amaçlı L şeklinde miniplak kullanımına literatürde sıkça rastlanılmaktadır (79, 94-96). Teknik ilk kez Buckley ve Terry tarafından 1988'de bir dislokasyon vakasında kullanılmıştır (95). 1993'te Puelacher ve Walldart işlemi

“miniplak eminoplastisi” adı altında yeni bir teknik olarak sunmuşlardır (97). Bu teknikte L şeklindeki titanyum miniplakların uzun kolu kondilin hareket yolunda kalacak şekilde kısa kolu eminense vidalarla fikse edilmektedir. Bu sayede kondilin fazla hareketi engellenmiş olmaktadır. Genellikle iki mm. kalınlığındaki miniplaklar bu işlem için kullanılmaktadır. (65, 77, 79, 94, 96-98) Klasik iki mm. kalınlığında miniplak kullanımı uzun dönemde plağın kırılması veya vidaların gevşemesiyle başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. Kuttenger ve Hardt, miniplak eminoplastisinde “L” miniplak yerine, “T” şeklinde miniplak kullanmıştır. Miniplak eminoplastisiyle 20 hasta tedavi eden çalışmacılar yedi hastada plak kırılmasıyla karşılaşmışlar ve bu tedavi yönteminin mandibular dislokasyonda bir tedavi seçeneği olamayacağını vurgulamışlardır (99). Cavalcanti ve ark. standart miniplakların bu teknikte başarısızlığını göz önüne alarak yeni bir plak geliştirmişlerdir. T şeklindeki bu plak standart miniplaklara göre oldukça kalındır. Miniplak eminoplastisinde uzun dönemde karşılaşılan diğer bir sorun kondil başında rezorpsiyona rastlanmasıdır. Bazen miniplak yerine sadece titanium vidalar da eminense sabitlenerek engel oluşturulabilmektedir (73).

4.7.3 Kondiler Fazla Hareketi Engellemeye Yönelik Tedaviler

4.7.3.1 İntrakapsüler Sklerozan Madde Enjeksiyonu :

Mc Kelvey tarafından 1950 yılında tanıtılmıştır. Kondiler aşırı hareketi engellemeye yönelik, sklerozan solüsyonların eklem içersine uygulanarak kapsüler fibrozis oluşturması amaçlanmaktadır (15, 94, 100, 101). Bu sayede gerilen eklem kapsülü ve ligamanlarda skarlaşma meydana gelmektedir. Sklerozan solüsyon olarak alkol, iyot, etanolamin oleat, bleomisin, tetrasiklin ve siklofosfamid sıklıkla kullanılan solüsyonlardır. Son zamanlarda enflamatuvar özelliği nedeniyle oral cerrahide ranula ve lenfanjiyom tedavisinde sklerozan olarak kullanılan OK-432 (pikibanil), TME dislokasyon tedavisinde Matsushita ve ark. tarafından kullanılmıştır. Bir antikanser ilacı olarak geliştirilen pikibanil aynı zamanda lokal enflamasyona ve granülasyon dokusu oluşumuna neden olmaktadır (102, 103). Yapılan çalışmalarda sklerozan solüsyonların eklem içersine uygulanmasının ağrıyı azalttığı, hastadaki kronik mandibular dislokasyon algısını azalttığı, fakat rekürrens sayısını azaltmadığı ortaya konulmuştur (104, 105)

4.7.3.2 Eklem İçerisine Otolog Kan Enjeksiyonu:

TME kronik rekürren dislokasyon tedavisinde eklem içine otolog kan enjeksiyonu ilk kez 1964'te Brachmann tarafından tanıtılmıştır. Etki mekanizması tam olarak açıklanamayan bu tedavi metodu uzun yıllar popülarite kazanamamış, 2001 yılında Hasson ve Nahlieli'nin çalışmasıyla tekrar gündeme gelmiştir (106).

Eklem içi ve eklem etrafındaki kapsüle otolog kan enjeksiyonunun etki mekanizması halen tam olarak bilinmemekle beraber, kapsüler dokuda ve eklem içerisinde skar ve fibrozis oluşturarak eklemdeki fazla hareketi engellediği savunulmaktadır (107).

Otolog kanın ekleme enjeksiyonunda ortaya çıkan değişiklikler, diğer eklemlerde meydana gelen kanamanın oluşturduğu patofizyoloji ile benzerdir (72). Enjeksiyonu takiben eklem kapsülü ve perikapsüler dokular şişip, gerilmektedir. İlerleyen saat veya günlerde enflamatuvar mekanizma plateletlerden enflamatuvar mediatörlerin salınımıyla aktive olmaktadır. Aynı zamanda l veya yaralanmış hücreler etraftaki kan damarlarının dilate olmasına ve plazma akışına neden olmaktadır. Çevreye yayılan plazma komşu dokularda ödeme neden olmaktadır (72, 108). Çevrede gelişen şişlik ve gerginlik eklem hareketlerini sınırlamaktadır. Eklem içerisindeki ve perikapsüler dokudaki kan pıhtısı ve gevşek bağ doku eklem sertliğine neden olmaktadır. Sınırlı harekete sahip eklemde, kanamadan sonra gelişen yeni bağ dokusu, eklemi yeni şekline uygun olarak oluşmakta ve eklemi sınırlı hareketi kalıcı olmaktadır (72). Eklem st boşluğuna kan enjeksiyonunun rolü henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, enjekte edilen kanın, iğne travmasıyla ortaya çıkan kanama ile birleşerek st kompartımda eklem yüzeyleri arasında yapışıklıkların oluşmasına neden olduğu savunulmaktadır (106).

4.7.3.3 Temporalis Tendonu Skarfikasyonu :

İlk kez Maw ve McKean tarafından bir sublüksasyon vakasında uygulanan bu teknikte temporalis tendonunun alkol ile kimyasal yolla veya elektrokoterizasyonla skarfikasyonu sağlanmaktadır. Kısılan temporalis tendonu kuvvetini yitirmekte ve mandibulayı ne harekete zorlayamamaktadır.

Teknik, sonraları Gould tarafından uygulanmış ancak tedavi ettiği yedi hastanın ikisinde rekürrens, ikisinde kalıcı yanak çiğneme alışkanlığı ve bir hastada bukkal sinir hasarı meydana gelmiştir. Teknikle ilgili İngilizce literatürde başka çalışma bulunmamaktadır (109, 110).

4.7.3.4 Lateral Pterigoid Myotomi:

1973 yılında Laskin tarafından tanıtılan bu teknikte amaç, lateral pterigoid kasın kondilden ve kapsülden atışmanlarının kopartılarak lateral pterigoid kasın kondili öne çekmesini ve dolayısıyla dislokasyonunu önlemektir. Ağız içerisinden ramus boyunca yapılan insizyondan sonra diseksiyonla lateral pterigoid kasa ulaşılmakta, atışmanlar kondil boynundan sıyrılmakta ve parmak yardımıyla kasın kapsülle birleştiği yapışıklıklar koparılmaktadır. Aynı teknik perauriküler insizyonla ekstraoral olarak da uygulanmaktadır. Bazı çalışmacılar tedavinin uzun dönem faydalı olabilmesi için kondil boynuna kasın tekrar yapışmaması amacıyla silastik kılıf implante etmektedirler (6, 111-113).

4.7.3.5 Artroskopik Elektrotermal Kapsülorafi:

Ortopedide hiper mobil eklemlerde sıklıkla kullanılan bu yöntem, sonradan temporomandibular eklem hiper mobilitesinde de kullanılmaya başlanmıştır. Artroskopik yöntemle eklem içine girilerek bipolar koter ve/veya Holmiyum lazer kullanılarak kapsülde derin yanıklar oluşturulmaktadır. Oluşan yanıklar kapsül, retrodiskal doku ve sinoviyumdaki kollajenlerin büzülmesine yol açmakta, yanık nedeniyle başlayan onarımda kısalmış olan kollajen fibriller iskelet vazifesi görerek yeni oluşan fibrillerin de kısa oluşmasını sağlamaktadır. 90 gün sonunda kapsül, retrodiskal doku ve sinoviyum eklemin daha kısıtlı hareketine izin verecek sağlam ve kısa kollajen demetlere kavuşmaktadır. Bu işlemde sonra kapsül ve ligamanlarda gerekli iyileşmeyi sağlayabilmek için immobilizasyon uygulanmaktadır. İşlemin en büyük zorluğu temporomandibular eklemden oluşturduğu büzülme miktarının operasyon esnasında çok net fark edilememesidir. Ortopedik cerrahide, çalışılan büyük alanlarda kapsül ve ligamanlardaki değişiklikler kolay farkedilmekte ve işlem yeterli büzülme sağlandığında sonlandırılabilir (114). TME’de kullanımı konusunda fazla çalışma bulunmayan bu tekniğin uzun dönem başarısı sorgulanmaktadır (115-117).

4.7.3.6 Lateral Pterigoid Kasa Botulinum Toksin Enjeksiyonu:

Lateral pterigoid kasa Botulinum toksin Tip-A (BTA) enjeksiyonunda amaç, kası zayıflatarak ağzın çok açılmasına engel olmaktır. BTA, sinaptik boşlukta veziküllerin hücre membranıyla birleşmesini sağlayan SNAP-25 isimli proteini hasara uğratarak, kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin salgılanmasını engelleyen kuvvetli bir nörotoksindir. BTA bir kasa enjekte edildiğinde birkaç gün veya birkaç hafta içerisinde kas güçsüzleşir ve atrofik hal alır.

Teknik, intraoral olarak uygulandığı gibi ekstraoral preaurikuler transkutanöz yolla da uygulanabilmektedir. İntraoral uygulamada elektromiyografin elektrodunun bağlı bulunduğu bir iğneyle BTA, hastanın ağzı çok açtırılarak elektrot sinyallerine göre kasın en aktif bölgesine enjekte edilir. Tedavinin etkisi genel olarak üç-10 gün sonra görülmekte ve üç ila altı ay sürmektedir. Sinir uçlarının yeni protein salgılamaya başlaması birkaç ay almakta ve bu süre zarfında kas güçsüz kalmaktadır (3).

4.8 Proloterapi

Proloterapi, literatürde “yetersiz veya hasarlı ligaman veya tendon gibi yapıların yeni hücre oluşumu indüklenerek rehabilite edilmesi” şeklinde tanımlanmaktadır (118).

Proloterapi genellikle kronik, ağrılı muskuloskeletal yaralanmaların tedavisinde irritan bir solüsyonun uygulandığı bir enjeksiyon yöntemidir (119-126). Proloterapi kelimesi, proliferasyon ve tedavi manasına gelen terapi kelimesinin birleştirilmesiyle oluşturulmuştur. Literatürde proliferasyon tedavisi (proliferation therapy), büyüme faktörü stimülasyonu tedavisi (growth factor stimulation therapy – GFST) gibi farklı şekillerde adı geçen proloterapi, son zamanlarda rejeneratif enjeksiyon tedavisi olarak da anılmaktadır (20, 127). Proloterapi, hasar görmüş ligaman ve tendon gibi yapılara, konnektif doku yapımını teşvik eden solüsyonların uygulanmasıyla, yeni hücre proliferasyonunu sağlanarak bu yapıların güçlendirilmesi şeklinde tanımlanmaktadır (118). Literatürde zaman zaman proloterapi terimi, skleroterpi için de kullanılmıştır. Skleroterapi, proloterapiyi tanımlamak için yanlış bir terimdir (128). Sklerozan ajanlar enjekte edildikleri dokuda skar oluşturarak etkili olurlar ve oluşan yeni doku organize olmayan skar dokusudur. Prolpoterapide kullanılan ajanlar eski dokuda skar

oluşturmadan yeni hücrelerin ve yeni doku oluşumunun indüklenmesiyle dokularda mukavemeti arttırmaktadırlar (128).

Proloterapinin amacı sıkı ve kalın bir fibröz doku oluşturarak ligaman, tendon ve eklem kapsüllerini bulundukları fibro-osseoz birleşim yerlerinde güçlendirmektir (127).

Proloterapi, enflamatuvar mekanizmayı uyarak iyileşmeyi teşvik etmekte ve bu sayede enjekte edildiği dokuda daha güçlü fibröz doku oluşumunu sağlayarak etki göstermektedir. Hücresel seviyede solüsyonun hafif irritasyonuna bağlı hücresel stres gelişmekte ve bu hücrelerin sitokin ve büyüme faktörü salgılamasıyla sonuçlanmaktadır. Bu esnada makrofajlar bölgeye intikal etmekte, dokuya özel hücreler bölünerek çoğalmaya başlamaktadır. Yaralanma sonrası dokunun yapısında oluşan bozulma gözlenmemekte, aksine yeni hücreler ve matriks organize bir şekilde bölgeye yığılmaktadır. Enjeksiyon yapılan bölgede yeni dokunun olgunlaşması altı-sekiz haftayı bulmaktadır (20, 129).

4.8.1 Proloterapinin Tarihçesi:

İyileşme olayını indüklemek için, irritan maddelerin dokuya enjeksiyonu yönteminin Hipokrat döneminde, omuz dislokasyonlarının tedavisi amacıyla kullanılmasına rağmen, proloterapinin modern tıpta kullanımı 1930'lu yıllarda başlamıştır (13, 130). Önceleri sırt-bel ağrısı ve spinal ağrılarda kullanılan proloterapi, Schultz tarafından 1937 yılında TME sublüksasyonu ve lüksasyonlarında, gevşek kapsül ve ligamanları kısaltıp güçlendirmek amacıyla kullanılmıştır (15, 131). 1950'li yıllarda bir genel cerrah olan Hackett, proloterapiyi standart bir protokole oturarak, muskuloskeletal travma vakalarında etkili şekilde kullanmaya başlamıştır. Hackett, proloterapi protokolünü hasarlı tendon ve ligamanların atışmanlarına eser miktarda prolifera solüsyonu bir aylık aralarla üç-beş seans uygulamak şeklinde standardize etmiştir (16, 132). Hackett ayrıca işlemi skleroterapiden ayrı tutup, ismini proliferasyon tedavisi olarak değiştirmiştir (13).

Geçmişte proloterapi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, yapılan çalışmaların çoğu pilot klinik çalışmalar ve klinik vaka sunumlarından oluşmaktadır. Son on yıla kadar proloterapi hakkında randomize kontrollü prospektif

alışmalar yapılmamıştır. Son yıllarda proloterapi konusunda randomize kontrollü çalışmalara imza atılmasına karşın, enjeksiyon tekniğı, endikasyon ve solüsyon oranlarının çeşitliliğı nedeniyle bu çalışma sonuçları net veriler ortaya koymaktan uzak kalmıştır.

4.8.2 Proloterapinin Etki Mekanizması ve Proliferan Solüsyonlar

Proloterapinin etki mekanizması henüz tümüyle anlaşılabilmiş değildir (123, 133). Uygulanan solüsyonların yeni hücre yapımını indüklediğı bilinmekte fakat her solüsyonun etki mekanizmasının farklı olduğı savunulmaktadır. Banks, 1991’de proliferan solüsyonları muhtemel biyokimyasal etki mekanizmalarını göz önüne alarak üç gruba ayırmıştır: iritanlar, osmotikler ve kemotaktikler (129). İrritan solüsyonlar içinde fenol, guiakol, tannik asit ve fenol-gliserin-glikoz karışımı (P2G) sayılmaktadır. Bu iritanlar reaktif kinin bileşenlerine dönüşen fenolik hidroksil grup içermektedir. Reaktif kinin, hücreleri hasara uğratarak enflamatuvar kaskadı başlatmaktadır. Bunun yanında ponza taşı tozu gibi bazı iritanların direkt olarak makrofajları ve granülositleri büyüme faktörleri salgılamaları için uyardığı bilinmektedir. Salgılanan büyüme faktörleri dokuda fibroplaziye ve yeni kollajen depozisyonuna neden olmaktadır.

Hipertonik dekstroz, çinko sülfat ve gliserin gibi ozmotik şok ajanları enjekte edildikleri dokulardaki hücrelerin dehidratasyonuna ve lizisine neden olmaktadır. Bu da lokal doku travması etkisi doğurmakta ve granulosit ve makrofajlar yine harekete geçmektedirler. Ayrıca dekstrozun platelet derive büyüme faktörlerini de upregüle ettiğı anlaşılmıştır (134, 135).

Sodyum morhuate gibi kemoatraktiv ajanların prostoglandin, lökotrien ve trombaksanlara yapısal benzerliklerinden dolayı direk olarak kemoatraktiv faktör gibi biyolojik etki gösterdikleri düşünülmektedir (119, 133, 136).

Enjeksiyon bölgesinde proliferan solüsyonlar tarafından oluşturulan bu hücre sel çapta lokal travma, veya “terapötik travma,” hipotezsel olarak vücudun enflamasyon, granülasyon dokusu oluşumu, matriks formasyonu ve remodeling şeklindeki iyileşme kaskadını aktive etmektedir (129, 133). İyileşme kaskadı modeline göre lokal doku travması, granülosit salınımına neden olmakta ve bu granülositler monosit ve

makrofajlara saldırmaktadır. Makrofajlar aldıkları uyarıyla fibroblastları harekete geçirecek olan polipeptid büyüme faktörleri salmaktadırlar. Fibroblastlar yara bölgesinde yeni kollajen oluşturarak yara bölgesinin büzülmesine ve sıkılaşmasına sebep olmaktadır (128, 133).

Geçen yüzyılda proloterapi için çok fazla solüsyon kullanılmış olmasına rağmen, hipertonik dekstroz ve sodyum morrhuate (balık karaciğer yağı ekstraktı) proloterapide en sık kullanılan solüsyonlardır (14, 126, 137). Diğer en sık kullanılan solüsyon fenol-gliserin-glikoz (P2G) günümüzde neredeyse terkedilmiştir. Sodyum morrhuate'in proloterapide FDA tarafından onaylı olmaması ve hipertonik dekstrozun ucuz ve kolay ulaşılabilir olması günümüzde dekstrozu en sık kullanılan proloterapi ajanı yapmıştır. Kullanılan solüsyonların miktarı ve konsantrasyonları hakkında resmi bir protokol bulunmamaktadır (137). P2G genellikle % 2 fenol, % 25 glikoz, ve % 25 gliserin karışımı veya % 1.25 fenol, % 12.5 glikoz ve % 12.5 gliserin şeklinde uygulanmaktadır (118, 133, 138). Rabago ve ark. diz osteoartritinde intarartiküler olarak % 25 dekstroz uygulamışlar, Reeves ve ark. anterior krusiat ligaman laksitesinde % 25 ve % 10'luk dekstroz uygulayıp iki solüsyonun etkisini kıyaslamışlardır (121, 128). Literatürde dekstrozun % 5, % 10, % 12.5, % 15 ve % 25 gibi değişik konsantrasyonlarda uygulandığı görülmektedir (14, 124, 127, 128, 132, 135, 137).

Solüsyonların uygulanmasında seans aralıkları hakkında da resmi bir protokol belirlenmemiştir. Yeni kollajen oluşumunun altı hafta sürmesi nedeniyle enjeksiyonlar çoğunlukla altı haftada bir uygulanmaktadır. Enjeksiyonun aylık seanslar halinde uygulandığı ayrı bir protokol de mevcuttur (14, 20, 127). Seans aralıklarının kollajen olgunlaşması süresine göre ayarlanması pratik açıdan anlam ifade etmemektedir. Nitekim Schultz enjeksiyonları dört-beş gün aralıklarla uygulamıştır.

Proloterapide, günümüzde fenol-gliserin- glikoz kullanılmamaktadır. Sodyum morrhuate nadiren kullanılırken, en sık ve rutin kullanılan proliferan solüsyon hiperozmolar dekstrozdur (123, 139).

4.8.3 Proloterapinin Kullanıldığı Durumlar

1950’li yıllardan beri proloterapi özellikle spor ve aile hekimliği, fizik tedavi ve rehabilitasyon alanlarında rutin olarak uygulanmaktadır. Proloterapide kullanılan solüsyonların iyileşme kaskadını aktive ederek hasarlı tendon veya kemik-ligaman birleşimlerinde yeni kollajen yapımını sağlayarak büzülen dokunun daha sıkı ve güçlü ligaman veya tendon oluşturmalarının anlaşılmasıyla, teknik büyük popülarite kazanmıştır. Lateral ve medial epikondilozis, aşıl tendinopatileri, sakroiliak instabilite, spinal stenoz, patellar tendinopati, rekürren ayak bileği gerilme ve burkulmaları, anterior krusiat ligaman laksitesi, diz eklemi osteoartriti ve tüm eklem laksitesinde kullanılmaktadır. (128, 132). Diğer eklemlerden farklı ve daha kompleks bir yapı olan TME lüksasyon ve sublüksasyonlarında da kullanılmaktadır. Hackett, kronik bel ağrısı bulunan 1600 hastaya proloterapi uygulamış ve tedavi başarısını % 82 olarak belirtmiştir (140). Scarpone ve ark. 2008 yılında en az altı aylık lateral epikondilozis tanısı bulunan 25 hasta üzerinde çift-kör randomize kontrollü proloterapi çalışmasını yayımlamışlardır. Çalışmacılar sodyum morhuate, dekstroze, lidokain, sensorikain ve izotonik karışımını proloterapi solüsyonu olarak kullanmışlardır. Dört-sekiz hafta aralıklarla proloterapi uygulaması sonucu, proloterapi uygulanan grupta kontrol grubuna göre düşük ağrı değerleri ve yüksek ekstansiyon skorları elde etmişlerdir (126). Rabago ve ark. lateral epikondilozise sahip 32 hastayı üç gruba ayırmışlar; ilk gruba dekstroze, ikinci gruba dekstroze ve sodyum e karışımı uygularken üçüncü gruba enjeksiyon yapmayıp, ‘bekle ve gör’ protokolü uygulamışlardır. Tüm enjeksiyonları ultrason yönlendirmeli uygulamışlardır. Tedavi sonucunda elle sıkı tutma ve ağrı skorlarında ilk iki grupta anlamlı ilerleme gözlemlenmişler, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) anlamlı bir farklılığa rastlamadıklarını rapor etmişlerdir (122). Carayannopoulos ve ark. lateral epikondilite sahip 24 hastayı iki gruba ayırmış; ilk gruba proloterapi, ikinci gruba ise kortikosteroid uygulamışlardır. proloterapi solüsyonu olarak P2G ve sodyum morhuate karışımı, kortikosteroid olarak da metilprednizolon kullanmışlardır. Tedavi sonunda her iki grupta da ağrı ve disfonksiyon skorlarında azalma gözlemlerken, iki grup arasında bu skorlarda anlamlı farklılık ortaya çıkmadığını ifade etmişlerdir (138). Maxwell ve ark. kronik aşıl tendinopatisine sahip 36 hastaya ultrason yönlendirmeli dekstroze enjeksiyonları uygulamış ve enjeksiyonlar sonunda hastaların ağrı skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüş gözlemlenmiştir (141). Yelland ve ark. aşıl

tendinopatisine sahip hastalarda egzersizle birlikte veya egzersiz olmadan proloterapi uygulamışlar ve altı haftalık dönemde ağrı skorlarında azalma gözlemlerken 12 aylık takip sonunda gruplara arasında ağrı skorları arasında anlamlı farklılık bulamamışlardır (142). Ryan ve ark. kronik plantar fasiyopatiye sahip hastalara ultrason yönlendirmeli dekstroze enjeksiyonları uygulamışlar ve 36 hastanın tümünün ağrı skorlarında azalma olduğunu belirtmişlerdir (143). Kim ve ark. kronik plantar fasiyopatiye sahip 21 hastayı iki gruba ayırıp bir gruptaki hastaların plantar fasyalarına dekstroze proloterapisi uygularken, diğer gruptakilerin plantar fasyalarına plateletten zengin plazma (PRP) uygulamışlardır. 6 aylık takip sonucunda her iki grupta ağrı ve disfonksiyon skorlarında iyileşme gözlemlerken PRP uygulanan grupta skorlardaki iyileşmenin daha yüksek olduğunu ifade etmişlerdir (135). Rabago ve ark. proloterapiyi diz eklemi osteoartritine sahip 90 hastaya uygulamışlardır. Seçtikleri hastaların en az üç aylık osteoartrit hikayesi bulunmaktadır. Bir gruba dekstroze ve diğer gruba kontrol amaçlı eşit miktarda izotonik NaCl solüsyonu uygulamışlardır. Üçüncü gruba ise hiçbir enjeksiyon yapılmamış sadece ev egzersizleri önerilmiştir. Dört hafta aralıklarla üç seans yapılan enjeksiyonlar, ilave gerektiğinde beşinci seansa kadar uzatılmıştır. Çalışmacılar yaptıkları bu randomize, kör çalışma sonucunda dekstroze uygulanan grupta, diğer gruplardaki hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek iyileşme skorları elde ettiklerini ifade etmiştir (121). Reeves ve ark. proloterapiyi 18 anterior krusiyat ligaman laksitesine sahip hastaya uygulamıştır. Çalışmacılar proloterapi solüsyonu olarak farklı konsantrasyonlarda dekstroze solüsyonu kullanmışlardır. İki-üç aylık aralıklarla altı seans proloterapi uyguladıkları hastaların üç yıllık takibi sonucunda, dekstroze proloterapisi uygulanan hastaların anterior krusiyat ligaman laksitesinde ağrı, şişlik ve hareket oranı açısından anlamlı düzeyde gelişme kaydettiklerini belirtmişlerdir (128). Cusi ve ark. sakroiliak eklem ağrısı ve disfonksiyonuna sahip 25 hastaya bilgisayarlı tomografi yönlendirmeli hiperozmolar dekstroze uygulamışlar ve çalışma sonucunda ağrı ve disfonksiyon skorlarında hastaların önemli gelişmeler kaydettiğini vurgulamışlardır (127). Khan ve ark. kronik koksik ağrısına sahip 37 hastaya üç seans dekstroze uygulamışlar ve çalışma sonunda 30 hastada ilerleme kaydedilirken yedi hastanın koksik ağrısında azalma olmamıştır (144). Miller ve ark. kronik disk kaynaklı bacak ağrılarına sahip hastalara dekstroze proloterapisi uygulamışlar ve 18 aylık takipte hastaların % 43.4'ünde ağrıların azaldığını not etmişlerdir (145).

4.8.4 Temporomandibular Eklem Düzensizliklerinde Proloterapi

TMD’de proloterapinin kullanılması 1930’lu yıllarda Louis W. Schultz ile başlamıştır. TME sublüksasyonlarında proloterapi kullanımı konulu makalesini ilk kez 1937 yılında yayımlamıştır (131). Makalede gevşek TME ligamanlarını kısaltıp kuvvetlendirecek- sonraları proloterapi olarak adlandırılacak- bir enjeksiyon metodunu tanıtmıştır. Çeşitli solüsyonlarla çok sayıda hayvan deneyi yaptıktan sonra, çevre dokulara zarar vermeden enjeksiyonla TME ligamanlarını güçlendirmeyi başarmıştır. Schultz yaptığı klinik ve deneysel çalışmalar sonunda şu çıkarımlarda bulunmuştur:

- 1.TME kavitesi içersinde anormal bir değişiklik olmadan ligamanlarda proliferasyon gelişmiştir.
- 2.Ligamanlarda kalınlaşmadan başka bir değişikliğe rastlanılmamıştır.
- 3.Enjeksiyonu takiben lenfositler yara bölgesine 30 dakika içerisinde ulaşmıştır.
- 4.Proliferasyon dört-altı gün içerisinde gözlemlenmiştir.

Schultz, proloterapiyi sadece TME sublüksasyonu ve lüksasyonunda değil tüm TMD vakalarında uygulamıştır. Schultz’un bu uygulamasının altında yatan neden, tüm eklem düzensizliklerine eklemlerin stabilitesini sağlayan ligaman ve kapsüllerin laksitesinin neden olduğu savıdır. Bu sava göre eklem ligamanlarındaki gevşeklik eklemin anormal hareketine neden olmakta ve bu anormal hareket de musküler spazmlara ve disk deplasmanlarına da neden olmaktadır. Bu nedenle Schultz, hipermobilité yanında, disk deplasmanları ve musküler spazm gibi diğer TME patolojilerinde de bu enjeksiyon metodunu uygulamıştır. TME hipermobilitesi, klik ve ağrıyı tümüyle gidermek için üç-beş seans enjeksiyon uygulanmasını önermiştir. 20 yıl rutin uyguladığı proloterapinin hem etkili hem de komplikasyonsuz bir yöntem olduğunu ifade etmiştir (131). Sonraları, uyguladığı bu enjeksiyon metodunu Gustav S. Hemwall’e öğretmiştir. Hemwall ve Hackett’ın 1950’li yıllarda yaptıkları dekstroz proloterapisi üzerine çalışmaları, literatürde dekstroz proloterapisinin “Hemwall-Hackett Dekstroz Proloterapisi” şeklinde tanımlanmasıyla sonuçlanmıştır. Hemwall-Hackett proloterapisinde, proloterapi solüsyonunun bir kısmı eklem içerisine, bir kısmı TME ligamanı ve kondil boynu ve zigomatik ark üzerindeki kapsüller ataşman bölgelerine

uygulanmaktadır. Hackett yıllarca binlerce hastaya her türlü muskuloskeletal yaralanmada bu enjeksiyon metodunu uygulamıştır. O yıllardan sonra popülaritesini yitiren bu tedavi yöntemiyle alakalı 1990'lı yıllara kadar hiçbir çalışma yapılmamıştır. 1990'lı yıllardan başlanarak 2011 yılına kadar proloterapinin TME'de kullanımına dair sunulan çalışmalar plasebo kıyaslaması bulunmayan çalışmalardır (19, 20).

Hauser ve ark. kliniklerinde rutin olarak uyguladıkları proloterapinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla, 2001-2005 yılları arasında dekstroz proloterapisi görmüş, TME'lerinde ağrı ve disfonksiyona sahip 14 hasta ile retrospektif çalışma yapmışlardır (19). Klinisyenler enjeksiyon yöntemi olarak Hemwall-Hackett proloterapisini kullanmışlardır. Temporomandibular eklem düzensizliğine sahip hastaların her eklemine % 0.2 lidokain içeren % 15'lik dekstroz solüsyonundan iki-dört cc uygulanmıştır. Solüsyonun bir cc'si eklem içerisine, geri kalan solüsyon ise TME ligamanına, kapsüler ataşmanın zigomatik ark ve kondil boynuna yapıldığı bölgelere enjekte edilmiştir. Enjeksiyonlar dört-altı seans halinde uygulanmıştır. Çalışmacılar seans aralıkları hakkında bilgi vermemişlerdir. Enjeksiyonlar yapılırken hastaların ağızları yarım açık vaziyette tutulmuştur. Enjeksiyonlardan sonra hastalardan çok ağrıları olmadığı müddetçe analjezik almamaları istenmiştir. 2001-2005 yılları arasında proloterapi uygulanmış hastalar bağımsız bir çalışmacı tarafından telefonla aranmış; ağrı, ağrı yoğunluğu, güçsüzlük ve fonksiyonsuzluk, başvurdıkları hekim sayısı, aldıkları ilaç tedavileri, eklemde sertlik, eklemde ses, yaşam kalitesi, eklemde algı ve psikolojik faktörlerle ilgili hastalara sorular yöneltilmiştir. Elde edilen veriler bağımsız başka bir çalışmacı tarafından toplanmış ve tedaviye başlamadan önce hastalara sorulan aynı sorulara verdikleri cevaplarla telefonda verdikleri cevaplar kıyaslanmıştır. Yaş ortalaması 50 olan 14 hasta proloterapi tedavisine başlamadan önce ortalama dört doktora başvurmuştur. Hastalara ortalama 4.6 kez proloterapi uygulanmıştır. Çalışma sonunda hastaların % 71'i ağrı, ses ve sertlik şikayetlerinin en az % 75 oranında ortadan kalktığını ifade ederken, % 91'i aynı şikayetlerde en az % 50 azalma olduğunu belirtmişlerdir. Hastalardan eklem hareket miktarlarını bir'den yedi' ye kadar olan bir skalada değerlendirmeleri istenmiş ve proloterapi öncesi ortalama eklem hareket miktarı 4.3 hesaplanırken, takip sonunda bu değer 5.2 olarak bulunmuştur. Hastaların % 71'i proloterapi sonrasında ilaç almayı bırakmışlardır. Hiçbir hasta proloterapi sonrasında önceden almış olduğu ilaç tedavisini arttırmaya gerek duymamıştır. Proloterapi tedavisi

öncesi eklemde güçsüzlük ve fonksiyonsuzluk hissetmeyen hastalar tüm hastaların % 14'ünü oluştururken, proloterapi sonrası bu grup tüm hastaların % 72'sini oluşturmuştur. Çalışmacılar sonuç olarak TME düzensizliğine sahip en az 18 ay takip edilen bu hastaların ağrı ve disfonksiyon skorlarında önemli ölçüde azalma ve eklem skorlarında önemli artış gözlemlediklerini ifade etmişlerdir (19).

Hakala ve Ledermann 2010'da proloterapi uyguladıkları TME düzensizliğine sahip 30 hasta ile yaptıkları klinik retrospektif çalışmayı yayımlamışlardır (17). Hastaların çoğunluğu redüksiyonlu disk deplasmanına sahip ve eklemde ağrıdan şikayetçi bireylerden oluşmaktadır. Hastalar proloterapi öncesi ve sonrası eklemde klik sesi ve palpasyonda ağrı açısından değerlendirilmiştir. Çalışmacılar % 50'lik dekstroze solüsyonunu bakteriyostatik su ve % 0.2'lik lidokain solüsyonu ile karıştırarak % 12.5 konsantrasyonda dekstroze solüsyonu elde etmişler ve bu solüsyonu uygulamışlardır. Disk deplasmanının hasar gören posterior ataşmandan kaynaklandığı düşünülerek enjeksiyon için ilk hedef posterior disk ataşmanı seçilmiştir. Hasta ağzına ağız açacağı yerleştirilmiş, tragusun hemen önünde oluşan çöküntü iğnenin giriş noktası olarak belirlenmiştir. İğne ile cilt geçildikten sonra kulak penetrasyonuna neden olmamak için iğne anterior ve mediale yönlendirilmiştir. Artiküler fossanın medial duvarına ulaştıktan sonra hazırlanan solüsyonun bir cc'si bu bölgeye enjekte edilmiştir. Enjeksiyonda ikinci hedef nokta diskin lateral pterigoid kasın üst karnıyla birleştiği anterior ataşman bölgesi olarak belirlenmiştir. Çalışmacılar kronik disk deplasmanlarında lateral pterigoid kasın kısaldığı ve spazma uğradığını belirterek proloterapi solüsyonunun lateral pterigoid kasın tendinöz ataşmanını güçlendireceğini ve aynı zamanda anestezi solüsyonun kasın uzamasına ve diskin kendiliğinden posteriora kayıp kondil üzerindeki yerini alacağını savunmuşlardır. Bu nedenle ikinci enjeksiyon bölgesi anterior disk ataşmanı olarak seçilmiştir. Hastanın ağzı kapatılıp kondilin artiküler fossaya dönmesi sağlandıktan sonra kondilin hemen önündeki küçük depresyon alanı enjeksiyon noktası olarak işaretlenmiştir. Bu noktadan iğne ile girilerek anterior ve medial yönde ilerlenmiş artiküler fossanın medial duvarına ulaşıldıktan sonra bir cc solüsyon bu alana enjekte edilmiştir. Disk deplasmanı bulunan bireylerin çoğunda kronik masseter spazmı ve ağrısı bulunduğundan çalışmacılar enjeksiyonda üçüncü hedef noktası olarak masseterin zigomatik arka yapıştığı noktayı belirlemişlerdir. Hastanın dişlerini kuvvetlice sıkması istenmiş ve palpasyonda en ağrılı olan kısım cilt üzerinden işaretlenmiştir. Solüsyonun bir cc'lik kısmı hastadan çenesini

rahat bırakması istenerek işaretlenen noktaya enjekte edilmiştir. Çalışmacılar proloterapiyi üç seans halinde uygulamışlardır. İlk enjeksiyondan iki hafta sonra ikinci enjeksiyon uygulanmıştır. İkinci enjeksiyondan sonra dört hafta beklenmiş ve üçüncü enjeksiyon uygulanmıştır. Üçüncü enjeksiyondan sonra ise altı hafta beklenmiştir. Toplam enjeksiyon süresi böylece 12 haftalık bir dönemi kapsamış olmaktadır. Her seans öncesinde ve tedavi bitiminde hastaların eklemleri palpe edilerek ağrı ve ses değerleri not edilmiştir. Ayrıca ağız açıklığı miktarları da kaydedilmiştir. 30 hastanın proloterapi uygulanan 55 eklemi çalışma sonunda değerlendirilmiştir. 43 eklemden çalışmada palpe edilebilir klik sesi gözlemlenmemiş sadece hasta tarafından hissedilir vaziyette bulunmuştur. 32 eklemden ise klik sesi tamamen kaybolmuştur. bir'den beş'e kadar değer verilerek oluşturulan ağrı skalasında 39 eklemden ağrı düzeyi bir ve altına inmiş, 23 eklemden sıfır bulunmuştur. Çalışmacılar proloterapinin TME düzensizliklerinin hafif olduğu vakalarda işe yarayacağını ancak bu hipotezlerini desteklemek için ellerinde yeterli istatistiksel veri bulunmadığını ifade etmişlerdir (17).

TME proloterapisi hakkında 2011 yılına kadar yapılmış olan tüm çalışmalar kontrol grubu olmayan çalışmalardır. Literatürde TME proloterapisi ile ilgili ilk prospektif, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü klinik çalışma Refai ve ark. tarafından 2011 yılında yayımlanmıştır (20). Refai ve ark. kronik sublüksasyon ve lüksasyona sahip 12 hastayı rastgele iki gruba ayırmış; birinci gruptaki hastaların TME'lerine proloterapi uygularken, diğer gruptaki hastaları plasebo kontrol olarak kullanmışlardır. Hastalara teşhis konulurken anamnezlerine başvurulmuş ve yapılan klinik muayenelerde ağız çok açtırılırken kondilin eminens önüne anormal ekzursiyonu ve ağız kapatılırken kondilin fossaya kendiliğinden veya hekim müdahalesiyle zorlanarak oturduğu gözlenmiştir. Hastalarda sublüksasyon ve lüksasyon, klinik muayeneden sonra ağız çok açtırılarak alınan düz eklem grafilerinde mandibular kondilin eminens önüne çıktığı gözlemlenerek radyolojik olarak da teyit edilmiştir. Hastalara rastgele iki gruba ayrılarak ilk gruptaki hastalara altı hafta ara ile dört seans dekstrozu solüsyonu uygulanmıştır. Uygulanan üç ml. solüsyon, iki ml. % 10 dekstrozu ve bir ml. % 2 mepivakain içermektedir. Diğer gruptaki hastaların TME'lerine aynı seans aralıklarında iki ml. izotonik solüsyonu ve bir ml. % 2 mepivakain solüsyonu karışımı uygulanmıştır. Solüsyonu hazırlayan klinisyen dışındaki çalışmacılar randomizasyon için, çalışma tamamlanana kadar enjeksiyon kodlarından haberdar edilmemiştir. Çalışmacılar her eklem için üç farklı enjeksiyon noktası

belirlemişler ve bu noktaları cilt kalemiyle işaretlemişlerdir. Solüsyonun 0.8 ml'sini glenoid fossanın lateral marjinde superior kapsüler ataşman bölgesine enjekte etmişlerdir. Daha sonra solüsyonun 0.8 mm'lik kısmını da kondil boynundaki inferior kapsüler ataşmana enjekte etmişlerdir. Son olarak 0.4 ml'lik kısmı iğneyi ekleme yüzeyel girerek, eklem kapsülüne lateralden enjekte etmişlerdir. İşlem sonrası hastalara ağrı kesici kullanmamaları gerektiğini ifade etmişlerdir. Ayrıca hastalara iki hafta süresince yumuşak gıda tüketmelerini ve TME'ye kuvvet uygulayacak hareketlerden kaçınmalarını tavsiye etmişlerdir. Refai ve ark. Schultz'un tekniğini rehber alarak proloterapiyi dört seans halinde altı hafta ara ile uygulamışlardır. Çalışma sonuçlarını değerlendirmek amacıyla palpasyonda ağrı, maksimum ağız açıklığı, klik sesi ve bir ayda oluşan lüksasyon sayısı gibi parametreler oluşturulmuştur. Palpasyondaki ağrıyı değerlendirmek amacıyla sözlü olarak ağrı yok, hafif, orta ve şiddetli ağrı şeklinde sorulara verilen cevaplarla skala oluşturulmuştur. Maksimum ağız açma değeri ağız çok açtırılarak alt ve keser dişlerin arasındaki mesafe ölçülerek cm. cinsinden not edilmiştir. Ölçümler her enjeksiyon seansından önce ve son enjeksiyondan üç ay sonra yapılmıştır. Yayımladıkları sonuçlarda her hastanın enjeksiyon tedavisini rahatlıkla tolere ettiğini, yapılan anestetik solüsyon neticesi post-op. ciddi ağrılar yaşamadıklarını not etmişlerdir. Çalışmacılar her iki gruptaki hastalarda da TME'de palpasyonda ağrı olduğunu belirtmişler ve iki grup arasında ağrı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamadıklarını ifade etmişlerdir. Enjeksiyonlardan altı hafta sonra ilk grupta lüksasyon sıklığında önemli ölçüde azalma gözlenirken, ikinci grupta lüksasyon sıklığında azalma 12 hafta sonra gözlenmeye başlamıştır. İlk gruptaki hastaların hiçbirinde çalışma sonunda lüksasyona rastlanılmamıştır. Çalışma süresince lüksasyon sıklığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşmamıştır. Maksimum ağız açıklığındaki azalma, ilk grupta ikinci guba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Klik prevelansında, tedavi öncesi ve sonrası, her grup içinde ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır. Refai ve ark. dekstrozu uyguladıkları grupta ağrı yoğunluğunda anlamlı azalma gözlemlemiş fakat iki grup arasında ağrı yoğunluğu azalmasında anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Çalışmacılar kontrol grubunda da oluşan ağrı seviyelerindeki düşüşün, oluşan enjeksiyon travması sonucu kontrol grubunda da enflamasyona neden olduğunu ve bu enflamasyonun yeni kollajen yapımını indüklemesiyle eklem stabilizasyonuna bağlamaktadır. Refai ve

ark. bu noktadan hareketle ligaman laksitesinin eklem instabilitesine neden olduğunu ve bu instabil durumun ligaman ve tendonlardaki nosiseptif lifleri uyararak eklemlerde ağrı oluştuğunu ifade etmişlerdir. Refai ve ark. altı hafta ara ile dört seans halinde uyguladıkları %10'luk dekstrozun TME hipermobilite tedavisinde etkili olduğunu ancak kısa süreli hasta takibi yapılmış olmasının çalışmayı eksik kıldığını ve hipermobilite tedavisinde bir yılı aşkın takip süresinin olduğu uzun dönem çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu ifade etmişlerdir (20).

Üngör ve ark. proloterapi uyguladıkları TME dislokasyonuna sahip 10 hastayla ilgili retrospektif bir çalışma yapmışlardır (14). TME dislokasyonu teşhisi koyarken klinik muayene ile birlikte hasta anamnezine de başvurulmuştur. Klinik muayenede hastalarda eminens önüne atlayan kondilin tıbbi yardım ile ya da kendiliğinden yerine döndüğü belirlenmiştir. Radyolojik muayenede ağız maksimum açıldığında kondilin eminens önüne geçtiği tespit edilmiştir. Enjeksiyonlar altı hafta aralıklarla dört seans halinde uygulanmıştır. Her enjeksiyondan önce ve çalışma sonunda maksimum ağız açma miktarı, açık kilit oluşma frekansı, yaşam kalitesi, fonksiyonda eklemdede ağrı, çiğneme etkinliği ve klik sesi miktarı açısından hastalar değerlendirilmiştir. Hastaların maksimum ağız açma miktarı ve açık kilit frekansı rakamsal olarak ifade edilirken, yaşam kalitesi, fonksiyonda eklemdede ağrı 100 mm vizüel analog skala (VAS) kullanılarak hesaplanılmıştır. 24 hafta sonra maksimum ağız açma miktarında önemli ölçüde düşüş gözlenirken, seanslar arasında ağız açıklığı miktarları arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. İlk enjeksiyondan altıncı haftaya kadar sadece bir hastada iki kez lüksasyon gözlenmiş olup, 12. haftadan sonra hiçbir hastada lüksasyon gözlenmemiştir. Çalışma sonunda lüksasyon sıklığında önemli ölçüde azalma saptanmıştır. Çalışmacılar yaşam kalitesinde her enjeksiyon sonrası dereceli bir artış not etmişler ve çalışma sonunda yaşam kalitesi skorlarının başlangıçtaki durumun neredeyse iki katına çıktığını ifade etmişlerdir. Fonksiyonda eklemdede oluşan ağrı önemli ölçüde azalmıştır. Eklem stabilitesinin artmasına bağlı olarak çiğneme etkinliğinin de arttığını belirtmişlerdir. Tedavi başlangıcında 10 hastanın sekizinde var olan klik sesi yedi hastada tamamen kaybolmuş, bir hastada ise azalmıştır. Çalışmacılar % 10 dekstroz'un ligamanları güçlendirecek seviyede enflamatuvar etki oluşturabildiğini, bu nedenle % 10 konsantrasyonu kullandıklarını ifade etmişlerdir. Çalışmada % 10 dekstroz yanında anestezi olarak % 2 artkain kullanan çalışmacılar, lokal anesteziğin post-op hasta

konforu için önemli olduğunu vurgulamışlardır. Yaptıkları kısa dönem çalışma sonunda TME dislokasyonlarında proloterapinin etkili, basit ve konservatif bir yöntem olarak kullanılabileceğini ancak uzun dönem ve plasebo kontrolü bulunan çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır (14).

Literatürde dekstroz proloterapisinin TME’de deneysel hayvan modelinde değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

4.9 Tavşan Temporomandibular Eklem Anatomisi

Eklem yüzleri anteromedial yönde olan tavşan TME’ini, kaput mandibula ve mandibular fossa oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda kondiler prosesin önünde küçük bir alanda yerleşen kaput mandibulanın ortalama medio-lateral uzunluğu beyaz Yeni Zelanda tavşanında 4.75 mm’dir. Kaput mandibulanın ortalama rostrokaudal uzunluğu ise 2.80 mm’dir. Kondiler proses kaput mandibulanın ötesinde kaudale doğru ortalama 6.19 mm daha uzamakta ve sadece artiküler kapsül ile örtülü bulunmaktadır. Bu alan lateral palpebral komissuranın 0.5 cm. kaudalinden başlamaktadır ve artiküler kaviteye girmek için en iyi yer olarak tespit edilmiştir. TME’in lateralini, masseter kasın pars profundasının kaudal parçası, kraniolateralini masseter kasın rostral parçası, kraniomedialini temporal kasın intermedier parçası medialini ise lateral pterigoid kasın dorsal parçası kuşatmaktadır.

Merkezi çok ince, kenarları kalın olan eklem diskinin lateromedial uzunluğu ortalama 6.28 mm rostro-kaudal uzunluğu ise 4.27 mm’dir. Kapsüle bağlı bulunan disk, fibro-kartilaj yapıdadır. Diskte kollajen demetler genellikle rostro-kaudal yönde sıralanmaktadır. merkezi kısımlarında kemikleşme alanları gözlenen diskte , kemikleşme alanları etrafında çok sayıda elastik lif bulunmaktadır (146).

Eklem kapsülü topografik olarak iki kısımda incelenebilir. Ön kısım masseter ve temporal kasların ince bir tabakası sayesinde orbita kavitesinden ayrılmaktadır. Posterior kısım ise bilaminar zon olarak adlandırılmakta ve zigomatik arkın arka kısmında yer almaktadır. Bilaminar zon bir taraftan kondilin superior ve lateral yüzünü örterken diğer taraftan mandibular fossa hizasında ince lateral ve medial kapsüler duvarı örtmektedir (147).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1 Deney Hayvanları

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 15.01.2013 tarihli, 2012/43 protokol no'lu onayı ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinasyon Birimi'nin 09.05.2013 tarih ve 9740 kodlu proje desteği ile Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nde yürütülmüştür. Çalışmamızda 14 adet ergin erkek 2,5-3 kg. ağırlığında beyaz Yeni Zelanda tavşanı kullanılmıştır (Resim 1a). Tüm hayvanlar çalışma öncesi sistemik enfeksiyon ve anatomik malformasyon açısından değerlendirilmiştir. Tavşanlar Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nde ayrı kafeslerde aynı laboratuvar şartlarında barındırılmıştır (Resim 1b). Hayvanlar için uygun sıcaklıkta ($20\pm 2^{\circ}\text{C}$) havalandırma tertibatı olan ve güneş alan bir ortam sağlanmıştır. Hayvanlar herhangi bir kısıtlama ve özel koşul uygulamaksızın taze yeşillik ve standart tavşan yemi ile beslenmiştir. İki haftalık ortama intibak periyodundan sonra deney aşamasına geçilmiştir.



Resim 1a. Yeni Zelanda Tavşanı



Resim 1b. Tavşanların barındırılması

5.2 Deney Gruplarının Oluşturulması

Tavşanlar rastgele seçilerek yedişerli iki grup oluşturuldu.

Grup-1: (n=7): Bu grupta bulunan yedi hayvanın sağ eklemlerine % 10'luk dekstroz solüsyonu enjekte edildi, sol eklemlerine ise kontrol amaçlı % 0.9 izotonik NaCl solüsyonu enjekte edildi. (n=14)

Grup-2 : (n=7) : Bu grupta bulunan yedi hayvanın sağ eklemlerine % 20'luk dekstroz solüsyonu enjekte edildi, sol eklemlerine ise kontrol amaçlı % 0.9 izotonik NaCl solüsyonu enjekte edildi. (n=14)

Etik nedenlerden ötürü, daha fazla hayvan sakrifiye etmemek amacıyla, her bir hayvanın sağ eklemi deney amaçlı, sol eklemi kontrol amaçlı kullanıldı. Bu nedenle deneyimizde örneklem sayısı 28 olmuştur (n=28).

5.3 Deneye Hazırlık

Anestezi öncesi her hayvan tartılarak ağırlığı belirlendi. Uygun anestezi dozu her hayvan için hesaplandıktan sonra 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar® flk., Pfizer, 50 mg/ml solüsyon) ve beş mg/kg ksilazin hidroklorür (Rompun® enj. % 2 sol. Bayer, Germany) IM olarak uygulandı. Anesteziyi takiben TME bölgesinin cildi traşlandı (Resim 2a). Antisepsi için povidon iyot (Betadine® sol. Kansuk, Türkiye) solüsyonu ile ilgili cilt bölgesi silindi (Resim 2b). Ekleme enjeksiyon yaparken ağzı hafif açık tutmak amacıyla hayvanların keser dişleri arasına ağız açacağı yerleştirildi. Eklem bölgesi açıkta kalacak şekilde steril örtü örtüldü (Resim 3).



Resim 2a. TME bölgesinin traş edilmesi



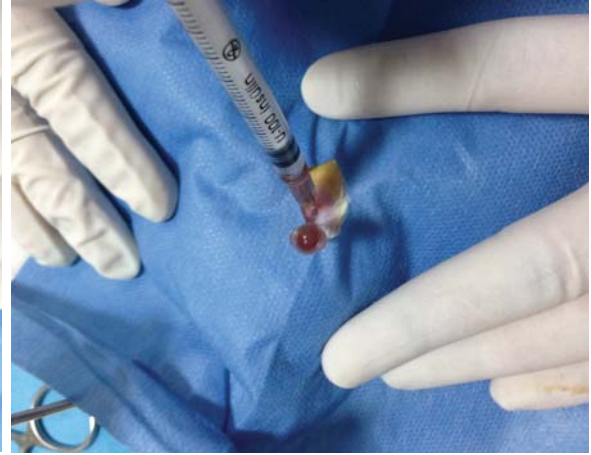
Resim 2b. TME bölgesinin antisepsisi

5.4 Enjeksiyon Protokolü

1. Grupta: Tavşanların sağ temporomandibular eklemi üst kompartmanı palpe edildikten sonra iç kulak yolu - lateral kantus hattında, lateral kantusun 8mm posterioru iğne giriş noktası olarak belirlendi. 27 gauge iğneli enjektör ile eklem boşluğuna girilmiştir. %10'luk dekstroze solüsyonu enjekte edilmeden önce ikinci bir iğne ile eklem boşluğuna girildi. Bir miktar dekstroze solüsyonu verilerek sıvı akışı sağlandı. Böylece ilk iğnenin eklem içinde olduğu teyit edildi (Resim 4). 0.1 cc dekstroze solüsyonu enjektöre çekilmiştir. 0.1 cc solüsyonun bir kısmı eklem içine enjekte edilmiştir. İğne geri çekilip posteriora yönlendirilerek bir mikar solüsyon retrodiskal dokulara enjekte edildi. Ardından iğne daha geri çekilerek geriye kalan solüsyon kapsüler dokuya enjekte edildi. Aynı işlem hayvanların sol eklemine % 0.9 izotonik NaCl solüsyonu kullanılarak yapıldı.



Resim 3. Steril örtme



Resim 4. Enjeksiyon

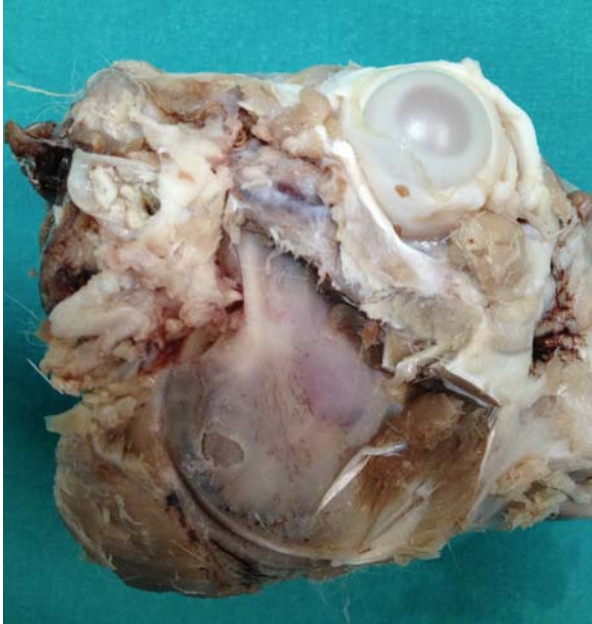
2. Grupta: Yukarıda anlatılan işlem bu gruptaki hayvanların sağ eklemine % 20'lik dekstroze solüsyonu uygulanarak, sol eklemine ise % 0.9 izotonik NaCl solüsyonu uygulanarak tekrarlandı. Enjeksiyon işlemi birer hafta ara ile dört seans halinde tavşanlar anestezi altında iken tekrarlandı. Enjeksiyonlar tamamlandıktan sonra derlenme amaçlı sakrifikasyon öncesi iki hafta beklendi.

5.5 Sakrifikasyon

Ötanazi için hayvan ketamin-ksilazin karışımı ile uyutulduktan sonra aşırı dozda (100 mg/kg) tiyopental sodyum (Ekipental, Tüm-Ekip İlaç A.Ş., İstanbul) intrakardiyak olarak uygulandı. Dekapütasyonu takiben kafa derileri tamamen yüzüldü.

5.6 Örneklerin Hazırlanması

Tavşanların kafa derisi yüzüldükten sonra, eklem bölgesini tümüyle intakt olarak çıkarabilmek için tavşan kafaları bir hafta süre ile %10'luk formol içerisinde fikse edildi. Bir hafta sonra iyice tespit edildiği teyit edilen örneklerin zigomatik arkın altından masseter kasları insizyon ve diseksiyonla çıkarıldı. Zigomatik ark görüldükten sonra kırılarak çıkarıldı (Resim 5). Eklem bölgesi temporal kemik ve mandibulanın kondiler prosesini içerecek şekilde, tur ile irrigasyon altında, kemik frezlenerek 2x1 cm boyutlarında olacak şekilde, *en-bloc* eksize edildi (Resim 6). Eklem bölgesi çıkarılırken kapsüler dokuya zarar vermemek için, yumuşak dokularla birlikte tümüyle eksize edildi.



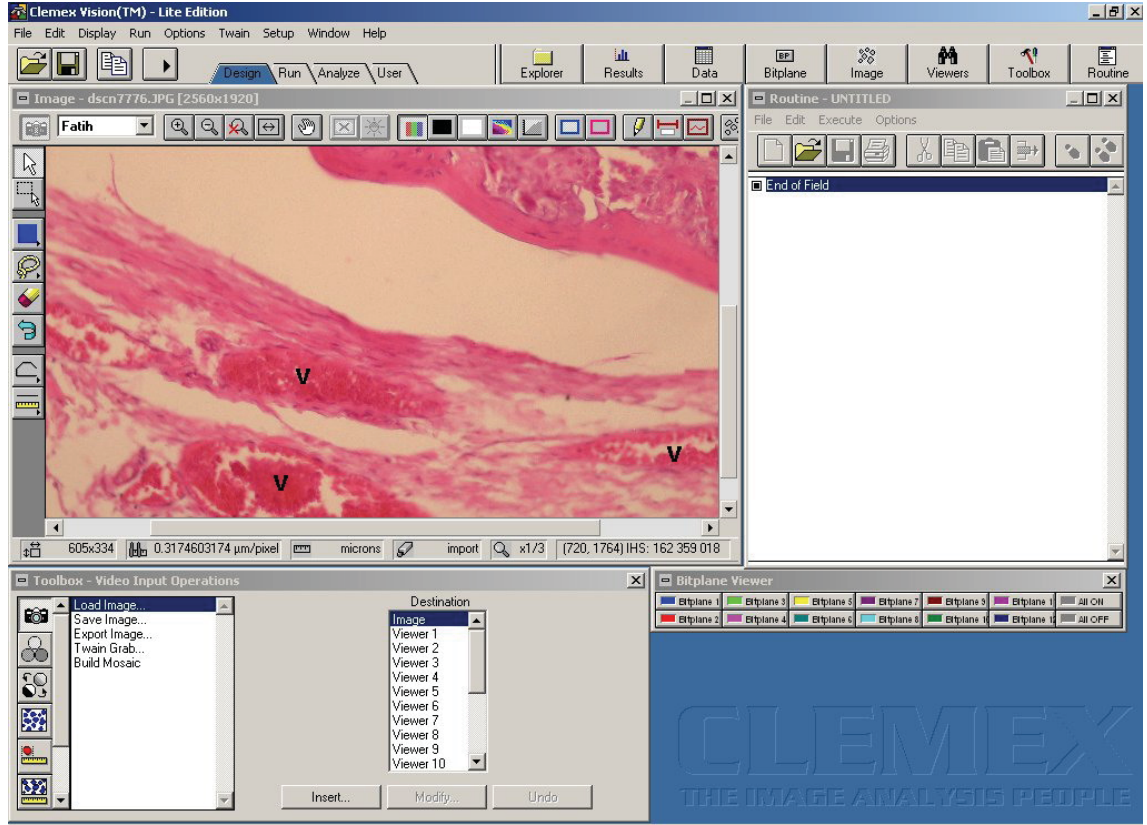
Resim 5. TME bölgesinin diseksiyonu



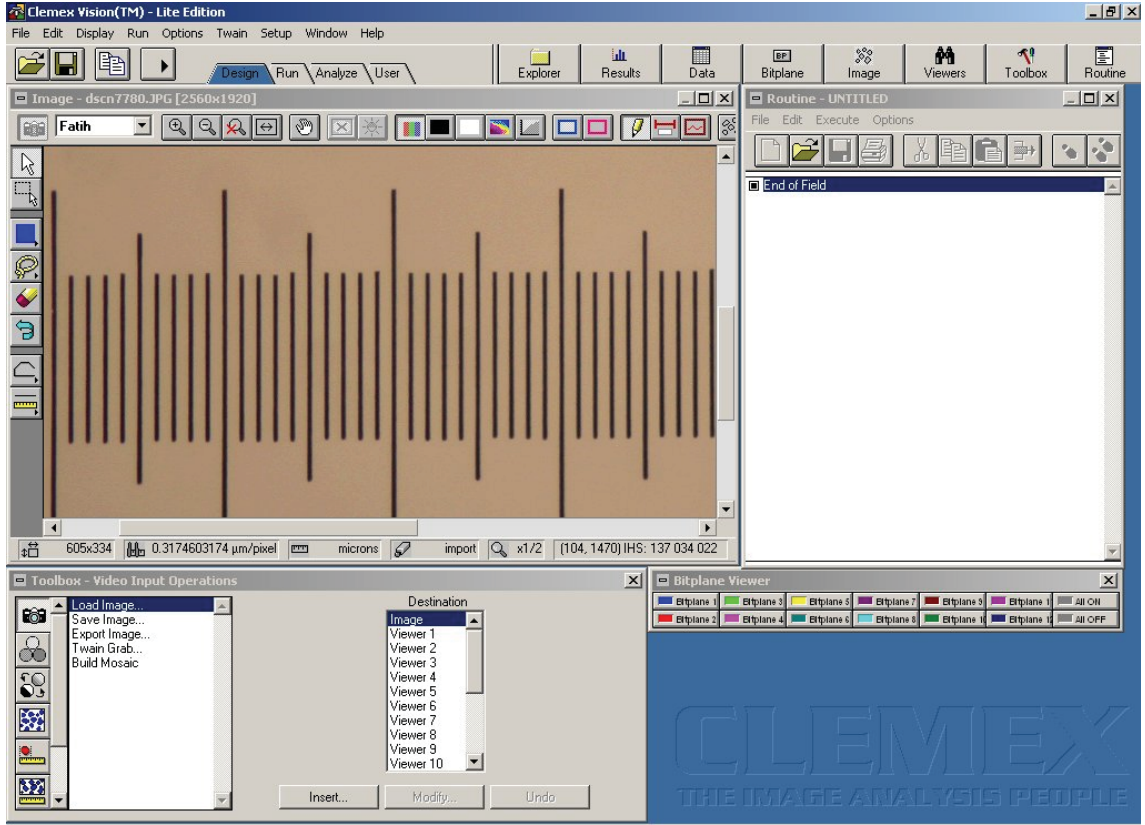
Resim 6. TME'in *en bloc* eksizyonu

5.7 Histopatolojik Değerlendirme

Cerrahi olarak çıkartılan materyal % 10'luk fosfat tamponlu formaldehit tespitine alındı. Daha sonra örnekler Decal® (Decal chemical Corporation, NewYork, USA) solüsyonunda 72 saat süre dekalsifikasyona tabi tutuldu. Kemik dokudaki yumuşama elle teyit edildikten sonra örnekler tekrar formaldehit solüsyonu içerisine konuldu. Transport işleminden sonra, uygun alanlardan doku örnekleri alınarak ototeknikon ile doku takibine alındı. Daha sonra alınan örnekler parafine gömülerek, bloklandı. Mikrotom yardımı ile beş µ'luk kesitler lam üzerine alınarak Hematoksilen Eozin (HxE) ile boyandı. Boyama işleminden sonra alınan kesitler, kanada balzamu ile lamellenerek kapatıldı. Boyanan preparatlar Nikon Eclips E4 ışık mikroskobu ile incelendi. Her preparat aynı büyütmede ve mümkün olduğunca aynı alanlar seçilerek Işık mikroskobuna bağlı bir ataşman olan Nikon Coolpix 5000 fotoğraf makinası ile fotograflandırıldı. Fotoğraflama işlemi sırasında uzunluk kalibrasyonu için Nikon Mikrometre Mikroskobu Slaydı (Stage Micrometer Type A, MBM11100) da aynı büyütmede fotograflandı. Tüm dijital fotoğraflar Clemex Vision Lite 3.5 Görüntü Analiz Programı (Longueuil, Canada) ile incelenmek üzere bilgisayar ortamına aktarıldı (Resim 7).



Resim 7. Clemex Vision Lite 3.5 Görüntü Analiz Programı (Longueuil, Canada)



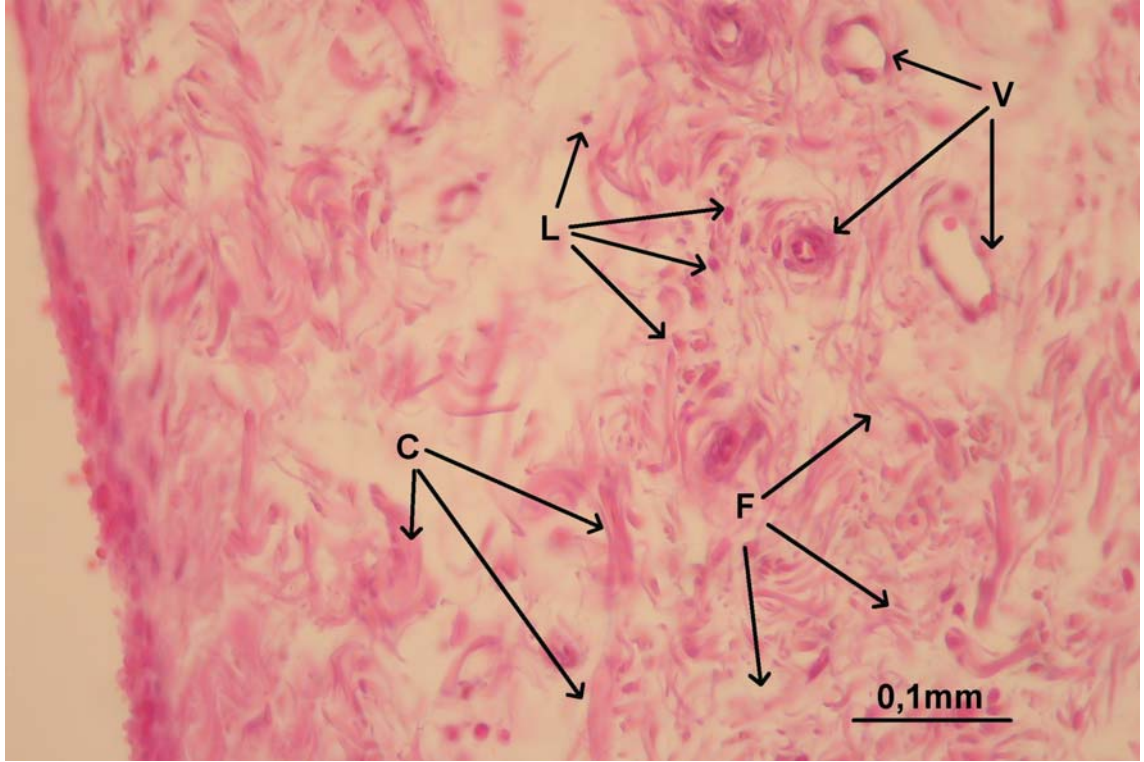
Resim 8. Kalibrasyon

İlk başta Nikon Mikrometre Mikroskop Slaydı görüntüsü ile uzunluk kalibrasyonu yapıldı (Resim 8). Daha sonra aktarılan görüntülerde $478\,281.8\mu\text{m}^2$ seçildi. Her bir olguda seçilen $478\,281.8\mu\text{m}^2$ alanda fibroblast, lenfosit, kollajen lifler ve damarlar işaretlenerek Clemex Vision Lite 3.5 Görüntü Analiz Programı (Longueuil, Canada) ile saydırıldı (Resim 9a,b). Hasar görmüş hücreler değerlendirme dışı tutuldu.



L: Lenfosit, F: fibroblast, C: kollajen

Resim 9a. Hücrelerin işaretlenmesi



L: lenfosit, F: fibroblast, C: kollajen, V: damar

Resim 9b. Hücrelerin işaretlenmesi

5.8 İstatistiksel Analiz

Elde edilen histopatolojik verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 13.0 (SPSS Inc.,Chicago, IL; USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı ve varyansların homojenliği Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uyduğu görüldüğünden deney-deney, deney-kontrol ve kontrol-kontrol gruplarında ortaya çıkan değerler $p < 0.05$ anlamlılık seviyesinde bağımsız örneklem- t testi kullanılarak kıyaslandı.

6. BULGULAR

Çalışmaya alınan hiçbir tavşan enfeksiyon veya başka bir nedenle ölmedi ve çalışma dışı bırakılan hayvan olmadı. Çalışmaya alınan tavşanlar standart yaşta ve kiloda oldukları için tavşanların yaş, kilo gibi özellikler açısından aralarında anlamlı fark bulunup bulunmadığına bakılmadı. Eklem ve kıkırdak dokusunun histopatolojik olarak hiçbir dejenerasyona uğramadığı ve normal yapıda olduğu görüldü.

Sağ TME'lerine % 10 dekstroz enjekte edilen tavşanların ilgili TME kapsülünde histopatolojik inceleme sonucu elde edilen veriler Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. 1. Gruptaki hayvanların % 10 dekstroz uygulanan sağ eklem kapsüllerinin histopatolojik inceleme verileri

Tavşan no	Fibroblast sayısı	Damar sayısı	Lenfosit sayısı	Kollajen miktarı
Tavşan 1	26	3	15	34
Tavşan 2	26	2	15	33
Tavşan 3	31	3	14	29
Tavşan 4	34	2	12	27
Tavşan 5	25	1	11	34
Tavşan 6	21	3	13	26
Tavşan 7	27	2	9	35

*Görüntü analiz programında seçilen $478\ 281.8\mu\text{m}^2$ alanda hesaplanan fibroblast, damar, lenfosit sayıları ve kollajen miktarları.

Sol TME'lerine % 0.9 NaCl izotonik solüsyonu enjekte edilen tavşanların ilgili TME kapsülünde histopatolojik inceleme sonucu elde edilen veriler Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. 1. Gruptaki hayvanların % 0.9 NaCl izotonik solüsyonu uygulanan sol eklem kapsüllerinin histopatolojik inceleme verileri

Tavşan no	Fibroblast sayısı	Damar sayısı	Lenfosit sayısı	Kollajen miktarı
Tavşan 1	24	3	11	27
Tavşan 2	18	2	13	24
Tavşan 3	17	4	8	30
Tavşan 4	20	2	9	31
Tavşan 5	24	3	9	26
Tavşan 6	22	2	10	29
Tavşan 7	19	3	9	30

*Görüntü analiz programında seçilen 478 281.8 μm^2 alanda hesaplanan fibroblast, damar, lenfosit sayıları ve kollajen miktarları.

Sağ TME'lerine % 20 dekstroz enjekte edilen tavşanların ilgili TME kapsülünde histopatolojik inceleme sonucu elde edilen veriler Tablo 3'de sunulmuştur.

Tablo 3. 2. Gruptaki hayvanların % 20 dekstroz uygulanan sağ eklem kapsüllerinin histopatolojik inceleme verileri

Tavşan no	Fibroblast sayısı	Damar sayısı	Lenfosit sayısı	Kollajen miktarı
Tavşan 1	33	5	11	33
Tavşan 2	29	3	18	37
Tavşan 3	27	4	19	26
Tavşan 4	24	2	11	29
Tavşan 5	26	5	14	34
Tavşan 6	22	2	9	37
Tavşan 7	25	2	8	29

*Görüntü analiz programında seçilen $478\ 281.8\mu\text{m}^2$ alanda hesaplanan fibroblast, damar, lenfosit sayıları ve kollajen miktarları.

Sol TME'lerine % 0.9 NaCl izotonik solüsyonu enjekte edilen tavşanların ilgili TME kapsülünde histopatolojik inceleme sonucu elde edilen veriler Tablo 4'de sunulmuştur.

Tablo 4. 2. Gruptaki hayvanların % 0.9 NaCl izotonik solüsyonu uygulanan sol eklem kapsüllerinin histopatolojik inceleme verileri

Tavşan no	Fibroblast sayısı	Damar sayısı	Lenfosit sayısı	Kollajen miktarı
Tavşan 1	21	2	8	31
Tavşan 2	24	3	8	29
Tavşan 3	27	2	10	27
Tavşan 4	19	1	11	29
Tavşan 5	20	2	9	25
Tavşan 6	19	2	9	31
Tavşan 7	21	1	5	33

*Görüntü analiz programında seçilen $478\ 281.8\mu\text{m}^2$ alanda hesaplanan fibroblast, damar, lenfosit sayıları ve kollajen miktarları

Fibroblast, damar, lenfosit ve kollajen sayılarının her grup için ayrı ayrı istatistiksel analiz verileri Tablo 5,6,7,8’de sunulmuştur.

Tablo 5. Fibroblast sayısı için istatistiksel veriler

Grup	Ortalama	Standart sapma	Minimum-Maksimum
1. grup çalışma	27.14	±4.220	21-34
1. grup kontrol	20.57	±2.820	17-24
2. grup çalışma	26.57	±3.599	22-33
2. grup kontrol	21.57	±2.936	19-27

*Görüntü analiz programında seçilen 478 281.8µm² alanda hesaplanan fibroblast sayısı

Tablo 6. Damar sayıları için istatistiksel veriler

Grup	Ortalama	Standart sapma	Minimum-Maksimum
1. grup çalışma	2.29	±0.756	1-3
1. grup kontrol	2.71	±0.756	2-4
2. grup çalışma	3.29	±1.380	2-5
2. grup kontrol	1.86	±0.690	1-3

*Görüntü analiz programında seçilen 478 281.8µm² alanda hesaplanan damar sayısı

Tablo 7. Lenfosit sayıları için istatistiksel veriler

Grup	Ortalama	Standart sapma	Minimum-Maksimum
1. grup çalışma	12.71	±2.215	9-15
1. grup kontrol	9.86	±1.676	8-13
2. grup çalışma	12.86	±4.298	8-19
2. grup kontrol	8.57	±1.902	5-11

*Görüntü analiz programında seçilen 478 281.8µm² alanda hesaplanan lenfosit sayısı

Tablo 8. Kollajen miktarları için istatistiksel veriler

Grup	Ortalama	Standart sapma	Minimum-Maksimum
1. grup çalışma	31.14	± 3.716	26-35
1. grup kontrol	28.14	± 2.545	24-31
2. grup çalışma	32.14	± 4.259	26-37
2. grup kontrol	29.29	± 2.690	25-33

*Görüntü analiz programında seçilen $478\ 281.8\mu\text{m}^2$ alanda hesaplanan kollajen miktarı

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi sonucunda birinci grup çalışma tarafı ile kontrol tarafı arasında fibroblast ve lenfosit sayıları açısından anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.05$). İki grup arasında damar ve kollajen sayıları açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$). İkinci grup çalışma tarafı ile kontrol tarafı arasında fibroblast, damar ve lenfosit sayısı açısından anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.05$). Bu iki grup arasında kollajen sayıları açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$). Her iki çalışma grubu arasında fibroblast, lenfosit, damar ve kollajen sayıları açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$). Kontrol grupları kıyaslandığında iki grup arasında damar sayısı açısından anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.05$). İki grup arasında fibroblast, lenfosit ve kollajen sayısı açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır.

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

TME için hipermobilité, dislokasyon, lüksasyon ve sublüksasyon terimleri literatürde birbirlerinin yerine oldukça sık kullanılmaktadır. Literatürde hipermobilité terimi genel olarak kondilin ağız açılırken artiküler eminensin anterior ve superioruna hipertranslasyonunu tarif etmek amacıyla kullanılmaktadır. Kondilin maksimum fizyolojik translasyonunda kondilin en konveks noktası, artiküler eminensin en konveks noktasıyla buluşmaktadır. Bu tanımlamalardan yola çıkarak, kondilin her eminensi aştığı eklem hipermobil olarak kabul edilebilir. Hipermobilité eklem redüksiyon durumuna göre sublüksasyon ve dislokasyon (lüksasyon) olarak iki gruba ayrılmaktadır (20).

Sir Astley Cooper, 1832 yılında TME dislokasyonunun teşhis ve tedavisinin prensiplerini sunmuştur. Şimdiki terminolojide lüksasyon olarak anılan çene çıkmasını “tam dislokasyon” (complete dislocation), sublüksasyonu ise “tamamlanamamış dislokasyon” (imperfect dislocation) şeklinde tanımlamıştır (148-150). Literatürde bu konuda bir kavram karmaşası olmakla birlikte sublüksasyon, kondilin hastanın kendisinin redükte edebileceği şekilde eminensin anterosuperioruna doğru glenoid fossadan çıkması şeklinde tanımlanmaktadır. Bu konuda yapılan araştırmalar toplumun % 70’inde sublüksasyonun mevcut olabileceğini ortaya koymaktadır (60, 148) Sublüksasyonda ağız maksimum açık pozisyonda iken geçici bir kilitlenme hissi oluşmaktadır. Sheppard ve ark. sublüksasyonun asemptomatik olduğu vakaların normal bir varyans olarak kabul edilmesi gerektiğini savunmaktadırlar (61). Diğer bir ifadeyle sublüksasyona sahip bir bireyde TME’de veya çiğneme kaslarında ağrı veya başka bir problem yoksa vakanın patolojik olarak kabul edilemeyeceği savunulmaktadır. Kondilin kendiliğinden redükte edilemediği deplasmanı ise dislokasyon terimi ile tanımlanmaktadır. Dislokasyonda kondil tamamen glenoid fossa dışına çıkmış, artiküler eminensin önünde kilitli kalmıştır. Sublüksasyondan ayrıldığı iki önemli nokta; kondilin kendiliğinden redükte olamaması ve kilitlenme durumuna çiğneme kaslarının spazmının eşlik etmesidir (20, 151). Dislokasyon ani ve nadiren gerçekleştiğinde “akut dislokasyon” olarak adlandırılmakta, ilerleyip şiddetlenerek kronik karakter kazanmasıyla ve sıkça tekrarlanmasıyla durum “habitüel” veya “ kronik rekürren dislokasyon” şeklinde tarif edilmektedir (152).

Rekürren dislokasyonların prevelansına dair literatürde fazla veri bulunmamaktadır. Bununla beraber kronik rekürren dislokasyonun çok nadir bir durum olduğu kabul edilmektedir. TME dislokasyonu vücuttaki tüm eklem dislokasyonlarının % 3'ünü oluşturmaktadır (153). Boering, TME bozukluğuna sahip 400 kişilik hasta havuzunu kullanarak yaptığı insidans çalışmasında sadece beş kişide gerçek dislokasyona rastlanıldığını rapor etmiştir. Luz ve Oliveira altı yıl içerisinde acil serviste karşılaştıkları TME bozukluğuna sahip hastaların %22.5'ine dislokasyon teşhisi konduğunu ifade etmişlerdir (154). Yapılan çalışmalarda hipermobilitate ve sublüksasyonun insidansı ise % 21 - 70 arasında rapor edilmiştir (155). Nedeni tam olarak bilinmemekle beraber rekürren dislokasyonlara kadınlarda daha çok rastlanıldığı savunulmaktadır (14).

Literatürde TME dislokasyonunun etiyojisinde, travma, aşırı ve uzun süre ağız açık tutma, ligaman veya kapsül gevşekliğı, nöromusküler ve psikojenik rahatsızlıklar sorumlu tutulmaktadır. Etiyolojik olarak travma, direkt travma (fiili saldırı, düşme, spor yaralanması) veya indirekt travma (trafik kazalarında baş boyun sarsıntısı ve yaralanması) şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Uzun diş tedavileri sırasında ağız fazlaca ve uzun süre açık tutma, bronkoskopi veya entübasyon sırasında mandibulaya travmatik manevralar uygulama, aşırı diş abrazyonu veya diş kaybına bağlı dikey boyutta azalma, şiddetli maloklüzyon ve esneme de bazı çalışmacılar tarafından etiyojik faktörler arasında gösterilmiştir (15, 100, 156-159).

Birçok çalışmacı TME'deki stabilite faktörlerindeki bozuklukların dislokasyonlara yol açtığını savunmaktadır (76, 100, 111, 160, 161). Eklem stabilitesinde aşağıdaki üç faktör çok önemlidir:

1. Eklem ligamanlarının sağlamlık ve bütünlüğü
2. Eklem hareketleri üzerinde etkili olan kasların aktiviteleri
3. Eklem yüzeylerinin kemik yapısı

Myrhaug 1951 yılında yayımladığı çalışmada dislokasyonla kemik yapısını ilişkilendirmiştir (76). Derin örtülü kapanış ve derin bir glenoid fossanın, dislokasyon için zemin hazırladığını savunmuştur.

Bazı çalışmacılar ise literatürde “gevşek ligaman (lax ligaments)” olarak anılan eklem ve kapsüler ligamanların kronik gerilme ve gevşemelerini dislokasyondan sorumlu tutmaktadır (15, 100). Primer yaralanma sonrası eksik iyileşme, ailesel bağ doku hastalıkları, düşük dikey boyuta sahip dişsiz hastalarda kronik kondiler fazla harekete bağlı generalize eklem hipermobilitesi ve dejeneratif eklem hastalıkları ligaman gevşekliğine neden olabilmektedir (162).

Çiğneme kaslarını koordine eden nöromusküler mekanizmadaki bozukluklar da dislokasyona zemin hazırlamaktadır. Bu bozukluklar genellikle ekstrapiramidal bozukluklara neden olan nöroleptik ilaç kullanımı veya çeşitli sistemik hastalıklarla ilişkilidir.

Nöroleptik ilaçla indüklenen mandibular dislokasyon, ilk kez prochlorperazine tedavisindeki hastalarda tanımlanmıştır (163-166). Sonraki yıllarda diğer nöroleptiklerden perphenazine ve haloperidolün de dislokasyona neden olduğu ortaya konulmuştur. Casey, clozapine dışında tüm nöroleptiklerin doza bağımlı ekstra-piramidal yan etkileri olduğunu ve bunların yüksek dozlarda mandibular dislokasyona neden olacağını bildirmiştir (164, 167).

Ekstrapiramidal bozukluklara neden olan hastalıklar arasında Parkinson hastalığı, epilepsi, serebrovasküler olay ve anoksik beyin yaralanmasını bağlı serebral hasarlar sayılabilir (162).

TME dislokasyonunun etiyolojisinde, bağ dokusunun kusurlu oluşmasına neden olan kollajen metabolizmasını bozan bir hastalık olan Ehlers- Danlos sendromu, önemli bir yer tutmaktadır. Sendromda dentofasiyal anomaliler, odontojen keratokistler, süpernümerer dişler; bağ dokusu hasarına bağlı olarak periodontal hastalıklar, gingival kanamalar ve TME disfonksiyonu ve dislokasyonu görülebilmektedir.

TME disfonksiyonu genellikle kapsül ve ligamanların gevşek olmasına bağlı olarak kronik sublüksasyon veya rekürren dislokasyona yol açan eklem hipermobilitesi olarak karşımıza çıkmaktadır (168, 169).

Rekürren dislokasyon tedavisinde kullanılan yöntemler farklı sınıflandırmalara tabi tutulmuştur. Bazı çalışmacılar kullanılan yöntemleri konservatif ve cerrahi olarak ikiye ayırırken, bazıları invaziv ve invaziv olmayan olarak sınıflandırmaktadır. Diğer bir grup çalışmacı ise ligamanları değiştiren tedavi yöntemleri, ilgili kas yapısını değiştiren tedavi yöntemleri, kemiksel yapıyı değiştiren tedavi yöntemleri olarak sınıflama yapmaktadırlar (148, 161).

Aktif fizik tedavi, habitüel dislokasyon yaşayan hastalarda kas yapıyı değiştirerek dislokasyonu engellemeyi amaçlayan bir tedavi yöntemidir (152). Teorik olarak fizik tedavi ile suprahoid kasların güçlendirilmesi, lateral pterygoid kasın aşırı aktivitesini dengeleyerek dislokasyonu engeleyebilir. Pratik olarak bu tür bir fizik tedavi uygulamak için ekipman bulmak her zaman mümkün olmamaktadır. Ayrıca hastaların tek başına bu tür bir fizik tedavi uygulayabilme ihtimalleri düşüktür.

Kas yapısını değiştirmeye yönelik bir diğer tedavi yöntemi ise lateral pyterygoid kasa tip A botulinum toxin (BTA) uygulamasıdır. Botulinum toksin anaerobik, gram-pozitif, çomak bir bakteri olan clostridium botulinumdan elde edilmektedir (5). Martinez-Perez ve Garcia, üç dislokasyon vakasına BTA enjeksiyonu uygulamış ve vakaların birinde 18 ay sonra lüksasyonda nüks görülmüştür. Lüksasyon oluştuktan sonra BTA tekrar uygulanmış ve sonrasında dislokasyon görülmemiştir. İkinci vakalarının 18 aylık takibi sonunda dislokasyon sıklığı azalmış fakat tamamen yok olmamıştır. Sundukları üçüncü vakada iki ay sonra lüksasyonlar başlamış ve ek enjeksiyon yapılmıştır. Dört ay sonra enjeksiyon tekrarlanmış ve bu süreçte dislokasyon gözlenmemiştir. Çalışmacılar bir hastada meydana gelen ve bir hafta süren nazal rejürjitasyon haricinde herhangi bir komplikasyonla karşılaşmamışlar ve BTA enjeksiyonunun ilerleyen yıllarda dislokasyon tedavisinde değerli bir yeri olabileceğini savunmuşlardır (3).

Kas yapıda değişiklikler cerrahi yöntemlerle de oluşturulabilmektedir. Koronoid prosesin zigomatik arka tel veya hayvan tendonu vasıtasıyla bağlanması teknik olarak

tanıtıldıktan sonra, 1965 yılında, Georgiade bu tekniği modifiye etmiştir. Çalışmacı, kondil boynuna ve artiküler eminens önüne iki delik açıp mersilen suture ile mandibular fazla hareketi sınırlayacak şekilde iki yapıyı birbirine bağlamıştır. Georgiade methodunda mersilen ağ suturen fibröz doku penetrasyonu için iskelet vazifesi görmesi umulmuş, fakat uzun dönemde yöntemin başarısı ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Lateral pterigoid kasın aktivitesini azaltmaya yönelik bir yöntem olan kondilotomide amaç, kesilen kondilin anteromedial doğrultuda deplasmanı ile kasın etkinliğini azaltarak dislokasyonların önüne geçmektir. Tasanen ve ark. kapalı kondilotomi uyguladıkları hastaların % 85'inin bir-altı yıllık klinik takiplerinde hiç dislokasyon gözlemediklerini rapor etmişlerdir (170). Ancak işlemin intermaksiller artere olası temasla ciddi kanamalara neden olabilmesi bu işlemin dislokasyon tedavisinde yoğun olarak kullanılmasına engel olmuştur.

Lateral pterigoid kasın tümüyle kondil boynundan uzaklaştırılmasıyla da dislokasyonların önüne geçilebileceği savunulmuştur. Sindet-Pedersen ve ark. tedavi ettikleri beş vakada lateral pterigoid kası bilateral olarak intraoral uygulamayla eklem kapsülü ve kondil boynundan diseke etmişler ve akabinde yedi-10 gün intermaksiller fiksasyon (IMF) uygulamışlardır. 18 ay takip ettikleri beş vakada rekürrens gözlemediklerini rapor etmişlerdir (171). Cerrahi sahayı görmede zorluk ve yüksek kanama riski taşıyan bu operasyon sonucunda kas dokunun tekrar yerine yapışabilmesi bu yöntemin uzun dönem başarısını sorgulatmaktadır. Çalışmacılar kasın tekrar kondil boynuna yapışmasını engellemek üzere Laskin tarafından tanıtılan kondil boynuna silastik implant yerleştirilmesini, işlemin zorluğundan dolayı uygulamamışlar ve takip sürelerinin kısalığı dolayısıyla uzun dönem çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir.

Kas yapıyı değiştirmeye yönelik yapılan diğer bir uygulama temporalis tendonunun yükselen ramus boyunca yapışma yerinde skarifikasyonudur (110). İşleminde temporalis tendon yapışma yerinden kazınarak periost ve oral mukozaya dikilmektedir. Bu işlemle teorik olarak horizontal skar oluşumunu takiben tendonun sıkılaşması ve mandibular hareketi kısıtlaması beklenmektedir (109). İşlem yüksek el hassasiyeti gerektirmekte ve işlem sonrasında ciddi ödem ve intraoral insizyonun yerine bağlı

olarak bukkal sinir hipoestezisi görülebilmektedir. Gould, işlemi uyguladığı 11 hastanın bir yıllık takibinde relapsın çok yüksek olduğunu gözlemlemiş, beş gün sonrasında interinsizal mesafenin tüm hastalarda arttığını not etmiştir. İlk beş gün elde edilen ağız açıklığındaki kısıtlılığın da operasyon sonrasında meydana gelen ödemden kaynaklandığı düşünülmekte ve işlemin arzu edilen etkiyi sağlamadığı savunulmaktadır (109).

Dislokasyon tedavisinde diğer bir metodoloji de kemik yapıyı değiştirmektir (161). Bu amaçla gerçekleştirilen kondilektomi ilk kez Reidel tarafından 1883'te uygulanmış ve Henny ve Baldrige tarafından da savunulmuştur (152, 172). Kondilektomi işlemi ile psödoartroz oluşacağı ve bunun da mandibular hareketi engelleyeceği düşünülmüştür (152, 173).

1933 yılında Mayer, zigomatik arkı kırarak artiküler eminensin yüksekliğini artırıp kondil translasyonuna engel oluşturacak tekniği ilk kez tanıtmıştır. Leclerc ve Girard sonrasında tekniği modifiye etmiş, son olarak Dautrey, tekniğe son halini veren düzenlemeleri yaparak tekniğin kendi adıyla anılmasını sağlamıştır (64, 174). Dautrey operasyonunda amaç kondilin normal hareketine engel olmayacak şekilde kondilin ileri yöndeki aşırı hareketini engellemektir (175). Çoğu çalışmacı bu işlem sonrasında IMF uygulamasını gereksiz bulmaktadır (64, 87, 174). İşlemin en sık rastlanılan komplikasyonu, kırılan zigomatik arkın distal segmentinin de fraktüre olmasıdır. Fraktür oluştuğunda miniplak fiksasyonu veya tel osteosentezi uygulaması şarttır (176, 177). Iizuka ve ark. zigomatik arkı repoze ederken gerçek bir fraktür oluşturmamak için zigomatikotemporal suture üzerinde periostun elevasyonundan kaçınılmasını tavsiye etmişlerdir (175, 177). İlerleyen yaşla birlikte iskelet sisteminde kırılabilirliğin artması dolayısıyla bu işlemin 40 yaş altı genç bireylerde uygulanması tavsiye edilmektedir. Böylece zigomatikotemporal suture ayrılmasının önüne geçilebilecektir (87, 90). Bu komplikasyona rağmen Chausse ve ark. distal segmenti yerinde tutmak için tel veya miniplak fiksasyonunun herhangi bir sorun oluşturmadığını dolayısıyla bu komplikasyondan dolayı işlemden kaçınmanın gereksiz olduğunu çalışmalarında vurgulamışlardır (174).

Dautrey operasyonunun diğer bir sorunu distal kemik segmentinde oluşan rezorpsiyondur (178). Undt ve ark. Leclerc prosedürünü uyguladıkları dokuz hastanın hepsinde distal segmentte rezorpsiyon rapor etmişlerdir (64). Revington ve ark.

yayımladıkları çalışmalarında kırılan zigomatik ark segmentinin, kondilin sadece 1/3 lateral kısmını karşıladığını rapor etmişler ve bu durumun Dautrey tekniğinin en büyük problemi olduğunu savunmuşlardır (89). Bu nedenle kırılan zigomatik ark segmentinin mümkün olduğunca mediale yönlendirerek stabilize etmeyi tavsiye etmişlerdir. Hatta işleme başlamadan kondilin glenoid fossayla ilişkisinin net bir şekilde incelenmesini ve eğer kırılarak hareketlendirilecek ark segmenti, kondilin büyük bir kısmını karşılayamayacaksa işlemin yapılmamasını savunmuşlardır. Altı ay - beş yıl takip ettikleri 58 hastanın % 91'inde bu işlemle dislokasyonu engellemişler, sadece % 9'unda rekürrens gözlemlemişlerdir. Hastaların % 5'inde zigomatik arkın distal segmentinde fraktür oluşmuş, % 8'inde geçici fasiyal sinir paralizi gerçekleşmiş ve % 7'sinde post-operatif ağrı ve klik şikayeti oluşmuştur.

Undt ve ark. 1988 yılında başlattıkları çalışmaya rekürren dislokasyon için cerrahi tedavi görecekt dokuz hasta dahil etmişlerdir (64). Operasyonlardan önce mandibular hareketi değerlendirebilmek amacıyla her hastadan bilgisayar destekli aksiyografi alınmıştır. Operasyondan altı ay sonra ve sonrasında her yıl aksiyografiler tekrarlanmıştır. Dokuz hastanın beşi takip süresince kontrol edilebilmiştir. Dokuz hastanın altısında takip süresince dislokasyon gözlenmezken, üç hastada rekürrens meydana gelmiştir. Vakalardan birinde kırılan segmentin rezorpsiyonu nedeniyle bilateral dislokasyon meydana gelmiş ve vaka bilateral eminektomiyle tedavi edilmiştir. Grand mal epilepsiye sahip iki hastanın birinde iki hafta sonra, diğerinde ise üç ay sonra dislokasyon gelişmiştir. Her iki vakaya da sonrasında eminektomi uygulanmıştır. Hastaların altıncı ay kontrolünde 16 eklemin yedisinde klik sesinde artış, dokuz hastanın dördünde ağrıda artış gözlenmiştir. Aksiyografik incelemede opere olan tarafta, protrüzyon ve mediotrüzyonda kondilin maksimum ekzürsiyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir kısıtlılık oluşmamıştır. Birinci ve ikinci yıl sonunda ağız açılıp kapanırken kondil translasyonu anlamlı derecede azalmıştır. Maksimum ağız açıklığı ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde çok hafif azalmıştır. Bu bulgular eşliğinde Undt ve ark. Dautrey prosedürü ile opere edilen hastaların yeni bir rotasyonlu ağız açma paterni geliştirdiklerini öne sürmüşlerdir. Teknikte zigomatik arkın oluşturduğu engelle birlikte bu yeni gelişen ağız açma paterninin de dislokasyonu engellemede etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Çalışmacılar, gözlemledikleri yüksek rekürrens oranı ve postoperatif klinik semptomların çokluğu sebebiyle bu operasyon tekniğini tamamen terk ettiklerini

ifade etmişlerdir. Ayrıca işlemin ileri yaş hastalar ve grand mal epilepsi hikayesi bulunan hastalarda kesinlikle uygulanmamasını tavsiye etmişlerdir (64).

Gadre ve ark. 20 dislokasyona sahip hastanın toplam 40 eklemine Dautrey prosedürünü uyguladıktan sonra, kırdıkları segmenti iki ve 1.5 mm çaplarında miniplaklarla altı mm'lik vidalar kullanarak distal segmente fikse etmişlerdir (81). Vakaların 19 ila 60 ay takibindeki kontrollerde maksimum ağız açıklığı değerleri post-op bir, altı, 12, ve 18, ve 36. aylarda not edilmiştir. Tüm vakaların operasyon sonrasında rekürren dislokasyondan tamamen kurtulduklarını ifade eden çalışmacılar, bir ay sonunda vakaların maksimum ağız açıklığı değerlerini 24 ila 36 mm arasında bulduklarını ifade etmişlerdir. 12 ay sonuna kadar ağız açıklığında tedricen yükselme meydana gelmiş ve değerler 35- 45 mm. arasında bulunmuştur. Birinci aydan 18. aya kadar maksimum ağız açıklığındaki artış en çok 17 mm, en az altı mm olarak hesaplanmıştır. 18. aydan takibin sonuna kadar değerlerde herhangi bir artış meydana gelmemiştir. Vakalarda ameliyat sonrası meydana gelen ağrı ve klik sesi post-op. 3. ayda tamamen yok olmuştur. Oluşturulan yeşil ağaç kırığının miniplak ile fiksasyonunun yeterli stabiliteyi sağladığını ve bu nedenle vakaların hiçbirinde rekürren dislokasyonla karşılaşmadıklarını ifade etmişlerdir. Ayrıca vakaların hiçbirinde miniplaklar kırılmamış, post-op ödem ve ağrı dışında herhangi bir komplikasyonla karşılaşmamıştır. Çalışmacılar hiçbir hastada, fasiyal sinirin temporal dalında zayıflık gözlemlememişler, 12. ve 18. aylarda aldıkları kontrol radyografilerinde eklemde herhangi bir patolojik değişikliğe rastlamamışlardır. Çalışmacılar sonuç olarak Dautrey işleminin, ağız açıklığını kısıtlamadan, kronik rekürren dislokasyonu engellemede çok etkili olduğunu ve uyguladıkları miniplak fiksasyonunun rijiditeyi arttırarak, rekürrens riskini azalttığını ifade etmişlerdir (81).

Dislokasyonu engellemek için iliak veya kalvaryal kemik greftleriyle artiküler eminens ogmentasyonları da yapılabilmektedir (68, 179). Norman, eminens yüksekliğini arttırmak için glenotemporal osteotomi tekniğini tanıtmış ve teknik “Norman Prosedürü” olarak anılmaya başlanmıştır. Glenoid fossada yeşil ağaç kırığı oluşturularak araya interpozisyonel greft yerleştirilebilmektedir. Bu sayede eminens yüksekliği arttırılarak kondilin fazla hareketinin engellenmesi amaçlanmıştır. Costas Lopez ve ark., 10 hastada 18 eklem glenotemporal osteotomi uygulamış ve hastaların altısında interpozisyonel

greft olarak iliak kemik kullanırken, diğer dört hastada kranial greft kullanmışlardır (90). Kranial kemiği aynı insizyon bölgesinden parietotemporal bölgeden almanın ikinci bir cerrahi bölge açılmaması sebebiyle, hasta için daha konforlu olduğunu ifade etmişlerdir. İnterpozisyonel greftleri altı hastada tel osteosenteziyle, iki hastada vida ile fikse etmişler geriye kalan iki hastada ise osteosenteze gerek duymamışlardır. Ortalama 21 ay (beş-51) takip ettikleri hastaların hiçbirinde takip süresince rekürren dislokasyona rastlamadıklarını ifade etmişlerdir. Radyografik kontrollerde iliak greft kullanılan vakaların hepsinde greftte rezorpsiyon görülmüş ve bu rezorpsiyonun eminens yüksekliğini azalttığı ifade edilmiştir. Ancak iliak greft kullanılan vakaların hiçbirinde rezorpsiyon miktarı tüm greftin % 30'unu aşmamıştır. Çalışmacılar, diğer cerrahi yöntemlere kıyasla daha basit ve daha az komplikasyona sahip olması nedeniyle glenotemporal osteotominin 40 yaş altında uygulanmaması koşuluyla, dislokasyonun cerrahi tedavisinde bir seçenek olması gerektiğini vurgulamışlardır.

Fernandez, glenotemporal osteotomi uyguladığı sekiz hastanın 18 aylık takibinde hiçbir vakada rekürren dislokasyonla karşılaşmadığını belirtmiştir (10). Ayrıca temporal bölgeden aldığı kalvaryal greftlerin rezorpsiyon oranlarını değerlendirmek amacıyla, pre-op, post-op birinci gün , post-op altıncı ve 12. aylarda eminens yüksekliğini radyografik inceleme ile değerlendirmiştir. Operasyon öncesi 0.75 cm olarak hesaplanan ortalama eminens yüksekliği, operasyondan hemen sonra 1.23 cm. , 6. ayda 1.12 cm ve 12. ay sonunda 1.11 cm olarak ölçülmüştür. Altı ay ile 12. ayda hesaplanan eminens yüksekliği değerleri istatistiksel açıdan anlamsız bulunmuştur. Bu sonuçlara rağmen takip süresinin kısa olması sebebiyle, işlemin başarısının değerlendirilebilmesi için daha uzun süre takipli hasta çalışmalarının gerekliliği vurgulanmıştır (10).

Kumoon, yaşları ortalama 41 olan yedi hastada, glenotemporal osteotomiyle bir boşluk oluşturduktan sonra bu bölgeleri iliak greftle doldurmuş ve ek olarak temporalis kas ve fasya flebi çevirerek kapsülün antero-lateraline sütüre etmiştir (92). İki yıl takip süresince hiçbir hastasının dislokasyon yaşamadığını ifade etmiştir. Ayrıca çalışmacı osteotomiyle birlikte temporal kas çevirmesinin, literatürde var olan kapsüler plikasyona benzer şekilde kapsüler hareketi sınırladığını ve sonuç olarak iki tekniği birleştirdiğini belirtmektedir. Çalışmacı, mediotrüzyon ve protrüzyon hareketlerinde kondilin anormal translasyonunda meydana gelen sınırlanmanın iki tekniği birleştirmiş

olmasının bir başarısı olarak saymaktadır. Temporal kas ve fasya flebinin kullanılmış olması kapsül laksitesini engellemiş, temporomandibular ligamanı güçlendirmiş ve skar formasyonunun artmasını sağlamıştır. Yapılan osteotomiyle eminens yüksekliğinin artırılmış olması, kondiler hareketi sınırlayarak, kapsüler sıkılaşmaya yardımcı olmuştur. Çalışmacı elde ettiği sonuçları başarılı bulurken, kısa dönem takip ve az sayıda hasta nedeniyle tekniğin sonuçlarını değerlendirebilmek için daha geniş kapsamlı ve uzun dönem çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu vurgulamıştır (92).

İliak greftlerdeki yüksek rezorpsiyon oranı nedeniyle Whear ve ark. glenotemporal osteotomi tekniğinde interpozisyonel materyal olarak sıgır kartilajı (kondroplast) kullanımını önermişlerdir (93). Opere ettikleri yedi vakanın hiçbirinde rekürren dislokasyon gözlemlenmediğini rapor etmişlerdir. Ancak çalışmalarında vakaların takip süreleri hakkında bilgi yoktur. Whear ve ark. kartilajın greft materyali olarak kullanıldığında boyutsal stabilitesinin daha iyi olduğunu ve kartilajın tedrici olarak kalsifikasyonunun ileri dönemde greftin stabilitesini arttırdığını ileri sürmüşlerdir (93).

Sharma, Norman prosedürüne iki modifikasyon ekleyerek 10 dislokasyona sahip hastaya uygulamıştır (180). Bu modifikasyonlardan ilki, temporal fasya flebi çevirerek kapsülün anterolateral yüzüne suture etmesidir. İkinci modifikasyon ise ağırlı TME bozukluğuna sahip hipermobilitate vakalarına intraoral olarak lateral pterigoid myotomi uygulamasıdır. Tedavi ettiği hastaların yedisi bilateral, üçü unilateral dislokasyona sahiptir. Çalışmacı temporal kemiğin zigomatik köküne 45 derece açıyla 0.5 cm çapında bir boşluk oluşturacak şekilde osteotomi yapmıştır. İliak kemikten aldığı 0.5 x 1.5 cm boyutundaki grefti fiksasyon yapmadan oluşturduğu boşluğa yerleştirmiştir. Her vakada temporal fasya flebi çevirip kapsüle suture ettikten sonra altı vakada intraoral olarak lateral pterigoid myotomi uygulamıştır. Vakaların bir yıllık takibinde, bir vakada fasiyal sinirin zigomatik ve temporal dallarında sekiz hafta süren geçici paraliz gözlemlenmiştir. Hiçbir vakada greft kaybı yaşanmamış fakat iki vakada TME ağrısı giderilememiştir. Sekiz vakada ağız açıklığında azalma not edilmiştir. Post-op alınan radyografilerde greftin başarılı bir şekilde konumlandığı gözlenmiş ve kondilin normal hareketine devam edebildiği görülmüştür.

Sharma, sunduğu kısa dönem sonuçları ile işlemin etkinliğinin tam olarak değerlendiremeyeceğini, bunun için uzun dönem takiplere ihtiyaç duyulduğunu ifade etmiştir (180).

Kondiler yola engel oluşturma amaçlı L şeklinde miniplak kullanımına literatürde sıkça rastlanılmaktadır (79, 94-96). İlk olarak Buckley ve Terry 1988’de bir dislokasyon vakasında miniplak kullanarak tekniği tanıtmışlardır (95). Puelacher ve Waldhart işlemi “miniplak eminoplastisi” adı altında yeni bir teknik olarak sunmuşlardır (97). Klasik iki mm kalınlığında miniplak kullanımı genelde uzun dönemde plağın kırılması veya vidaların gevşemesiyle başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. Ayrıca bu işlem sonrasında kondil başının rezorpsiyonuna rastlanılmaktadır. Bakardjiev, dislokasyona sahip iki hastada L şeklinde miniplak ile kondiler yola engel oluşturmuş ve vakaların altı aylık takibinde dislokasyona rastlamadıklarını ve mandibular hareketin normal sınırlarda devam edebildiğini ifade etmiştir (94). Ancak altı aylık takip, dislokasyon tedavisi kontrolünde yeterli bir süre değildir. Vasconcelos ve ark. TME dislokasyonuna sahip sekiz hastada L şeklinde iki mm kalınlığında miniplak kullanmışlar ve vakaları 51 - 67 ay arası takip etmişlerdir (65). Vakalardan ikisinde unilateral plak fraktürü oluşmuş, ancak bu hastaların sadece birinde lüksasyon gelişmiştir. Başarısız olunan iki vakada miniplaklar çıkarılmış ve bilateral eminektomi uygulanmıştır. Çalışmacılar dislokasyonda miniplak kullanımının etkili bir metod olduğunu ifade etmelerine rağmen miniplak kırılmasının muhtemel olduğunu ve bu nedenle hastaya daha sonra ikinci bir cerrahi gerekebileceğini savunmuşlardır. Cavalcanti ve ark. standart miniplakların kondiler hareketi engellemek için yeterli kuvvete sahip olmadıklarını ifade etmiş ve bir dislokasyon vakasında hastaya özel, oldukça kalın T şeklinde bir titanyum plak yaptırıp kullanmışlardır (96). Sundukları vakanın 18 aylık takibinde plakta kırılma veya eklemde rekürren dislokasyona rastlamadıklarını ifade etmişlerdir. Ancak çalışmacılar 18 aylık takip sürelerinin kondiler rezorpsiyon açısından yetersiz olduğunu bunun için uzun dönem takip gerektiğini belirtmişlerdir. Kutenberger ve Hardt 20 hastada 39 eklem T şeklinde miniplak ile eminoplasti uygulamışlar ve vakaları iki-yedi yıl süreyle takip etmişlerdir (99).

İki hastada bilateral ve beş hastada unilateral plak fraktürü gözlemleyen çalışmacılar tekniğin dislokasyon rekürrens oranını düşük buldukları halde, miniplak kırılma oranının çok yüksek olması dolayısıyla mandibular dislokasyon tedavisinde standart miniplak kullanımının bir tedavi seçeneği olmaması gerektiğini savunmuşlardır (99).

Dislokasyonu engellemek için kemik yapıyı değiştiren bir diğer tedavi yöntemi eminektomi işlemidir. 1951 yılında Hilmar Myrhaug, kronik rekürren dislokasyon tedavisinde eminektomi işlemini tanıtmıştır (76). Reisert, kafatasları üzerinde yaptığı antropolojik çalışmada glenoid fossa ve artiküler tüberkülün günümüz insanına göre daha düz olduğunu göstermiştir (12). Myrhaug, Reisert'in bu çalışmasına ve kendi gözlemlerine dayanarak derin bir glenoid fossa ve yüksek eminense sahip bireylerin daha çok rekürren dislokasyon geliştirmeye müsait olduklarını ileri sürmüş ve kondilin rahat hareket edebilmesi için eminensin kaldırılmasını önermiştir. Tekniğin kondile daha fazla hareket sağlaması hipermobiliteye neden olma ihtimalini gündeme getirilmiştir. Eklem bu işlemle daha fazla serbest harekete sahip olmasının, zaten gerilmiş olana ligamanlara ileri bir hasar verebileceği literatürde sıkça sorgulanmıştır. Myrhaug, Helman ve ark. eminektomi işlemini sadece yüksek ve dik artiküler tüberküle sahip eklemlere uygulanmasını önerirken, Irby, Courtemanche ve Sonhing düz eminense sahip eklemlere de bu işlemi uygulamışlardır (76, 80, 181). İşlemde en çok dikkat edilecek kısım eminensin eklem en uç medial kısmına kadar yüksekliğinin azaltılmasıdır. Birçok çalışmacı, rekürrens gözlenen eminektomi vakalarında , rekürrensin oluşmasında eminensin medial kısmının redükte edilememiş olmasını suçlamaktadır.

Eminektomide artiküler tüberkül ve eminense yapılacak osteotomi miktarı konusunda çalışmacılar arasında fikir birliği yoktur. Bazı çalışmacılar artiküler tüberkül ve eminensin tümüyle osteotomize edilmesini savunurken, (9, 80, 152, 181, 182) Hale, Cherry ve Frew, Baumstrak ve ark. ve Van Der Kwast eminektominin radikal olmayan tarzda yapılması fikrini benimsemektedirler (152, 183-185).

Undt ve ark., eminektomi uyguladıkları kronik rekürren dislokasyona sahip 14 hastayı yedi ay - beş yıl arası takip etmişlerdir. Hastaların üçünü daha önce Dautrey operasyonu geçirmiş ve rekürrens olmuş hastalar , sekizini ise nörolojik bozukluğa sahip (grand mal epilepsi, Parkinson hastalığı) veya psikiyatrik bozukluk nedeniyle nöroleptik ilaç kullanan hastalar oluşturmaktadır. Eklemlerin hareket paternini

değerlendirmek amacıyla işlem öncesi, işlemten altı ay sonra ve sonrasında bir yıllık periyotlarla bilgisayar destekli aksiyografik analizler yapılmıştır. 2.5 yıl sonra rekürrens gösteren bir vaka dışında hiçbir hastada takip süresince dislokasyon gözlenmemiştir. Çalışmacılar hastalarının hiçbirinde lokal komplikasyon veya fasiyal sinir paralizisi gözlemlenmemişlerdir. Altı hastanın post-op. aksiyografik analizlerinde pre-op ölçümlere göre protrüziv ve mediotrüziv hareketlerde kondiler yol açısında hafif bir düşüş gözlenmiştir. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamsız düzeyde bulunmuştur. Hastaların pre-op. ve post-op. altıncı ayda yapılan aksiyografik analizleri arasında kondiler yol açısında önemli bir değişiklik bulunmamıştır. Post-op altıncı ayda kondilin protrüzyon, mediotrüzyon ve ağız açma hareketlerinde ekzurziyonunda sınırlanma görülmüştür. Maksimum fonksiyonel ağız açmada post-op süreçte herhangi bir kısıtlanma gözlemlenmemiştir (12).

Hall ve ark. gerçek cerrahi şartlarda kadavralarda uyguladıkları eminektomi operasyonları sonrasında parasagital düzlemde eminensin posterior eğim açısında altı derecelik bir düşüş gözlemlenmişlerdir (186). Undt ve arkadaşları yaptıkları aksiyografik çalışmalarda posterior eğim açısını, “kondiler yol açısı” olarak tanımlamışlar ve operasyon sonunda kondiler yol açısındaki azalmayı Hall ve ark.’nın çalışmasındaki değerle aynı bulmuşlardır. Undt ve ark. elde ettikleri sonuçlarla, rekürren mandibular dislokasyon tedavisinde eminektomiyi önermişler ve bu işlemin ileri yaştaki hastalar, musküler gerilimi arttıran nörolojik bozukluğa sahip hastalar ve grand mal epilepsiye sahip hastalarda rahatlıkla kullanılabileceğini ifade etmişlerdir (12).

Ligamanların yapısını değiştirmeyi hedef alan tedavi yöntemlerinden biri artroskopik elektrotermal kapsülorafi işlemidir. Artroskopik elektrotermal kapsülorafi, bilaminar zonun aslında kapsülün posterior kısmından ayrı bir yapı olmadığı düşüncesinden hareketle, eklemde fazla hareketini kapsülün posterior kısmını artroskopik girişimle bipolar koter veya holmiyum lazer ile koterizasyonu sonucu büzülmesini sağlama işlemidir (162). İşlem uygulandığında kapsül ve ligamanlardaki kollajen lifler kısalmakta ve kısalan kollajen lifler fibroblastların kollajen tamiri için oluşturacakları yeni matrikse iskelet vazifesi görmektedirler (187). Bu teknik aslında Ohnishi’nin artroskopik girişimle diskin posterior kısmının süturla plikasyonu işleminin bir modifikasyonudur. Torres ve ark. 11 kronik rekürren dislokasyona sahip hastada

artroskopik girişimle posterior kapsülü bipolar uç kullanarak koterize etmiş ve gerekli durumlarda holium lazerle koterizasyona devam etmişlerdir (162). Sinoviyumdaki büzülme miktarını artroskopik olarak gözlemlemiş ve bu miktar % 15'e ulaştığında işlemi sonlandırmışlardır. Kapsül ve sinoviyumdaki büzülmenin devamlılığını sağlamak amacıyla hastalara ilk üç hafta gece-gündüz ve takip eden üç hafta sadece geceleri sınıf-1 elastik kullanırmışlardır. Sınıf-1 elastikle mandibula hareketlerini sınırlandırmayı "ters fizik tedavi" olarak tanımlamışlar ve bu immobilizasyonla kapsül ve ligamanların büzülmüş şekliyle iyileşmeleri sağlanmıştır. Altı ay - altı yıl takip ettikleri 11 hastanın ikisinde rekürrens gözlemlemişler ve başarı oranlarını % 82 olarak rapor etmişlerdir. Çalışmacılar artroskopik disk süturlama işleminin teknik açıdan çok zor olduğunu ve çoğu klinisyenin bu işlemi uygulayamadığını belirtmişler ve artroskopik koterizasyonun uygulamasının daha kolay olduğunu ifade etmişlerdir. Çalışmacılar elektrotermal kapsülorafi işleminin minimal invaziv bir yöntem olduğunu ve elde ettikleri sonuçların TME dislokasyonu tedavisinde başarılı olduğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca bu işlemin artroskopik olarak uygulanmasının düşük fasiyal sinir paralizi ve dizestezi ihtimali, artritik değişikliklere daha az neden olması, gününbirlik tedavi olarak uygulanabilmesi, postoperatif dönemde daha az ağrı ve sese neden olması açık artrotomiye üstünlükleri olarak belirtilmiştir (162).

Kronik rekürren TME dislokasyonunda eklem içerisine otolog kan enjeksiyonu ilk kez 1964'te Brachmann tarafından uygulanmış ve Alman literatürüne sunulmuştur. Brachmann otolog kan enjeksiyonuyla 60 kronik rekürren dislokasyona sahip hastayı tedavi etmiş ve hepsinde başarıya ulaşmıştır. Brachmann'dan sonra teknik popülerite kazanamamış, 2000'li yıllara kadar konuyla ilgili az sayıda yayın yapılmıştır. 1973'te Schulz, 16 hastada otolog kan enjeksiyonu tekniğini kullanmıştır (188). Schulz, dislokasyona sahip eklemlere haftada iki kez üç hafta süre ile otolog kan enjekte etmiş, sonrasında dört hafta süre ile hastalara intermaksiller fiksasyon (IMF) uygulamıştır. Bir yıllık takip sonunda 10 hastanın dislokasyon semptomlarından tamamen kurtulduğunu rapor etmiştir (188). Jacobbi-Hermanns 1981 yılında 19 hastaya uyguladığı otolog kan enjeksiyonu tedavisinin sonuçlarını yayımlamıştır (189). Hastalarına sadece bir kez otolog kan enjeksiyonu yapmış ve ardından 14 gün süre ile IMF uygulamıştır. 18 ay takip ettiği hastaların 17'si dislokasyondan kurtulmuştur (189). Otolog kan enjeksiyonu uzun aradan sonra Hasson'un 2001 yılında tedavi ettiği üç hastayı sunmasıyla tekrar

gündeme gelmiştir (106). 2007 yılında Kato ve ark. aynı teknikle tedavi ettikleri bir vakayı sunmuştur (190). Machon ve ark. 2009 yılında yayımladıkları çalışmalarında 25 kronik rekürren TME dislokasyonuna sahip hastalarına uyguladıkları tedavi yöntemi ve sonuçlarını sunmuşlardır. Hastaların tedavi öncesi ortalama maksimum ağız açıklıkları (MAA) 37 mm olarak hesaplanmış ve ortalama dislokasyon epizodları günde bir kez olarak not edilmiştir. Hastaların dislokasyon semptomları gösterdikleri ortalama süre 11 ay olarak bildirilmiştir. Hastaların önce bilateral temporomandibular eklemi beş cc ringer laktat solüsyonu ile yıkanmış, ardından antekübita fossalarından alınan üç cc kanın iki cc'lik kısmı üst eklem boşluğuna, bir cc'si perikapsüler dokulara enjekte edilmiştir. İşlem diğer eklem için de aynen tekrarlanmış, işlem sonrasında iki hafta süre ile ağız açıklığını 20 mm'de sınırlayacak şekilde hastalara elastik bandaj uygulanmıştır. Sonraki iki hafta hastalara kontrollü egzersizler verilmiş ve elastik bandaj sadece geceleri uygulanmıştır. Hastalar birinci, ikinci, dördüncü haftalarda ve üçüncü ve altıncı aylarda kontrol edilmiştir. Her kontrolde bir önceki kontrolden sonra dislokasyon meydana gelip gelmediği hastalara sorulmuştur. Eklemlerinde dislokasyon yaşadıklarını ifade eden hastalara ek enjeksiyonlar yapılmıştır. Birinci ay kontrolünde 20 hasta bir-iki enjeksiyonla tamamen dislokasyon semptomlarından kurtulmuştur. Eklemlerinde dislokasyon devam eden diğer beş hastaya üçüncü ve dördüncü enjeksiyonlar uygulanmıştır. 12 ay sonunda dislokasyonları devam eden beş hastaya açık eklem cerrahisi gerekmiştir. Ortalama 12 aylık takip süresi sonunda hastaların ortalama MAA'da iki mm düşüşle MAA'ı 35 mm olarak hesaplanmıştır. Machon ve arkadaşları elde ettikleri başarıyı % 80 olarak belirtmiştir. Çalışmacılar açık cerrahinin fasiyal sinir hasarı, ödem, enfeksiyon ve ağrı gibi yüksek komplikasyon risklerini vurgulayıp, bu invaziv olmayan ve kolay uygulanabilen metodun hastalar cerrahiye yönlendirilmeden önce mutlaka uygulanması gerektiğini belirtmişlerdir (72). Daif, kronik rekürren dislokasyona sahip 30 hastayı 15'erli iki eşit gruba bölmüş, ilk grupta antekübita fossadan almış olduğu iki cc otolog kanı sadece eklem içerisine uygularken ikinci grupta üç cc otolog kanın iki cc'sini eklem içerisine, bir cc'sini ise perikapsüler dokulara enjekte etmiştir. İşlem sonrası hastalara ilk 24 saat elastik bandaj uygulamış ve bir hafta süre ile yumuşak diyet önermiştir. Enjeksiyondan iki hafta sonra ilk grupta 11 kişide (%73), ikinci grupta ise 13 kişide (%87) dislokasyon gözlenmemiştir. Dördüncü hafta kontrolünde ilk grupta iki kişide, ikinci grupta ise bir kişide dislokasyonların başladığı

gözlenmiştir. Dislokasyon gösteren tüm hastalar ilave enjeksiyonu reddetmiş ve cerrahi istemişlerdir. Başarılı olunan hastaların ortalama MAA değerindeki azalma ilk grupta 3.6 mm iken, ikinci grupta 5.3 mm bulunmuştur. Her iki gruptaki hastaların ağız açıklığındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, ayrıca bu değerdeki farklılığın iki grup arasında da anlamlı olduğu kaydedilmiştir. Bir yıl sonra hastalardan alınan düz eklem radyografik görüntülerinde kondilde veya diğer eklem yüzeylerinde rezorpsiyona rastlanılmadığı ifade edilmiştir. Çalışmacılar, işlemin ciddi komplikasyonlara neden olmadığı, basit ve kolay uygulanabilir olduğu ve hastane ortamı ve genel anestezi gerektirmediği için açık cerrahiden önce hastalara önerilebileceğini ve enjeksiyonların sadece eklem içerisine değil perikapsüler dokuya da uygulanmasıyla daha başarılı sonuçlar alınabileceğini vurgulamışlardır (191).

Gülses ve ark. otolog kan enjeksiyonunun TME'in kapsülü ve retrodiskal dokularına etkisini araştırmak amacıyla 16 yaban domuzu üzerinde çalışma yapmıştır (105). Hayvanların kulak arkası venlerinden aldıkları beş cc otolog kanın dört cc'sini eklem içerisine, bir cc'sini ise perikapsüler dokulara enjekte etmişlerdir. Her hayvanın diğer TME'sine kontrol amaçlı aynı miktarda % 0.9 izotonik NaCl solüsyonu enjekte edilmiştir. Hayvanlar dört hafta sonra sakrifiye edilmiş, kapsül ve retrodiskal dokular incelenmek üzere çıkartılmıştır. Elde edilen dokular dört μ 'luk kesitler halinde hazırlanmış, genel doku morfolojisini değerlendirmek amacıyla hematoksilin-eozin (HxE) ile boyanmış ve bağ dokuda kollajen lifleri ve fibrotik değişiklikleri değerlendirmek için Masson'un trikrom boyası ile boyanmıştır. Histopatolojik incelemede, otolog kan enjekte edilen eklemlerin retrodiskal dokuları ve kapsüllerinde rejeneratif değişiklikler ve enflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenmiştir. Ayrıca 16 hayvanın deney grubunda 13'ünün retrodiskal dokularında ve dokuzunun kapsüler dokularında fibrotik değişikliklerle birlikte kollajen liflerde yıkım, elastin kaybı ve fibroblastik aktivitede artış gözlenirken hayvanların salin enjekte edilen taraflarında hiçbir fibrotik değişikliğe rastlanılmamıştır. Sonuç olarak otolog kan enjekte edilen eklemlerle, salin enjekte edilen eklemlerin retrodiskal dokuları ve lateral kapsüler dokularındaki fibrozis derecesi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmacılar ayrıca, Hasson'un ifade ettiği enjeksiyon esnasında iğnenin perikapsüler dokudan geçerken oluşturduğu kanamanın da ekarte edilmesi amacıyla kontrol eklemlerine salin uyguladıklarını belirtmişlerdir. Çalışmacılar iğne travmasıyla oluşan

kanamanın fibröz doku oluşumuna zemin hazırlayacak kadar etkili olamayacağını düşündüklerini ifade etmişlerdir (105). Pinto ve ark.'nın eklem kan enjekte edildiğinde, kanın sklerozan etkisinin gerçekleşebilmesi için mandibular hareketi sınırlandırarak kapsül ve retrodiskal dokulardaki gerilimi azaltma savı çoğu çalışmacı tarafından kabul görmekte ve enjeksiyonları takiben IMF ya da elastik bandaj uygulanmaktadır (107). Gülses ve ark. bu çalışmada herhangi bir ağız açmayı sınırlayıcı tedbir uygulamadıkları halde önceki çalışmalara benzer sonuçlar aldıklarını ifade etmişlerdir. Çalışmalarında kapsüldeki fibrozis derecesinin (% 56.25) ligamanlardakinden (% 81.25) oldukça düşük olmasının, enjeksiyon esnasında veya histopatolojik değerlendirmede kapsülün tam olarak lokalize edilememesinden kaynaklanmış olabileceğini belirtmişlerdir (105).

Hegab, kronik rekürren dislokasyona sahip 48 hasta ile randomize, kontrollü, prospektif bir klinik çalışma yapmıştır (8). Hastaları üç gruba ayırmış, ilk gruptaki hastaların TME'lerine bilateral otolog kan enjekte etmiş, ikinci gruptaki hastalara dört hafta süresince sadece IMF uygulamış, üçüncü gruptakilere hem otolog kan enjekte etmiş hem de dört hafta IMF uygulamıştır. Tüm hastalar ikinci hafta sonunda ve sonrasında bir, üç, altı ve 12. aylarda kontrol edilmiştir. Maksimum ağız açıklığındaki azalmanın ortalama değeri en yüksek iki tekniğin kombine kullanıldığı üçüncü grupta bulunmuştur. Sadece IMF uygulanan grupta bu değer, sadece otolog kan enjekte edilen gruptan yüksek bulunmuştur. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken, iki tekniğin kombine edildiği grupta ortaya çıkan maksimum ağız açıklığındaki ortalama azalma değeri diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Rekürren dislokasyon otolog kan uygulanan grupta sekiz kişide gözlenmiş ve bu hastalara tekrarlayan enjeksiyonlar yapılmıştır. IMF uygulanan grupta ise üç hastada dislokasyon gözlenmiştir. Otolog kan enjeksiyonuyla beraber IMF uygulanan grupta hiçbir hastada rekürrens gözlenmemiştir. Çalışmacı elde ettiği sonuçlarla otolog kan enjeksiyonunun rekürren dislokasyonlarda kullanılabilecek basit ve güvenilir bir yöntem olduğunu ve tekniğin IMF ile kombine edildiği takdirde daha başarılı klinik sonuçlar alınabileceğini vurgulamıştır (8).

Eklem kapsülünü sıkılaştırmak için eklem içerisine, kapsüle ve kapsül çevresine sklerozan ajanlar uygulanabilmektedir. Bu amaçla alkol, rivanol, sodyum pisolat (sylnasol) ve sodyum tetradesil sülfat sklerozan olarak kullanılmıştır. 2000 yılında

Shorey ve Campbell TME dislokasyonu ile alakalı yaptıkları literatür derlemesinde sklerozan ajan kullanımının literatürde toplamda 135 hastada kullanıldığını ve ortalama % 72 başarı oranı rapor edildiğini ifade etmişlerdir. Konuyla ilgili yapılan çalışmaların takip süresinin 0-18 ay olduğu belirtilmiş ve tekniğin uzun dönem başarısıyla ilgili veri bulunmadığını belirtmişlerdir (148).

Proloterapi, kronik muskuloskeletal ve artritik ağrı tedavisinde en popüler tamamlayıcı ve alternatif tıbbi tedavilerden biridir. Bu tedavi yöntemi 100 yılı aşkî süredir çeşitli kronik hastalıkların tedavisinde değişik isimler altında kullanılmıştır. Dr. George Hackett, 1950'li yıllarda proloterapiyi, ligaman laksitesi ve ligaman laksitesi sonucu ortaya çıkan muskuloskeletal bozuklukları tedavi eden bir tedavi protokolü olarak biçimlendirip resmileştirmiştir (16). Proloterapi kısaca, konnektif doku disfonksiyonu olan bir bölgeye veya yakınına, iritan bir solüsyonun, bir kaç aylık süre içerisinde tekrarlayan dozlarla enjekte edilmesini içeren bir tedavi yöntemidir.

Bu enjeksiyon tedavisinin uygulaması hakkında bir çok klinik ve preklinik çalışma yapılmış olmasına karşın, etki mekanizması henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (192, 193). Enjekte edilen solüsyonun dokuda sklerozan etki oluşturduğu varsayılarak önceleri bu enjeksiyon metodu skleroterapi adıyla anılmıştır. Proloterapinin skar dokusu oluşumunu indükleyerek interartiküler ligamanları ve eklem kapsülünü sıkılaştırdığı ve bu sayede eklemleri stabilize ettiği düşünülmüştür. Proloterapi kelimesi, enjekte edilen solüsyonun, enjekte edildiği yaralanma bölgesinde, artan kollajen depozisyonuna yol açan fibroblast proliferasyonunu indükleyen doğal iyileşme kaskadını aktive etmesinin anlaşılmasıyla birlikte kullanılmaya başlanılmıştır. Hackett, tavşanların gastroknemius ve superfisiyal fleksor tendonlarına silynasol enjekte ettiği deneysel hayvan çalışması sonucunda enjeksiyon yapılan yaralanma bölgesinde daha kuvvetli bir hipertrofik doku oluştuğunu göstermiştir (140). Dokuz ve 12. aylarda yapılan incelemeler sonunda tendon çapında % 40 artış, tendino-osseoz birleşim bölgesinde % 30 kalınlaşma gözlemlenmiştir. 1 ve 3. ay sonunda stabil bir tendino-osseoz yapının elde edildiğini gösteren kemik iyileşmesinde artış gözlenmiştir (16). Günümüzde bu tekniğin, büyüme faktörlerini modüle ettiği de anlaşıldığından, rejeneratif enjeksiyon tedavisi olarak da anılmaktadır. Proliferan solüsyonların, immün sistemi tetikleyerek, granülosit ve makrofajların büyüme faktörleri salgılamasına neden oldukları

farzedilmektedir. Salgılanan büyüme faktörleri fibroblast proliferasyonuna neden olmakta ve bu sayede kollajen depozisyonu gerçekleşmektedir. Yeni oluşan kollajenler kontrakte olarak ligaman ve tendonlarının sıkılaşmasına neden olmaktadır. Birçok molekül potansiyel proliferan olarak anılmaktadır. İndükledikleri lokal enflamasyon, molekül tipine göre değişmekte ve etki mekanizmaları farklı olmaktadır. Banks, 1991’de yaptığı sınıflandırmada muhtemel biyokimyasal etki mekanizmalarına göre proliferanları iritanlar, ozmotikler ve kemotaktikler olarak üç sınıfa ayırmıştır (129). Son zamanlarda proliferan solüsyonlarla ilgili yapılan çalışmalar etki mekanizmaları konusunda fikir vermektedir. Proliferanların büyüme faktörü salınımını indüklediği, Clarkson ve ark. tarafından insan renal mezengial hücreleri kullanılarak gösterilmiştir. 5-30 mmol/L D-glikoz içerisine inkübe edilen hücrelerin, çoğunluğu hücre iskeletiyle ilişkili proteinler ve büyüme faktörleri için kodlanmış 200 genin etkinliğini arttırdığı gözlenmiştir (194). Benzer şekilde Lam ve ark. insan renal fibroblastlarının 5.5 mmol/L ve 25 mmol/L D-glikoz içerisine inkübasyonu sonucunda kollajen gen etkinliğinin yanısıra konnektif doku büyüme faktörü (CTGF) ve insülin-benzer büyüme faktörü-1 (IGF-1) etkinliğinin anlamlı derecede arttığını ifade etmişlerdir (195).

Proloterapi klinik uygulamada sık kullanım alanı bulmasına karşın, etkinliğini değerlendirmek için çok fazla çalışma yapılmamıştır. Scarpone ve ark.’nın yaptıkları çalışma proloterapinin kronik tendinozisteki etkinliğiyle alakalı güçlü veriler sunmaktadır (126). Kronik lateral epikondilozise sahip hastalara proloterapi uyguladıktan sonra tutma ve ekstansiyon kuvvetlerini objektif olarak değerlendirmiş ve ağrı skorlaması yaparak dirsekteki ağrıyı da subjektif olarak değerlendirmişlerdir. En az altı aylık lateral epikondilit tanısı bulunan 20 erişkin hastayı gruplara ayırmış, bir gruba % 10.7 dekstroze ve % 14.7 sodyum morhuate karışımı, diğer gruba ise eşit miktarda izotonik solüsyonu uygulamışlardır. Kontrol gruplarına göre proloterapi uygulanan grupta sekiz ve 16. haftalarda ağrı düzeyinde önemli ölçüde düşüş gözlenmiştir. Ağrının azalmasının yanısıra kontrol gruplarına göre izometrik kuvvetlerde artış ve taban değerlerine göre tutma kuvvetlerinde gelişme gözlenmiştir. Bu değerler 52. haftaya kadar da azalmadan devam etmiştir (126). Tüm bunlara rağmen FDA dekstroze proloterapisinin kullanımına sadece ciddi endikasyonlarda izin vermektedir. FDA’ya göre dekstrozun eklem ve ligamanlar için uygulanması off-label (ruhsat dışı) bir kullanım sayılmaktadır. Sodyum morhuate’in ise proliferan olarak FDA ruhsatı zaten bulunmamaktadır (136).

Carayannopoulos ve ark. lateral epikondilite sahip 17 hastanın dokuzuna kortikosteroid, sekizine P2G uygulamışlardır(138). Çalışmacılar altı ay takip sonunda bu iki grup arasında dirsekte ağrı ve tutma kuvveti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Her iki gruptaki hastalarda tedavi öncesine göre ağrıda azalma ve tutma kuvvetlerinde artış gözlemlendiği belirtilmiştir.

Rabago ve ark. diz eklem osteoartriti tedavisinde proloterapi uygulamışlardır (124). Çalışmaya dahil edilen 36 hastanın diz eklemine % 25'lik dekstroze enjekte edilirken, ekstraartiküler dokulara % 15'lik dekstroze solüsyonu enjekte edilmiştir. Hastaların 52 haftalık takibi sonunda ağrı ve yaşam kalitesi skorlarında tedavi öncesine göre iyileşme gözlemlediklerini ifade etmişlerdir (124).

Reeves ve ark. anterior krusiat ligaman laksitesine sahip hastaların anterior krusiat ligamanlarına % 10 ve % 25 konsantrasyonlarda dekstroze enjeksiyonu yapmışlardır (128). 36 aylık takip sonunda tüm hastaların ağrı ve şişlik değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma ve diz hareket oranlarında anlamlı artış gözlemlediklerini ifade etmişlerdir (128).

Kim ve ark. sakro-iliak eklem ağrısında 23 hastaya proloterapi ve 25 hastaya steroid enjeksiyonu uygulayarak randomize kontrollü bir klinik çalışma yapmışlardır. İki haftalık takip sonunda her iki grupta taban değerlere göre ağrı ve disfonksiyon skorlarında iki grup arasındaki değerlerde farklılık olmaksızın- iyileşme gözlemlenmiştir. Ancak 15. hafta sonunda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar ortaya çıkmıştır. Proloterapi grubundaki hastaların % 58.7'sinde % 50 üzerinde ağrı azalması gözlenirken, steroid grubunda bu oran % 10.2'de kalmıştır (196).

Cusi ve ark. en az üç aylık sakroiliak eklem instabilitesine sahip hastaların dorsal interosseöz ligamanlarına hipertonic dekstroze enjekte etmişlerdir. 24 aylık takip sonunda sakroiliak eklem stabilitesini değerlendiren fonksiyonel anketlerin skora değerlerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde gelişme kaydedildiği çalışmacılar tarafından rapor edilmiştir (127).

Kim ve ark. kronik plantar fasiitise sahip 21 hastanın 10'una PRP uygularken, 11'ine hipertonic dekstroze uygulamışlardır (135). Hastaların altı aylık takibi sonunda

ayak fonksiyonel indeks skorları PRP uygulanan grupta dekstroz uygulanan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak çalışmacılar iki grup arasındaki bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığını vurgulamışlardır (135).

Rabago ve ark. kronik muskuloskeletal ağrılarda proloterapi kullanımıyla ilgili bir literatür derlemesi yayımlamışlardır. Bu çalışmaya göre 34 vaka raporu ve iki randomize kontrollü klinik çalışmada muskuloskeletal problemlerde proloterapi etkili bulunurken, yapılmış olan altı randomize klinik çalışmada çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Derleme sonunda çalışmacılar proloterapinin klinik etkinliğini ortaya koyabilmek için çok daha kesin ve net kontrollü randomize klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu savunmuşlardır (132). Kısaca günümüze kadar proloterapiye büyük klinik ilgi gösterilmesine rağmen, yapılan çalışmaların çoğu net bir sonuç ortaya koymaktan uzaktır. Her doku tipinde yara iyileşme cevabı değişiklik gösterebileceğinden, yara iyileşme cevabını düzenleyerek etki ettiği varsayılan proloterapide kullanılan solüsyonun kompozisyonu ve dozu her doku için kendisine özel olarak düzenlenmelidir. Proloterapide kullanılan solüsyonların etki mekanizmalarının henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olması, optimal klinik performansı elde etmek için kompozisyon ve doz ayarlamamızı engellemektedir. Bunlardan başka bu teknik yüksek düzeyde teknik hassasiyet gerektirmektedir. Ayrıca bu kadar çeşitli klinik verilerin ortaya çıkması, klinisyenler tarafından solüsyonların çok farklı doz ve kompozisyonlarda kullanılmasının sonucu olabilir (136).

Proloterapi ile ilgili literatürde çok az sayıda deneysel hayvan çalışması bulunmaktadır. Oh ve ark. bir Karpal Tünel Sendromu potansiyel modeli oluşturabilmek için dekstroz proloterapisini kullanarak tavşan karpal tünelinde subsinoviyal bağ dokusu fibrozisi oluşturmayı amaçlamışlardır (197). Çalışmacılar 15 tavşanın bir patisine % 10 dekstroz solüsyonu enjekte ederken diğer patisine kontrol amaçlı % 0.9 izotonik NaCl solüsyonu enjekte etmişlerdir. Orta parmak superfisiyal fleksor tendonu cerrahi olarak açığa çıkarılarak tendon etrafındaki sinoviyuma enjeksiyon yapılmıştır. Bir, iki, dört, sekiz ve 12. haftalarda üçer hayvan kurban edilerek ön patiler çıkarılmıştır. Elde edilen karpal tünelinden ışık mikroskobu ve elektron mikroskobu için kesitler hazırlanmıştır. Histopatolojik kesitler kollajen demet organizasyonu ve kalınlığı açısından incelenmiştir. Örnekler ayrıca selülarite, yeni damar oluşumu, fibrozis ve enflamasyon bakımından da

değerlendirilmiştir. Çalışmacılar iki hafta sonunda sakrifiye edilen grupta dekstrozu enjekte edilen karpal tünel sinoviyumlarında hiperselülarite gözlemlediklerini rapor etmişlerdir. Ancak kollajen organizasyonu ve damarlanma açısından çalışma ve kontrol patilerinde bir farklılık bulunmadığını ifade etmişlerdir. Ayrıca iki haftalık grupta enflamasyon bulgusuna rastlamadıklarını da belirtmişlerdir. Araştırmacılar dört hafta sonra sakrifiye edilen grupta dekstrozu enjekte edilen patilerde selülaritenin iyice arttığını ve kollajen biçimlenmesinin yanında vasküler proliferasyona da rastladıklarını rapor etmişlerdir. Aynı grupta kontrol patilerinde histolojik yapının normal şekilde bulunduğunu rapor etmişlerdir. Çalışma ve kontrol grubunun ikisinde de iki haftalık grupta olduğu gibi enflamasyon bulgusuna rastlamadıklarını ifade eden çalışmacılar sekiz haftalık grubun dekstrozu enjekte edilen patilerinde enflamasyon bulgusu olmadan kollajen demetlerin kalınlaştığını ve damarlanmanın arttığını belirtmişlerdir. Çalışmacılar 12 hafta sonunda sakrifiye edilen grupta kollajen kalınlaşmasının ve vaskülarizasyonun iyice arttığını gözlemlerken izotonik uygulanan patilerin normal histolojisinde herhangi bir değişiklik gözlemediklerini ifade etmişlerdir (197).

Martins ve ark. sıçan aşil tendonunda proloterapinin meydana getirdiği değişiklikleri değerlendirmek ve bu değişiklikleri kortikosteroid tedavisi ile kıyaslamak için 60 dişli Wistar sıçanı üzerinde bir çalışma yapmışlardır (198). Hayvanlar dört gruba ayrılmış, birinci gruba % 12.5 konsantrasyonda dekstrozu solüsyonu, ikinci gruba kortikosteroid enjeksiyonu, üçüncü gruba izotonik NaCl solüsyonu enjeksiyonu uygulamışlardır. Dördüncü gruba hiçbir enjeksiyon uygulanmamıştır. Enjeksiyonlar beş günlük periyotlarla üç seans halinde uygulanmıştır. Hayvanlar son enjeksiyondan beş gün sonra sakrifiye edilmiştir. Enjeksiyon uygulanan gruplardaki hayvanlardan elde edilen 12'şer tendon ve enjeksiyon uygulanmayan gruptan 20 tendon mekanik analize tabi tutulmuştur. İlk üç grubun her birinden üç örnek ve dördüncü gruptan beş örnek kollajen kanitatif kollajen analizi için hazırlanmıştır. Mekanik analizde gerilme kuvvetleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Çalışmacılar dekstrozu uygulanan tendonların ortalama gerilme kuvvetleri değerlerinin, izotonik enjekte edilen ve enjeksiyon yapılmayan gruptaki değerlerden farksız olmasının en önemli bulguları olduğunu ifade etmişlerdir. Histopatolojik analizde enjeksiyon yapılan her grupta paralel lif oryantasyonunun bozulduğunu ifade eden araştırmacılar lenfositik enflamatuvar infiltrat, damarlanma ve

fibroblast sayısı açısından hiçbir grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamadıklarını rapor etmişlerdir (198).

Jensen ve ark., sıçanların diz eklemi ligamanlarına proloterapi uygulayarak erken enflamatuvar cevabı immünohistokimyasal yöntemlerle değerlendirmişlerdir (125). Çalışmada 84 hayvan 12'şerli yedi gruba ayrılmış; bir gruba dekstroza (% 15), bir gruba sodyum morhuate, bir gruba P2G, bir gruba kollajenaz uygulamışlar, diğer üç grubu da kontrol grubu olarak kullanmışlardır. Kontrol gruplarından ilkinde sıçanların diz eklem ligamanlarına izotonik NaCl solüsyonu enjekte etmişler, ikinci grupta sadece iğne travması oluşturmuşlar ve üçüncü gruba hiçbir işlem uygulamamışlardır. Hayvanlar altı, 24 ve 72. saatlerde kurban edilerek erken enflamatuvar yanıt değerlendirilmiştir. Çalışmacılar tüm enjeksiyon yapılan gruplarda ve sadece iğne travması oluşturulan grupta enjeksiyon yapılmayan gruba göre enflamatuvar hücre sayısında artış gözlemlediklerini ifade etmişlerdir. Dekstroza enjeksiyonu yapılan diz ligamanlarında meydana gelen enflamatuvar yanıtın izotonik NaCl solüsyonu enjekte edilen ve sadece iğne travması oluşturulan ligamanlardaki yanıtın farklılık arz etmediği araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (125).

P2G proloterapide kullanılan diğer bir popüler solüsyondur. Etki mekanizmasını ortaya çıkaracak ve klinik etkinliğini arttıracak dozajlama ve kompozisyonuyla ilgili çok fazla çalışma yapılmamıştır. Freeman ve ark. P2G'nin hücresel proliferasyon ve kollajen depozisyonu üzerine etkisini MC3T3-E1 ve patellar tendon fibroblastları üzerinde incelemişlerdir (133). P2G'nin osteoblast ve tendon hücrelerine etkisini araştırdıkları bu çalışma aslında proloterapinin kronik tendinozis tedavisindeki rolünü de araştırmış olmaktadır. Proliferan solüsyonun etki mekanizması için genel olarak kabul edilen görüş, immün sistemi düzenleyerek (modüle) etki ettiğidir. Bununla birlikte bu moleküllerin dokuya özel hücrelere olan etkisinin anlaşılması da önem arz etmektedir. Freeman, hücre ölümüne neden olan irritan solüsyon formülasyonunun, maksimum hücre sağkalımını sağlamak ve kollajen depozisyonunu oluşturabilmek için proliferanın dozajlamasının optimum seviyede tutulması gerektiğini savunmaktadır. Bu optimal dozun tanımlanması, kemik ve tendon hücrelerinin immün cevapla birlikte lokal doku iyileşmesine etkisini de ortaya koymuş olacaktır. Kontrollü *in vitro* çalışmalar, proliferanın doku yapımını arttırmadaki rolüyle alakalı potansiyel yeni mekanizmalar ve yeni sorular ortaya

koymaktadır. Yapılan bu çalışma, hücre proliferasyonu ile sonuçlanan osteoblast hücre ölümünün ilk olarak gerçekleştiğini ortaya koymuştur. Bu da başlangıçtaki hücre travmasının, kollajen depozisyonu ile devam ederek yeni oluşan dokuda kuvveti arttırdığı hipotezini desteklemektedir. Bu çalışma ayrıca immün sistemle koordine edilen cevap haricinde, lokal hücre cevabının da rolünü ortaya koymaktadır. Bunlardan başka çalışma sonucunda lokal hücre proliferasyonu ve kollajen depozisyonu modülasyonunda P2G dozajlamasının önemini ortaya koymuştur. Çalışmada, aynı P2G dozlarında preosteoblastların ve fibroblastların farklı tepkiler oluşturduğu gözlenmiştir. Bu da her hücre türünde kollajen depozisyonundaki artış için hücre ölümünün bir öngereksinim olup olmadığını sorgulatmaktadır. Çalışmacılar konuyla alakalı uzun süreli *in vitro* çalışmalar ve akabinde bu çalışmaları destekleyecek *in vivo* çalışmalara ihtiyaç olduğunu ifade etmişlerdir (133).

Hauser ve ark. proloterapi uyguladıkları TME disfonksiyonuna sahip 14 hastayla yaptıkları retrospektif bir çalışma yayımlamışlar ve çalışmalarında kolay elde edilebilir, ucuz ve diğer proliferan ajanlara göre yüksek güvenlik profiline sahip olan dekstrozu proliferan olarak kullandıklarını rapor etmişlerdir. Proloterapi uygulanan hastalardan en az dört seans enjeksiyon yapılmış olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. % 15 dekstrozu solüsyonu % 0.2 lidokain ile karıştırılarak hazırlanan iki-dört ml. solüsyon TME'ye bilateral olarak enjekte edilmiştir. Enjeksiyonda Hemwall-Hackett enjeksiyon protokolünü kullanmışlardır. Bu protokole bir ml. solüsyon eklem boşluğuna, geriye kalan solüsyon ise kondil boynu ve zigomatik arka yapışan kapsüler dokuya ve TME ligamanına enjekte edilmektedir. Enflamatuvar mekanizmayı modüle ederek etki ettiği düşünülen proloterapi sonrası hastaların antienflamatuvar alması yasaklanmıştır. 2001 - 2005 yılları arasında takipleri var olan hastalarda tedavinin getirileri; eklemde ağrı, ses, sertlik; hareket miktarı; ağrı kesici gereksinimi; fonksiyonda kısıtlılık ve yaşam kalitesi açısından değerlendirilmiştir. Hastaların % 93'ü ağrılarındaki azalmanın en az % 50 olduğunu ifade etmişlerdir. Hareket miktarındaki kısıtlılık sayısal değer verilerek skorlanmıştır. Oluşturulan skalaya göre tedavi öncesi hastaların % 29'unda hareketlerde kısıtlılık mevcutken, tedavi sonrası bu oran % 7'ye düşmüştür. Tedavi gören hastaların % 57'si proloterapi haricinde ek medikasyona ihtiyaç duymamıştır. Tedavi öncesi hastaların % 50'si eklem hareketlerinin yarısını yapabilirken bu oran tedavi sonrası % 7'ye düşmüştür. Yaşam kalitesi açısından da değerlendirilen hastaların % 86'sı tedavi

öncesi durumlarına göre çok iyi konumda olduklarını ifade etmişlerdir. Birçok parametrenin çalışılmış olmasıyla değer kazanan çalışmanın, en büyük eksikliği kontrolsüz bir çalışma olmasıdır. Çalışmacılar proloterapinin eklemde kapsül ve ligamanları kuvvetlendirerek eklem stabilitesini arttırdığını savunmuşlardır. Ayrıca eklem kapsül ligaman ve gevşekliğinin sadece sublüksasyon ve lüksasyona neden olmadığını, bu stabilite kaybının aynı zamanda disk deplasmanları, musküler spazm ve myofasiyal ağrıya yol açtığını iddia etmişlerdir. Dolayısıyla disk deplasmanları, musküler spazm gibi durumlarda proloterapi uygulamasının diğer tedavilere göre daha kalıcı netice vereceğini ifade etmişlerdir (19).

Hakala ve Ledermann 2010'da proloterapi uyguladıkları TME düzensizliğine sahip 30 hasta ile yaptıkları retrospektif klinik bir çalışma yayımlamışlardır (17). Hastaların çoğunluğu redüksiyonlu disk deplasmanına sahip ve eklemde ağrıdan şikayetçi bireylerden oluşmaktadır. Hastalar proloterapi öncesi ve sonrası eklemde klik sesi ve palpasyonda ağrı açısından değerlendirilmiştir. Çalışmacılar % 50'lik dekstrozu solüsyonunu bakteriyostatik su ve % 0.2'lik lidokain solüsyonu ile karıştırarak % 12.5 konsantrasyonda dekstrozu solüsyonu elde etmişler ve bu solüsyonu uygulamışlardır. Disk deplasmanının hasar gören posterior ataşmandan kaynaklandığı düşünülerek enjeksiyon için ilk hedef posterior disk ataşmanı seçilmiştir. Hasta ağzına ağız açacağı yerleştirilmiş, tragusun hemen önünde oluşan çöküntü iğnenin giriş noktası olarak belirlenmiştir. İğne ile cilt geçildikten sonra kulak penetrasyonuna neden olmamak için iğne anterior ve mediale yönlendirilmiştir. Artiküler fossanın medial duvarına ulaştıktan sonra hazırlanan solüsyonun bir cc'si bu bölgeye enjekte edilmiştir. Enjeksiyonda ikinci hedef nokta diskin lateral pterigoid kasın üst karnıyla birleştiği anterior ataşman bölgesi olarak belirlenmiştir. Çalışmacılar kronik disk deplasmanlarında lateral pterigoid kasın kısaldığı ve spazma uğradığını belirterek proloterapi solüsyonunun lateral pterigoid kasın tendinöz ataşmanını güçlendireceğini ve aynı zamanda anestezi solüsyonun kasın uzamasına ve diskin kendiliğinden posteriora kayıp kondil üzerindeki yerini alacağını savunmuşlardır. Bu nedenle ikinci enjeksiyon bölgesi anterior disk ataşmanı olarak seçilmiştir. Hastanın ağzı kapatılıp kondilin artiküler fossaya dönmesi sağlandıktan sonra kondilin hemen önündeki küçük depresyon alanı enjeksiyon noktası olarak işaretlenmiştir. Bu noktadan iğne ile girilerek anterior ve medial yönde ilerlenmiş ve artiküler fossanın medial duvarına ulaşıldıktan sonra bir cc solüsyon bu alana enjekte edilmiştir. Disk deplasmanı

bulunan bireylerin çoğunda kronik masseter spazmı ve ağrısı bulunduğundan çalışmacılar enjeksiyonda üçüncü hedef noktası olarak masseterin zigomatik arka yapıştığı noktayı belirlemişlerdir. Hastanın dişlerini kuvvetlice sıkması istenmiş ve palpasyonda en ağrılı olan kısım cilt üzerinden işaretlenmiştir. Solüsyonun bir cc'lık kısmı hastadan çenesini rahat bırakması istenerek işaretlenen noktaya enjekte edilmiştir. Çalışmacılar proloterapiyi üç seans halinde uygulamışlardır. İlk enjeksiyondan iki hafta sonra ikinci enjeksiyon uygulanmıştır. İkinci enjeksiyondan sonra dört hafta beklenmiş ve üçüncü enjeksiyon uygulanmıştır. Üçüncü enjeksiyondan sonra ise altı hafta beklenmiştir. Toplam enjeksiyon süresi böylece 12 haftalık bir dönemi kapsamış olmaktadır. Her seans öncesinde ve tedavi bitiminde hastaların eklemleri palpe edilerek ağrı ve ses değerleri not edilmiştir. Ayrıca ağız açıklığı miktarları da kaydedilmiştir. 30 hastanın proloterapi uygulanan 55 eklemi çalışma sonunda değerlendirilmiştir. 43 eklemden çalışmada palpe edilebilir klik sesi gözlemlenmemiş sadece hasta tarafından hissedilir vaziyette bulunmuştur. 32 eklemden ise klik sesi tamamen kaybolmuştur. Bir'den beş'e kadar değer verilerek oluşturulan ağrı skalasında 39 eklemden ağrı düzeyi bir ve altına inmiş, 23 eklemden sıfır bulunmuştur. Çalışmacılar proloterapinin TME düzensizliklerinin hafif olduğu vakalarda işe yarayacağını ancak bu hipotezlerini desteklemek için ellerinde yeterli istatistiksel veri bulunmadığını ifade etmişlerdir (17).

Refai ve ark. kronik sublüksasyon ve lüksasyona sahip 12 hastayı rastgele iki gruba ayırmış; birinci gruptaki hastaların TME'lerine proloterapi uygularken, diğer gruptaki hastaları plasebo kontrol olarak kullanmışlardır (20). Bu çalışma, literatürdeki randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü ilk ve tek TME'de proloterapi çalışmasıdır. Hastalara teşhis konurken anamnezlerine başvurulmuş ve yapılan klinik muayenelerde ağız çok açtırılırken kondilin eminens önüne anormal ekzursiyonu ve ağız kapatılırken kondilin fossaya kendiliğinden veya hekim müdahalesiyle zorlanarak oturduğu gözlenmiştir. Hastalarda sublüksasyon ve lüksasyon, klinik muayeneden sonra ağız çok açtırılarak alınan düz eklem grafilerinde mandibular kondilin eminens önüne çıktığı gözlemlenerek radyolojik olarak da teyit edilmiştir. Hastaları rastgele iki gruba ayrılarak ilk gruptaki hastalara altı hafta ara ile dört seans dekstroze solüsyonu uygulanmıştır. Uygulanan üç ml solüsyon, iki ml % 10 dekstroze ve bir ml % 2 mepivakain içermektedir. Diğer gruptaki hastaların TME'lerine aynı seans aralıklarında iki ml izotonik NaCl

solüsyonu ve bir ml % 2 mepivakain solüsyonu karışımı uygulanmıştır. Solüsyonu hazırlayan klinisyen dışındaki çalışmacılar randomizasyon için, çalışma tamamlanana kadar enjeksiyon kodlarından haberdar edilmemiştir. Çalışmacılar her eklem için üç farklı enjeksiyon noktası belirlemişler ve bu noktaları cilt kalemile işaretlemişlerdir. Solüsyonun 0.8 ml'sini glenoid fossanın lateral marjinde superior kapsüler ataşman bölgesine, kalan 0.8 mm'lik kısmını da kondil boynundaki inferior kapsüler ataşmana enjekte etmişlerdir. Son olarak 0.4 ml'lik kısmı iğneyi ekleme yüzeyel girerek solüsyonu eklem kapsülüne lateralden enjekte etmişlerdir. İşlem sonrası hastalara ağrı kesici kullanmamaları gerektiği ifade edilmiştir. Ayrıca hastalara iki hafta süresince yumuşak gıda tüketmelerini ve TME'ye kuvvet uygulayacak hareketlerden kaçınmalarını tavsiye etmişlerdir. Çalışma sonuçlarını değerlendirmek amacıyla palpasyonda ağrı, maksimum ağız açıklığı, klik sesi ve bir ayda oluşan lüksasyon sayısı gibi parametreler oluşturulmuştur. Palpasyondaki ağrıyı değerlendirmek amacıyla sözlü olarak ağrı yok, hafif, orta ve şiddetli ağrı şeklinde sorulara verilen cevaplarla skala oluşturulmuştur. Maksimum ağız açma değeri ağız çok açtırılarak alt ve üst kesici dişlerin arasındaki mesafe ölçülerek cm olarak not edilmiştir. Ölçümler her enjeksiyon seansından önce ve son enjeksiyondan üç ay sonra yapılmıştır. Yayımladıkları sonuçlarda her hastanın enjeksiyon tedavisini rahatlıkla tolere ettiğini, yapılan anestezi solüsyon neticesi post-op ciddi ağrılar yaşamadıklarını not etmişlerdir. Çalışmacılar her iki gruptaki hastalarda da TME'de palpasyonda ağrı olduğunu belirtmişler ve iki grup arasında ağrı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamadıklarını ifade etmişlerdir. Enjeksiyonlardan altı hafta sonra ilk grupta lüksasyon sıklığında önemli ölçüde azalma gözlenirken, ikinci grupta lüksasyon sıklığında azalma 12 hafta sonra gözlenmeye başlamıştır. İlk gruptaki hastaların hiçbirinde çalışma sonunda lüksasyona rastlanılmamıştır. Çalışma süresince lüksasyon sıklığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşmamıştır. Maksimum ağız açıklığındaki azalma, ilk grupta ikinci gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Klik sesi prevelansında, tedavi öncesi ve sonrası, her grup içinde ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (20). Çalışmacılar dekstroz uyguladıkları grupta ağrı yoğunluğunda anlamlı azalma gözlemlemiş fakat iki grup arasında ağrı yoğunluğu azalmasında anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Refai ve ark. kontrol grubunda da oluşan ağrı seviyelerindeki düşüşün, oluşan enjeksiyon travması sonucu kontrol grubunda da

enflamasyona neden olduğunu ve bu enflamasyonun yeni kollajen yapımını indüklemesiyle eklem stabilite olmasına bağlamaktadır. Çalışmacılar bu noktadan hareketle ligaman laksitesinin eklem instabilitesine neden olduğunu ve bu instabil durumun ligaman ve tendonlardaki nosiseptif lifleri uyarak eklemlerde ağrı oluştuğunu ifade etmişlerdir. Refai ve ark. maksimum ağız açıklığındaki azalmanın kontrol grubuna göre dekstroz uygulanan grupta yüksek olmasını Oh ve ark.'nın yaptıkları proloterapi çalışmasında elde ettikleri histolojik bulgularla açıklamaktadırlar (20). Oh ve ark. tavşan parmak eklemine Karpal Tünel Sendromu oluşturabilmek için dekstroz proloterapisi uyguladıkları çalışmaları sonucunda, % 10 dekstroz uyguladıkları eklemlerin sinoviyumunda, vasküler proliferasyon ve kollajen demetlerin kalınlaşmasıyla subsinoviyal konnektif doku fibrozisi elde etmişlerdir (197). Refai ve ark.'nın yaptıkları bu çalışma kontrollü, randomize ve prospektif bir çalışma olmasına karşın kısa süre hasta takibi yapılmış olması çalışmanın en büyük eksiğidir. Hipermobilitate tedavisinde uzun süreli takipler tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi için gereklidir. Refai ve ark. bir yılı aşkın takip süresinin olduğu uzun dönem sonuçlara ihtiyaç duyulduğunu ifade etmişlerdir (20).

Üngör ve ark. proloterapi uyguladıkları TME dislokasyonuna sahip 10 hastayla ilgili retrospektif bir çalışma yapmışlardır. TME dislokasyonu teşhisi koyarken Refai ve ark.'nın teşhiste kullandıkları kriterleri baz alan çalışmacılar, altı haftalık periyotlarla dört seans halinde proloterapi uygulamışlardır. Her enjeksiyondan önce ve çalışma sonunda maksimum ağız açma miktarı, açık kilit oluşma frekansı, yaşam kalitesi, fonksiyonda eklemde ağrı, çiğneme etkinliği ve klik sesi miktarı açısından hastalar değerlendirilmiştir. Hastaların maksimum ağız açma miktarı ve açık kilit frekansı rakamsal olarak ifade edilirken, yaşam kalitesi, fonksiyon esnasında eklemde ağrı 100 mm vizüel analog skala (VAS) kullanılarak hesaplanmıştır. 24 hafta sonra maksimum ağız açma miktarında önemli ölçüde düşüş gözlenirken, seanslar arasında ağız açıklığı miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. İlk enjeksiyondan altıncı haftaya kadar sadece bir hastada iki kez lüksasyon gözlenmiş olup, 12. haftadan sonra hiçbir hastada lüksasyon gözlenmemiştir. Çalışma sonunda lüksasyon sıklığında önemli ölçüde azalma saptanmıştır. Çalışmacılar her enjeksiyon sonrası yaşam kalitesinde kademeli bir artış not etmişler ve çalışma sonunda yaşam kalitesi skorlarının başlangıçtaki durumun neredeyse iki katına çıktığını ifade etmişlerdir. Fonksiyon

esnasında eklemde oluşan ağrı önemli ölçüde azalmıştır. Eklem stabilitesinin artmasına bağlı olarak çiğneme etkinliğinin de arttığı çalışmacılar tarafından belirtilmiştir. Tedavi başlangıcında 10 hastanın sekizinde var olan klik sesi, yedi hastada tamamen kaybolmuş, bir hastada ise azalmıştır. Çalışmacılar % 10'luk dekstroz'un ligamanları güçlendirecek seviyede enflamatuvar etki oluşturabildiğini, bu nedenle % 10 konsantrasyonu kullandıklarını ifade etmişlerdir. Çalışmada % 10 dekstroz yanında anestezi olarak % 2 artikain kullanan çalışmacılar, lokal anestezinin post-op hasta konforu için önemli olduğunu vurgulamışlardır.

TME'nin memelilere özgü bir yapısı olmasına karşın, memeli türleri arasında morfoloji ve fonksiyon açısından ciddi değişiklikler göstermektedir. Bu sebeple hayvan modellerinin insan TME'sini taklit edemeyeceği aşikardır. TME ile ilgili yapılan deneysel hayvan çalışmalarında sıçan, tavşan, domuz ve geviş getiren toynaklı hayvanlar en sık kullanılanlardır. Geviş getiren hayvanlardan koyun, keçi ve sığırların TME'leri benzer yapıdadır. Domuz TME'si ilginç bir şekilde primat TME'sine benzer özellikler göstermektedir (199). Her yöne kondil hareketi yapabilmekte (200) ve kondil, çiğneme esnasında basınca maruz kalmaktadır (201). Tavşan kondili domuz kondiline göre daha yuvarlaktır ve belirli çiğneme hareketlerinde kullanılmak üzere belirgin anteroposterior komponent içermektedir. Tavşanların çiğneme fonksiyonuyla alakalı literatürde bir çok çalışma bulunmaktadır. İlginç bir şekilde en etkili çiğnemede dahi tavşanların çalışan eklem tarafı yüke maruz kalmamaktadır. Sıçanların protruziv eklem hareketleri tavşanlara göre çok ileri düzeydedir. Çiğneme etkinliğinde sıçan TME'sinin ne çalışan tarafı ve ne de balans tarafı yüklemeye maruz kalmamaktadır. Domuz haricindeki bu türlerin çiğneme esnasında insan ekleminden çok daha az kuvvete maruz kaldığı gözlemlenmiştir (199). Tavşan eklemi insan eklemine iyi taklit edememektedir ancak, literatürde tavşanda TME çalışmasının çokluğu ve dolayısıyla tavşan TME'sinin fonksiyonel, anatomik ve histolojik açıdan ileri seviyede biliniyor olması (147, 199, 202) çalışmamızda deney hayvanı olarak tavşan seçmemize neden olmuştur. Literatüre birçok TME düzensizliği ile ilgili deneysel hayvan modeli sunulmuştur. Kimyasal veya cerrahi/mekanik yollarla osteoartrit, disk deplasmanı, disk perforasyonu, kondilektomi ve diskektomi modelleri oluşturulabilmiştir (202). Sıçanların ağızları 10 gün süre ile çok açtırılarak mekanik yolla artropati modeli oluşturmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır. Ancak oluşan hipermobilitenin patolojik sublüksasyon veya lüksasyon modeli olması

pek muhtemel gözükmemektedir. Tavşanlarda hipermobilité oluşturmaya yönelik herhangi bir çalışma rapor edilmemiştir. Sıçanlarda eklem yapılarının küçüklüğü nedeniyle enjeksiyonunun kapalı şekilde yapılamaması ve histopatolojik kesit almadaki zorluk bizi deney hayvanı olarak tavşan kullanmaya yöneltmiştir. Tavşanda TME lüksasyonu ile ilgili bir model bulunmaması nedeniyle çalışmamızda proloterapinin sağlıklı eklemlere olan etkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edebilmek amacıyla 14 tavşan her grupta yedi tavşan olacak şekilde randomize olarak iki gruba ayrılmıştır. 3R (Replacement: hayvan yerine aynı güvenilirlikte başka materyal ya da modeller üzerinde çalışmak, Reduction: istatistikleri etkilemeyecek en az sayıda hayvan üzerinde çalışmak, Refinement: hayvanları fizyolojilerine uygun ortamlarda barındırmak ve fizyolojilerine uygun işlemlerden geçirmek) kuralına göre fazla hayvan sakrifiye etmemek için her hayvanın bir eklemi çalışma grubu olarak, bir eklemi kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Oh. ve ark. Karpal Tünel Sendromu deneysel hayvan modeli oluşturmak için tavşanların patilerine % 10 dekstroz solüsyonu ile proloterapi uyguladıkları çalışmalarında her hayvanın kontralateral patisini kontrol grubu olarak seçmiş ve eşit miktarda izotonik solüsyonu uygulamışlardır (197). Gülses ve ark. otolog kan enjeksiyonunun TME kapsülü ve retrodiskal dokularda meydana getirdiği değişiklikleri histolojik olarak inceledikleri çalışmalarında 16 adet domuz kullanmışlardır. Çalışmacılar hayvan sayısını en aza indirebilmek için her hayvanın bir eklemi otolog kan, diğer eklemi kontrol amaçlı izotonik enjekte etmek için kullanmışlardır (105). El-Hakim ve ark. intra-artiküler deksametazon enjeksiyonunun sıçanlarda oluşturulan mekanik artropatiye etkisini histolojik olarak değerlendirdikleri çalışmalarında 27 adet sıçan kullanmışlardır. Üç hayvanı hiçbir enjeksiyon yapmadan sinovit oluşumunu değerlendirmek amacıyla kontrol için sakrifiye etmişlerdir. 24 hayvanı iki gruba ayırmış ve gruplardan birine deksametazon intraperitoneal uygulanırken, diğer gruba intra-artiküler yolla uygulanmıştır. İntra-artiküler deksametazon uyguladıkları grupta kontrol amaçlı deksametazonla eşit miktarda izotonik solüsyonunu sıçanların kontralateral eklemine uygulamışlardır (203). Çalışmamızda literatüre uygun şekilde her hayvanın proloterapi uygulanan eklemi kontralateral eklemine izotonik enjeksiyonu uygulanmıştır. Ayrıca kontrol tarafının her hayvanın kendi eklemi olmasının, çalışmanın sonuçlarının güvenilirliğini de arttıracakđ düşünölmüştür.

Proloterapide, P2G, sodyum morhuate ve dekstroze en sık kullanılan solüsyonlardır. Robago ve ark. diz eklemi osteoartritinde proloterapi etkinliğini değerlendirdikleri iki farklı klinik çalışmada hipertonic dekstroze kullanmışlardır (121, 124). Cusi ve ark. sakroiliak eklem instabilitesine sahip 25 hasta ile yaptıkları klinik çalışmada sakroiliak eklem içine ve etrafındaki ligamanlara dekstroze enjeksiyonu uygulamışlardır (127). Reeves ve ark. anterior krusiat ligaman laksitesinde proloterapi etkinliğini değerlendirdikleri klinik çalışmalarda hastalarına dekstroze uygulamışlardır (128). Dagenais ve ark. spinal ağrıda proloterapi uygulaması ile ilgili yaptıkları literatür derlemesinde, en sık kullanılan solüsyonun, dekstroze, gliserin ve fenol karışımı olan P2G olduğunu ifade etmişlerdir (137). Jensen ve ark., sıçanların diz eklemi ligamanlarına proloterapi uygulayarak erken enflamatuvar cevabı immünohistokimyasal yöntemlerle değerlendirdikleri deneysel hayvan çalışmasında proliferan solüsyon olarak; dekstroze, sodyum morhuate ve P2G kullanmışlardır. Çalışmada 84 hayvan 12'şerli yedi gruba ayrılmış; bir gruba dekstroze, bir gruba sodyum morhuate, bir gruba P2G, bir gruba kollajenaz uygulamışlar, diğer üç grubu da kontrol grubu olarak kullanmışlardır. Kontrol gruplarından ilkinde sıçanların diz eklem ligamanlarına izotonik enjekte etmişler, ikinci grupta sadece iğne travması oluşturmuşlar, üçüncü gruba ise hiçbir işlem uygulamamışlardır (125). Bazı klinisyenler bu solüsyonların karışımını da kullanmaktadır. Scarpone ve ark. lateral epikondilite sahip 24 hasta üzerinde yaptıkları pilot proloterapi çalışmasında hastaların dirsek ekleminde suprakondiler sırt, lateral epikondil ve anular ligaman bölgesine dekstroze ve sodyum morhuate karışımını enjekte etmişlerdir (126). Ucuz, kolay elde edilebilir ve yüksek güvenilirliğe sahip oluşu son yıllarda dekstrozu diğer solüsyonlardan öne çıkarmaktadır. Bu özellikleri nedeniyle TME düzensizlikleri ve dislokasyonlarında klinikte rutin kullanıma daha uygun olan dekstroze solüsyonu çalışmamızda enjeksiyon için tercih edilmiştir.

Literatürde proloterapide dekstroze solüsyonunun çeşitli konsantrasyonlarda kullanıldığı görülmektedir. Kim ve ark. kronik plantar fasiyitise sahip hastalarda otolog kan enjeksiyonu ve proloterapiyi kıyasladıkları klinik çalışmalarında, dekstrozu % 15 konsantrasyonda kullanmışlardır. Çalışma sonunda her iki grupta ağrı azalma ve fonksiyonda artış gözlemlenmiştir. Çalışmacılar % 15 dekstroze uygulanan grupta ağrı azalma ve fonksiyonda artış değerlerini, otolog kan enjekte edilen gruptakine çok yakın bulmuşlardır (135). Rabago ve ark. diz osteoartritinde yaptıkları klinik proloterapi

çalışmalarında, ekstra-artiküler dokulara % 15 dekstroz enjekte ederken, intraartiküler dokulara % 25 dekstroz uygulamışlardır. Hastaları üç gruba ayıran çalışmacılar ilk gruba dekstroz enjeksiyonu, ikinci gruba izotonik enjeksiyonu uygulamışlar ve üçüncü gruba sadece ev egzersizi vermişlerdir. Hastaların 52 haftalık takibi sonunda dekstroz uygulanan grupta izotonik uygulanan ve ev egzersizi verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ağrıda azalma ve fonksiyonda artış gözlemlenmiştir (124). Reeves ve Hassanein, osteoartrite sahip 38 diz ekleminde yaptıkları plasebo kontrollü klinik çalışmada % 10 dekstroz solüsyonunu iki aylık periyotlarla uygulamışlardır. Osteoartrite sahip 38 eklemin 13'ünde hastalığa anterior krusiat ligaman laksitesi eşlik ederken 25'inde salt osteoartrit bulunmaktadır. Anterior krusiat ligaman laksitesine de sahip olan eklemlerde hastaların altı aylık takibi sonunda ağrı, şişlik, eklem fleksiyonu ve eklem laksitesi değerlerinde başlangıç durumuna göre anlamlı farklılık bulunmamıştır. 12 ay takip sonunda hastaların başlangıç durumuna göre bu değerlerde anlamlı farklılıklar ortaya çıkmıştır. Dekstroz enjekte edilen eklemlerde ağrıda % 44, şişlikte % 63, eklem burkulma sıklığında % 85 azalma ve fleksiyon oranında 14 derece artış kaydedilmiştir. Çalışma sonucunda % 10 dekstroz uygulanan osteoartritle birlikte anterior krusiat ligaman laksitesine de sahip 13 eklemin sekizinde eklem laksitesinin tamamen kaybolduğu vurgulanmıştır (120). Yine Reeves ve Hassanein, % 10 dekstroz uygulamasının enflamasyona neden olmadan gevşek ligamanları sıkılaştırmasının literatürde sıkça vurgulanmasından yola çıkarak, anterior krusiat ligaman laksitesine sahip hastalarına dekstrozu bu konsantrasyonda uygulamışlardır. Araştırmacılar bir yıl sonunda ağrı ve şişlik değerlerinde anlamlı düşüş, fleksiyon oranında anlamlı açılma ve laksite değerlerinde anlamlı azalma gözlemlenmiştir. Çalışma sonunda gevşek bir ligamanı sıkılaştırmak için dekstrozun % 10 konsantrasyonda enjeksiyonunun yeterli olduğunu vurgulamışlardır (128).

Literatürde dekstroz proloterapisinin TME'de uygulamasıyla ilgili dört klinik çalışma yayımlanmıştır.

Hakala ve Ledermann TME disfonksiyonuna sahip hastalarda proliferan olarak % 12.5 dekstroz kullanmışlar ve ağrı ve klik sesi skorlarında önemli ölçüde düşüş gözlemlerken, ağız açma miktarlarında da artış kaydedildiğini belirtmişlerdir (17).

Hauser ve ark. TME disfonksiyonuna sahip hastalarda dekstrozu % 15 konsantrasyonda uygulamışlardır. Hastaların ortalama 18 ay takibi sonunda eklem ağrısında anlamlı derecede azalma, hareket miktarında artış, yaşam kalitesi değerlerinde anlamlı artış kaydettiklerini ifade etmişlerdir (19).

Refai ve ark. TME hipermobilitesi vakalarında uyguladıkları proloterapi protokolünde dekstrozu % 10 konsantrasyonda kullanmışlardır. Çalışmacılar, subenflamatuvar seviyedeki % 10 dekstroz enjeksiyonunun, gevşek ligamanları sıkılaştırmada yeterli olduğunu belirtmişlerdir (20).

Üngör ve ark. TME sublüksasyon ve lüksasyon vakalarında % 10 konsantrasyonda dekstroz uygulamışlar ve bu oranın ligamanları güçlendirmek için yeterli enflamatuvar cevabı oluşturabildiğini savunmuşlardır (14).

Jensen ve ark., sıçanların diz eklemi ligamanlarına proloterapi uygulayarak erken enflamatuvar cevabı immünohistokimyasal yöntemlerle değerlendirdikleri deneysel hayvan çalışmasında proliferan solüsyon olarak; dekstroz, sodyum morhuate ve P2G kullanmışlardır. Çalışmada 84 hayvan 12'şerli yedi gruba ayrılmış; bir gruba dekstroz, bir gruba sodyum morhuate, bir gruba P2G, bir gruba kollajenaz uygulamışlar, diğer üç grubu da kontrol grubu olarak kullanmışlardır. Kontrol gruplarından ilkinde sıçanların diz eklem ligamanlarına izotonik enjekte etmişler, ikinci grupta sadece iğne travması oluşturmuşlar, üçüncü gruba ise hiçbir işlem uygulamamışlardır. Dekstrozu % 15 konsantrasyonda kullanan çalışmacılar, çalışma gruplarında oluşan enflamatuvar yanıtın hiçbirinin izotonik enjekte edilen ve sadece iğne travması oluşturulan grupta ortaya çıkan enflamatuvar yanıtı farklı olmadığını gözlemlemişlerdir. Çalışma sonunda gruplar arasında farklılık bulunmamasının enjeksiyonun sağlıklı ligamanlara yapılmış olmasından kaynaklanabileceği, kronik hasarlı bir ligamanda verilerde farklılık olabileceğini ifade etmişlerdir (125). Oh ve ark. tavşanda Karpal Tünel Sendromu oluşturmak için gerçekleştirdikleri deneysel hayvan çalışmasında dekstroz solüsyonunu % 10 konsantrasyonda kullanmışlardır. Vaskülarizasyon, fibrozis ve enflamasyonu değerlendiren çalışmacılar, iki ve dört hafta sonunda sakrifiye ettikleri tavşanların patilerinde enflamasyon bulgularına rastlamamışlardır. Sekiz hafta sonunda enflamasyon bulgusuna yine rastlanılmamış ancak anjiyogenezisin arttığı ve kollajen demetlerin kalınlaştığı izlenmiştir. 12 hafta sonunda kontrol amaçlı izotonik enjekte edilen

tavşanların kontrol patilerinde enflamasyon bulgusu gözlenmeden kollajen demetlerin kalınlaştığı ve vasküler proliferasyonun arttığını ifade etmişlerdir (197). Literatürün değerlendirilmesi sonucunda çalışmamızda solüsyonun kolay teminini göz önünde bulundurularak proliferan ajan olarak % 10 ve % 20 dekstrozu konsantrasyonları kullanılmıştır. Bazı çalışmalarda % 10 dekstrozun subenflamatuvar seviyede etki ettiği iddia edildiğinden, bir gruba da % 20 dekstrozu uygulanmış ve ikisi arasında enflamasyon açısından farklılık bulunup bulunmadığı değerlendirmek istenmiştir.

Proloterapi ile ilgili klinik çalışmalarının çoğunda post-op ağrıyı önlemek için proliferan solüsyonla birlikte lokal anestezi solüsyonu da uygulanmıştır (14, 17, 19, 20). Çalışmamızda kullandığımız dekstrozun konsantrasyonunu düşürmemek ve anestezi solüsyonun dokularda oluşturabileceği etkileri önlemek için solüsyona lokal anestezi karıştırılmamıştır. Hayvanlarda enjeksiyonlar atraumatik yapılmış ve post-op analjezi için asetaminofen verilmiştir.

Proloterapi uygulaması diğer eklemlerde olduğu gibi TME’de de primer olarak eklem içine ve eklemi saran kapsül ve ligamanlara yapılmaktadır. Tavşan TME’sine daha önce yapılmış bir proloterapi uygulaması bulunmadığından bu konuda enjeksiyon metodunu TME hipermobilitesi tedavisi ile ilgili yapılmış olan klinik çalışmalardan ve hayvan TME’lerine enjeksiyon yapılmış olan deneysel hayvan çalışmalarından uyarladık. Literatürde hayvan TME’lerine intraartiküler enjeksiyon metodu bir çok çalışmada kullanılarak rapor edilmiştir. Xinmin ve ark. tavşanlarda osteoartrit modeli oluşturmak için yaptıkları çalışmada üç gruba ayırdıkları tavşanların ilk grubuna artrosentez, ikinci gruba hyalüronik asit enjeksiyonu yapmışlar ve üçüncü gruba iki tekniği kombine ederek uygulama yapmışlardır. Artrosentez 22 gauge’luk iğne ile üst eklem boşluğuna girilerek ve izotonik solüsyonu kullanılarak yapılmıştır. Hyalüronik asit enjeksiyonu da aynı şekilde üst eklem boşluğuna girilerek uygulanmıştır. Çalışmacılar tavşanda üst eklem boşluğunun ve iğne giriş yerinin lokalizasyonu için teknik detay vermemişlerdir (204). Gülses ve ark. otolog kan enjeksiyonunun TME’nin kapsül dokusunda meydana getirdiği histolojik değişiklikleri değerlendirmek amacıyla domuzlarda yaptıkları çalışmada otolog kanı yine hayvanların üst eklem boşluğuna uygulamışlardır (105). TME dislokasyonunda otolog kan enjeksiyonunu kullanarak yaptığı klinik çalışmada Daif, kronik rekürren dislokasyona sahip 30 hastayı 15’erli iki

eşit gruba bölmüş, ilk grupta antekübital fossadan almış olduğu iki cc otolog kanı sadece eklem içerisine uygularken ikinci grupta üç cc otolog kanın iki cc'sini eklem içerisine, bir cc'sini ise perikapsüler dokulara enjekte etmiştir (191) . Hakala (205)'nın belirlediği enjeksiyon uygulaması için üç nokta; posterior disk ataşmanı, anterior disk ataşmanı ve masseter kasın en ağırlı kısmıyken, Refai ve ark.(20) enjeksiyon için glenoid fossanın yan duvarındaki kapsüler ataşmanın üst kısmı, kondil üzerine yapışan alt kapsüler ataşman ve üst eklem boşluğunu referans almışlardır. Refai ve ark. ayrıca solüsyonun büyük kısmını da eklem içerisine uygulamışlardır. Çalışmamızda proloterapi enjeksiyonunda solüsyonun bir kısmını üst eklem boşluğuna ve geriye kalan kısmını iğneyi hafifçe geri çekerek kapsüler dokulara uyguladık. Gülses ve ark. otolog kan enjeksiyonunun domuz TME'lerinin kapsüler dokuları ve retrodiskal dokularındaki meydana getirdiği histolojik değişiklikleri değerlendirdikleri deneysel hayvan çalışmasında otolog kan enjeksiyonu uygularken üst eklem boşluğuna 18 gauge'luk iğne ile girildikten sonra eklemde olduklarını teyit etmek amacıyla ikinci bir iğne ile de üst eklem boşluğuna girmişlerdir. Üst eklem boşluğu bu şekilde beş ml Ringer solüsyonu ile yıkanmıştır (105). Aynı şekilde çalışmamızda üst eklem boşluğunda olduğumuzu teyit etmek amacıyla ilk iğne ile girildikten sonra üst eklem boşluğu izotonik solüsyonu ile genişletildi. Sonrasında ikinci iğne ile üst eklem boşluğuna girilerek sıvı akışı izlendi. Sıvı akışı görüldükten sonra ikinci iğne yerinden alınarak intraartiküler olarak birinci iğneden dekstroze solüsyonu uygulandı.

Schultz, proloterapide kalıcı proliferan etki elde etmek için enjeksiyonların fasıllı olarak bir kaç kez tekrarlanması gerektiğini vurgulamıştır ve her seans arası süreyi dört-beş gün olarak belirlemiştir (15). Buna karşın sonraki çalışmacıların çoğu seans aralıklarını dört-altı haftaya taşımışlardır. Banks proloterapinin mantıksal temellerini anlattığı makalesinde yeni kollajen doku oluşum süresinin altı hafta olduğunu, bu nedenle enjeksiyonların altı hafta ara ile yapılabileceğini ifade etmiştir (129). Ongley ve ark. klinik çalışmalarında lumbosakral ligamanlara altı haftada bir enjeksiyon yapmışlardır (192). Refai ve ark. yaptıkları randomize, kontrollü klinik proloterapi çalışmasında, yeni kollajen oluşum süresinin altı hafta olduğunu belirterek, enjeksiyonlarını altı hafta ara ile yapmışlardır (20). Üngör ve ark. yaptıkları klinik proloterapi çalışmasında altı hafta ara ile dört enjeksiyon yapmışlardır (14).

TME enjeksiyonu içeren hayvan çalışmalarında genellikle tek enjeksiyon yapılmıştır. Gülses ve ark. otolog kan enjeksiyonunun TME'nin kapsüler dokusunda meydana getirdiği histolojik değişiklikleri değerlendirmek amacıyla domuzlarda yaptıkları çalışmada otolog kan uygulamasını bir kez yapmışlardır (105). Jensen ve ark. sıçanların diz eklemi ligamanlarına proloterapi uygulayarak erken enflamatuvar cevabı immünohistokimyasal yöntemlerle değerlendirdikleri deneysel hayvan çalışmasında diz ligamanlarına proloterapi uygulamasını bir kez yapmışlardır (125). Oh ve ark. tavşanda Karpal Tünel Sendromu oluşturmak için yaptıkları deneysel proloterapi çalışmasında tavşanların patilerine bir seans dekstrozu enjeksiyonu uygulamışlardır (197). Martins ve ark. sıçan aşıl tendonunda proloterapinin histolojik etkilerini inceledikleri deneysel hayvan çalışmasında % 12.5 dekstrozu solüsyonunu beş gün ara ile üç seans halinde uygulamışlardır (198). Enjeksiyon için yeni kollajen oluşum süresini beklemek gereksiz bir uygulama olabilir. Proloterapi enjeksiyonu enflamatuvar mekanizmayı harekete geçirerek çalıştığından, kollajen oluşum sürecinde tekrarlayan enjeksiyon yapılmasının daha doğru bir yaklaşım olduğunu düşünmekteyiz. Biz, tavşanlarda kollajen yenilenme süresinin insan kollajeninden daha kısa oluşu ve enjeksiyon tekrarı için kollajen oluşum süresini beklemenin tekniğe bir anlam katmayacağını düşündüğümüzden, enjeksiyonları birer hafta ara ile dört kez uyguladık.

Gülses ve ark. otolog kan enjeksiyonunun TME'nin kapsüler dokusunda meydana getirdiği histolojik değişiklikleri değerlendirmek amacıyla domuzlarda yaptıkları çalışmada, otolog kanı bir kez enjekte etmiş ve enjeksiyondan dört hafta sonra hayvanları sakrifiye etmişlerdir. Çalışmacılar, kollajen demetlerdeki değişikliklerin oluşması ve fibrozis gelişimi için dört haftalık süreyi yeterli bulmuşlardır (105). Oh ve ark. Karpal Tünel Sendromu oluşturmak için proloterapi uyguladıkları tavşan patilerinde, subsinoviyal fibrozisi izleyebilmek ve kollajen demetlerdeki kalınlaşmayı aşama aşama görebilmek için üçer hayvanı bir, iki, dört, sekiz ve 12. haftalarda sakrifiye etmişlerdir. Çalışmacılar dördüncü haftada sakrifiye edilen hayvanlarda vaskülaritede artış ve kollajen yapıda değişiklik gözlemlenebildiğini ifade etmişlerdir (197). Martins ve ark. sıçan aşıl tendonunda proloterapinin histolojik etkilerini inceledikleri deneysel hayvan çalışmasında % 12.5 dekstrozu beş gün ara ile üç seans uygulamış ve 20 gün deney süresi sonunda sıçanları sakrifiye etmişlerdir. Deney sürelerinin kısa oluşunun çalışmalarının en büyük eksiği olduğunu ifade etmişlerdir. Bu çalışmalardan elde edilen

verilerden yola çıkılarak çalışmamızda fibrozis ve kollajen artışını gözlemleyebilmek için sakrifikasyon ilk enjeksiyondan 6 hafta sonra uygulanmıştır. Ayrıca Freeman ve ark.'nın MC3T3-E1 ve patellar tendon fibroblastları üzerine proliferan enjekte ederek yaptıkları *in vitro* çalışmada, kollajen üretimindeki artış 14-21 günler arasında kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı bulunmuştur (133). Çalışmada kollajen üretiminde anlamlı artışın 14. günden sonra gözlenmesi de yaptığımız çalışmada sakrifikasyon süresini uzun tutmamıza rehberlik etmiştir.

Histolojik kesitlerin hazırlanmasında farklı yöntemler kullanılmaktadır. Martins ve ark. dektroz proloterapisi ve kortikosteroid enjeksiyonlarının sıçan aşıl tendonunda meydana getirdikleri değişiklikleri inceledikleri deneysel hayvan çalışmasında sıçanlardan elde ettikleri aşıl tendonlarını kastan ve kemikten diseke ettikten sonra beş µ kalınlığında histolojik kesitler hazırlamışlardır (198). Cledes ve ark. tavşan TME'sinde kimyasal osteoartrit modeli oluşturmak için yaptıkları deneysel hayvan çalışmasında TME'yi *en bloc* eksize etmişlerdir (206). Çalışmamızda da eklem yapısını tümüyle değerlendirebilmek için TME *en bloc* eksize edilmiş, kapsüler doku tüm kemik yapıyla birlikte parafin bloklara gömülmüş ve beş µ kalınlığında kesitler alınmıştır.

Bağ dokuda fibrozisi değerlendirmek için HxE boyama genellikle yeterli olmaktadır. Kollajen yapısını derinlemesine inceleyebilmek için ise bazı çalışmacılar ilave boyama yöntemleri ve/veya elektron mikroskopisi kullanmaktadır. Park ve ark. lumbal spinal stenozise sahip hastalarda ligamentum flavumun elastin bozulması ve fibrozisi ile ilişkili matriks metalloproteinaz ekspresyonunun artmasını değerlendirdikleri klinik çalışmada histopatolojik analiz için doku örneklerini HxE ve Masson Trikrom ile boyamışlardır (207). Martins ve ark. dektroz proloterapisi ve kortikosteroid enjeksiyonlarının sıçan aşıl tendonunda meydana getirdiği mekanik ve histolojik değişiklikleri inceledikleri deneysel hayvan çalışmasında her tendondan iki ayrı histolojik kesit hazırlamış, birini HxE ile boyarken diğer kesiti picrosirius kırmızısı ile boyamışlardır (198). Oh ve ark. Karpal Tünel Sendromunu deneysel hayvan modelinde oluşturabilmek için tavşan patilerine % 10 dektroz enjeksiyonu uyguladıkları deneysel hayvan çalışmalarında subsinoviyal fibrozisi değerlendirmek amacıyla HxE yanında örnekleri Luxol Fast Blue ile de boyamışlardır (197). Gülses ve ark. otolog kan enjeksiyonunun domuz TME'sinin kapsüler dokuları ve retrodiskal dokularında meydana

getirdiği histolojik değişiklikleri inceledikleri deneysel hayvan çalışmasında genel doku morfolojisini değerlendirmek amacıyla HxE ile boyama yaptıklarını, fibrozis ve kollajen lifleri değerlendirmek amacıyla Massonun Trikrom boyasını kullandıklarını ifade etmişlerdir (105). Çalışmamızda histolojik kesitler sadece HxE ile boyanmıştır.

Histopatolojik incelemede fibrozis derecesi HxE boyamada genel olarak fibroblast miktarı ve karakteri, enflamatuvar infiltrat varlığı ve neovaskülarizasyon ile değerlendirilmektedir. Martins ve ark. sıçan aşıl tendonunda proloterapinin histolojik etkilerini inceledikleri ve kortikosteroid enjeksiyonun etkileriyle kıyasladıkları deneysel hayvan çalışmasında sıçan aşıl tendonunda fibrozis derecesini bir skorlama sistemi kullanarak değerlendirmişlerdir. Bu skorlama sisteminde 0-yok, 1-hafif, 2-orta, 3-yoğun şeklinde ifade edilmektedir (198). Park ve ark. lumbar spinal stenozise sahip hastalarda ligamentum flavumun elastin bozulması ve fibrozisi ile ilişkili matriks metalloproteinaz ekspresyonunun artmasını değerlendirdikleri klinik çalışmada histopatolojik analiz için doku örneklerini HxE ve Masson Trikrom ile boyadıktan sonra fibrozisi skorlayarak değerlendirmişlerdir (207). Bu dört dereceli skorlamada sınıf-1 seçilen alanın %25'inden az fibrotik değişiklik gösteren alan varlığını, sınıf-2 seçilen alanın % 25- % 50'si kadar fibrotik değişiklik gösteren alan varlığını, sınıf-3 seçilen alanın % 50- % 75'i kadar fibrotik değişiklik gösteren alan varlığını ve sınıf-4 seçilen alanın % 75'inden fazla fibrotik değişiklik gösteren alan varlığını ifade etmektedir (207). Gülses ve ark. da otolog kan enjeksiyonunun TME kapsül ve retrodiskal ligamanlarında meydana getirdiği değişiklikleri histolojik olarak inceledikleri deneysel hayvan çalışmasında Park ve ark.'nın fibrozisi değerlendirmek için kullandıkları dört dereceli skorlamayı kullanmışlardır (105). Çalışmamızda daha reel sayılar ifade edebilmek amacıyla görüntü analiz programıyla seçilen alanda yeni damar oluşumu ve fibroblast sayımı yapılarak fibrozis değerlendirilmiştir.

Kollajen liflerin değerlendirilmesinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. HxE boyamada kollajen demetlerin seyri değerlendirilebilmektedir. Martins ve ark. sıçan aşıl tendonunda proloterapinin histolojik etkilerini % 12.5 dekstrozu solüsyonu kullanarak inceledikleri deneysel hayvan çalışmasında kollajen demetlerin seyrini skorlayarak değerlendirmişlerdir. Çalışmada kollajen demetlerin seyri için 0- paralel olmayan, 1-hafif paralel, 2-kısmen paralel, 3-paralel şeklinde skorlama yapılmıştır (198). Oh ve ark.

Karpal Tünel Sendromunu deneysel hayvan modelinde oluşturabilmek için tavşan patilerine % 10 dekstrozu enjeksiyonu uyguladıkları deneysel hayvan çalışmalarında kollajenlerdeki kısılma ve kalınlaşma miktarını SEM ile direkt olarak incelemişlerdir (197). Çalışmamızda kollajenlerin seyri, uzunluk ve kalınlığı incelenememiştir. Kollajen içeriği ve rengi farklı tekniklerle değerlendirilebilmektedir. Martins ve ark. dekstrozu proloterapi ve kortikosteroid enjeksiyonlarının sıçan aşil tendonunda meydana getirdikleri histolojik değişiklikleri inceledikleri deneysel hayvan çalışmasında alınan doku kesitlerini picrosirius kırmızısı ile boyayarak incelemişlerdir (198). Kollajen miktarı her imajda işgal ettikleri alan yüzdesiyle hesaplanmaktadır. Martins ve ark.'na göre dokulardaki tek çift kırılmalı materyal kollajen olmadığından, polarize ışıkla değerlendirmede yanlış sonuçlar alınabilmektedir. Örneğin fibrin düşük seviyede çift kırılmalı bir materyal olup, picrosirius kırmızısı ile boyandığında yeşil renk verebilmektedir. Martins ve ark. yanlış değerlendirmenin önüne geçebilmek için polarize ışık olmadan ve yüksek polarize ışık altında iki imaj elde etmiş ve görüntüleri bu şekilde değerlendirmişlerdir. İmajlarda kırmızı renkle boyanan ajanlar matür kollajeni, yeşille boyanan alanlar immatür kollajeni işaret etmektedir. İmajdaki her yeşil ve kırmızı renk pikseli sayılarak yüzdeler hesaplanmaktadır (198). Çalışmamızda kollajenler içerik yönünden incelenememiş, görüntü analizi programı ile seçilen alandaki kollajen miktarı sayılarak kontrol grupları ile kıyaslanmıştır. Çalışmamızın limitasyonlarından birisi de matür kollajenle yeni oluşan kollajenin birbirinden ayırt edilmemiş olmasıdır. Fibrozis gelişimi ile birlikte yeni oluşan kollajenin kapsüler dokuyu sıkılaştırmada önemli bir faktör olduğu bilindiğinden histopatolojik incelemede yeni oluşan kollajenin eski kollajenlerden ayırt edilebilmesi büyük önem arz etmektedir. Bu nedenle eski ve yeni oluşan kollajeni ayırarak değerlendirebilecek proloterapi çalışmaları literatüre daha net kazanımlar sağlayacaktır.

Çalışmamızda elde edilen en önemli verilerinden biri % 10 ve % 20 konsantrasyonda dekstrozu enjeksiyonunun TME'ye dejeneratif bir etkisinin gözlemlenmemiş olmasıdır. Martins ve ark. sıçan aşil tendonuna dekstrozu uyguladıkları çalışma sonunda % 12.5 dekstrozun sıçan aşil tendonuna herhangi bir zarar vermediğini rapor etmişlerdir (198). Elde ettiğimiz veri Martins ve ark.'nın bu bulgusuyla paralellik arz etmektedir. Yaptığımız çalışmada elde edilen diğer bulgular değerlendirildiğinde, % 10 dekstrozu uygulanan birinci grubun çalışma tarafında kontrol tarafına kıyasla sadece

fibroblast ve lenfosit sayısında anlamlı farklılık bulunmuştur. Damar sayısı ve kollajen miktarında anlamlı farklılığın olmaması % 10 dekstrozu uygulamasının kapsülde hafif enflamasyon ve fibrozis geliştirdiğini göstermektedir. Oh ve ark. Karpal Tünel Sendromunu deneysel hayvan modelinde oluşturabilmek için tavşan patilerine % 10 dekstrozu enjeksiyonu uyguladıkları deneysel hayvan çalışmalarında dekstrozu uygulaması sonrası iki, dört, sekiz ve 12. haftada sakrifiye ettikleri hayvanlarda kontrol grubuna göre daha fazla enflamatuvar hücre gözlemlemediklerini ifade etmişlerdir (197). Aynı şekilde Jensen ve ark. proloterapinin sıçan diz ligamanlarına etkisini erken enflamatuvar yanıt açısından değerlendirdikleri deneysel hayvan çalışmasında dekstrozu enjekte ettikleri ligamanlarda oluşan enflamatuvar yanıtın diğer enjeksiyon grupları ve sadece iğne travması oluşturulan grupta ortaya çıkan enflamatuvar yanıtın farklı olmadığını ifade etmişlerdir. Çalışmamızda % 10 dekstrozu uygulanan eklem kapsüllerinin, izotonik enjekte edilen eklem kapsüllerine kıyasla daha fazla lenfosit içermesi bahsi geçen iki çalışmanın bulgularıyla çelişmektedir. Bununla beraber ortaya çıkan enflamatuvar yanıtındaki bu farklılık enjeksiyon travmasının iki grup arasında farklı olabilmesine bağlanılabilir. Ayrıca elde edilen bu bulgu enjeksiyon esnasında ve histolojik analizde kapsülün lokalizasyonundaki hatalara da bağlanabilir. Martins ve ark. dekstrozu proloterapisi ve kortikosteroid enjeksiyonlarının sıçan aşil tendonunda meydana getirdikleri mekanik ve histolojik değişiklikleri inceledikleri deneysel hayvan çalışmasında % 12.5 dekstrozu enjekte edilen tendonlarda izotonik enjekte edilenlere kıyasla lenfositik enflamatuvar infiltrat miktarını hafif yüksek bulmuşlardır. Ancak araştırmacılar iki grup arasında yeni damar oluşumu yönünden farklılık bulunmadığını rapor etmişlerdir (198). Martins ve ark.'nın hafif enflamasyonu işaret eden bu bulguları çalışmamızda % 10 dekstrozu enjekte ettiğimiz kapsüllerde izotonik enjekte edilen kapsüllere oranla lenfosit sayısının yüksek bulunması ve damar sayısında farklılık olmaması bulgularıyla paralellik arz etmektedir.

Martins ve ark.'nın % 12.5 dekstrozu enjeksiyonunun izotonik enjeksiyonuna oranla çok hafif enflamasyon meydana getirdiğini göstermektedir (198). Aynı çalışmada hiç enjeksiyon yapılmamış grupta lenfositik infiltrasyonun ve damar sayısının her iki enjeksiyon yapılan gruptan düşük bulunması dekstrozu ve izotonik enjekte edilen gruplarda enflamasyonun enjekte edilen solüsyondan bağımsız olarak iğne travması ve solüsyonun yaptığı basınçtan da kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

İki grup arasında fibroblast sayısındaki farklılığa rağmen kollajen miktarında anlamlı farklılığın olmaması fibrozisin hafif derecede olduğunu göstermiştir. Martins ve ark.'nın çalışmasında % 12.5 dekstroz enjekte edilen grupta fibroblast sayıları izotonik enjekte edilen tendonların fibroblast sayılarından düşük bulunmuştur. Dekstroz enjekte edilen ve izotonik enjekte edilen grupların her ikisindeki fibroblast sayısı hiç enjeksiyon yapılmayan gruptan yüksek bulunmuştur (198). Yine bu iki bulgu birleştirildiğinde uygulanan solüsyondan bağımsız, iğne travması ve solüsyon basıncının aktive ettiği enflamasyonun fibroblast oluşumuna neden olduğu söylenebilir. Freeman ve ark. tavşan patellar tendonlarına P2G uyguladıkları *in vitro* çalışmalarında P2G uygulanan çalışma grupları ile kontrol grubu arasında fibroblast sağkalımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadıklarını ifade etmişlerdir (133). Çalışmamızda % 10 dekstroz uygulanan kapsüllerde izotonik uygulanan gruba oranla fibroblast sayısının yüksek bulunmuş olması, enjeksiyon travması göz önüne alındığında dekstrozun direkt olarak fibroblast artışına neden olduğunu söylememiz için yetersiz bir veridir.

Freeman ve ark. tavşan patellar tendonlarına P2G uyguladıkları *in vitro* çalışmalarında P2G uygulanan çalışma grupları ile kontrol grubu arasında 21 gün inkübasyon süresi sonunda Masson Trikrom ile boyadıkları preparatlarda kollajen miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadıklarını rapor etmişlerdir (133). Martins ve ark. sıçan aşıl tendonunda proloterapinin histolojik etkilerini inceledikleri deneysel hayvan çalışmasında dekstroz enjekte edilen gruptaki kollajen miktarı ile salin enjekte edilen ve hiç enjeksiyon uygulanmayan gruptaki kollajen miktarları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulamadıklarını ifade etmişlerdir (198). Fibroblast sayısında ortaya çıkan istatistiksel olarak anlamlı farklılığa rağmen kollajen miktarlarının benzer olması araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır. Martins ve ark.'nın bu bulguları çalışmamızda kontrol grupları ile çalışma gruplarımız arasında fibroblast sayısındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılıklara karşın kollajen miktarında benzer değerleri veren bulgularımızla paralellik arz etmektedir. Bu bulgular iyileşmenin henüz erken fazında bulunduğu, fibroblastların yara bölgesine yeni göç ettiği ve kollajen sentezinin henüz başlamadığı şeklinde yorumlanabilir. Bununla beraber kollajen miktarında birinci ve ikinci grup çalışma ve kontrol taraflarında farklılık olmaması seçilen kesitlerde kapsülün net olarak konumlandırılmaması kaynaklı da olabilir. Gülses ve ark. otolog kanın domuz TME kapsül ve retrodiskal dokularında

meydana getirdiği histolojik değişiklikleri kıyasladıkları çalışmalarının sonunda, kapsüldeki fibrozis oranının retrodiskal dokudakinden düşük bulunmasını kapsülün enjeksiyon yapılırken ve histolojik incelemede tam olarak lokalize edilemediğinden kaynaklanmış olabileceğini ifade etmişlerdir (105). Çalışmamızda birinci ve ikinci grupta dekstroze enjekte edilen ve izotonik enjekte edilen eklem kapsüllerinin kollajen miktarlarının benzer olması diğer çalışmalarda da bahsedilen kapsülün enjeksiyonunda ve histolojik incelemede her iki tarafın aynı şekilde lokalize edilememiş olmasına bağlanılabilir.

İkinci grubun çalışma tarafında, kontrol grubuna kıyasla fibroblast, damar ve lenfosit sayısı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgular enjeksiyon uygulaması sonucu enflamasyonun varlığını ve fibrozis geliştiğini işaret etmektedir. Kollajen miktarında bu iki grup arasında anlamlı farklılığın olmaması fibrozis derecesinin düşük olmasına veya yine enjeksiyon ve histolojik incelemedeki teknik hatalara bağlanılabilir.

Kontrol grupları arasında sadece damar sayısı arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Fibroblast, lenfosit sayısı ve kollajen miktarında anlamlı farklılık olmaması her iki kontrol tarafında fibrozis gelişiminin ve enflamasyonun eşit düzeyde olduğunu ve buna bağlı olarak çalışmada enjeksiyon travmasının etkisinin minimum düzeyde olduğunu göstermektedir.

Birinci grubun çalışma ve ikinci grubun çalışma tarafları arasında fibroblast, lenfosit, damar sayıları ve kollajen miktarları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızda % 10 ve % 20 dekstroze enjeksiyonunun enflamasyon ve fibrozis açısından anlamlı farklılık oluşturmadığı görülmektedir. Bu bulgu Refai ve ark.'nın semptomatik TME hipermobilitesi tedavisinde % 10 dekstrozun gevşek ligamanları sıkılaştırmada yeterli olduğu tezini güçlendirmektedir (20). Reeves ve Hassanein anterior krusiat ligaman laksitesinde % 10 dekstroze uygulamasının uzun dönemde anterior krusiat ligamanı sıkılaştırdığını yaptıkları çalışma sonunda ifade etmişlerdir. Araştırmacılara göre % 10 konsantrasyondaki dekstroze enflamatuvar olmayan bir solüsyondur ve sadece büyüme faktörlerinin aktivasyonu ile kollajen sentezi indüklenmekte, buna bağlı olarak da ligamanlar sıkılaşmaktadır (128). Oh ve ark.'nın tavşan karpal tüneline subsinoviyal doku fibrozisi oluşturmak için % 10 dekstroze solüsyonu kullandıkları çalışmalarında, tavşan karpal tünellerinde enflamasyon bulgusu

olmadan fibrozis geliştiğini gözlemlediklerini rapor etmişlerdir. Oh ve ark.'nın bu bulguları % 10 dekstrozun enflamatuvar yanıtı neden olmadığı tezini güçlendirmektedir (197). Bu çalışmalar ile bulgularımız kıyaslandığında % 10 dekstroz enjekte ettiğimiz kapsüllerde kontrol grubuna oranla lenfosit sayısının daha fazla olması, dekstrozun etkisinden çok enjeksiyon travmasına bağlanılabilir.

Çalışmamızın eksiklerinden biri deney hayvanlarının farklı sürelerde sakrifiye edilmemiş olmasına bağlı olarak fibrozisin gelişimini net olarak değerlendirememiş olmamızdır. Farklı sürelerde hayvan sakrifiye edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı verilerin alınabilmesi için fazla sayıda hayvanın çalışmaya dahil edilmesi gerekmektedir. 3R kuralı gereğince fazla hayvan sakrifiye etmemek için farklı sakrifikasyon süreleri kullanılmamıştır.

Kontrol grubunun aynı hayvanın diğer eklemi olarak seçilmesi çalışmada anatomik farklılıkların etkisini minimuma indirmiştir. Kontrol grubuna çalışma grubuna uygulanan solüsyon miktarı kadar izotonik NaCl solüsyonu uygulamış olmamız hem doku gerilimine bağlı enflamasyon hem de iğne travmasına bağlı enflamasyonu hesaplayarak iki grup arasındaki farklılığı net olarak değerlendirebilmemize olanak sağlamıştır.

Çalışmamızın limitasyonlarından biri dekstrozun sağlıklı eklem kapsülünde meydana getirdiği değişiklikleri incelemiş olmamızdır. TME dislokasyonu gibi eklem kapsülünün kronik hasara sahip olduğu düzensizliklerde kapsüller dokunun enjeksiyonlara vereceği cevabın sağlıklı dokudakiden farklı olması muhtemeldir. Ancak kronik ve uzun dönem hasara sahip deneysel hayvan modellerinin oluşturulması oldukça zordur (139). Kronik TME dislokasyonunu taklit eden deneysel hayvan modelinin geliştirilmesi TME dislokasyonlarında tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesinde daha net sonuçların alınmasına olanak sağlayacaktır. Dekstrozun sağlıklı tavşan TME'sinde proliferatif etkisini gösteren bu çalışmamızdan sonra TME dislokasyonu modeli geliştirilmiş deneysel hayvan modelleri üzerinde yapılacak çalışmalar bu konuda literatüre daha anlamlı bilgiler sunmuş olacaktır.

Çalışmamızda en önemli eksiklik kollajen boyu ve kalınlığını değerlendirememiş olmamızdır. Proloterapinin TME'de etkinliğini net olarak değerlendirebilmek için daha

kapsamlı, daha uzun süreli ve daha detaylı histopatolojik analiz içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Oh ve ark. Karpal Tünel Sendromunu deneysel hayvan modelinde oluşturabilmek için tavşan patilerine % 10 dekstrozu enjeksiyonu uyguladıkları deneysel hayvan çalışmalarının sonucunda elde ettikleri verilerin daha resmi kanitatif analizler içeren çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini ifade etmişlerdir (197). Biz de çalışmamızda elde ettiğimiz verilerin TME kapsülünde kollajen boyu, kalınlığı, dizlimi gibi parametreleri inceleyebilen daha detaylı histolojik çalışmalar yanında sitokinler, hücresel proliferasyon ve apoptoz markırları gibi parametreleri inceleyen biyokimyasal çalışmalarla desteklenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

8. SONUÇLAR

1. Hipertonik dekstroz proloterapisinin TME'nin hiçbir anatomik yapısında dejenerasyona neden olmadığı görülmüştür.
2. % 10 ve % 20 şeklinde iki farklı konsantrasyonda hipertonik dekstroz uygulamasında her iki konsantrasyonda dekstrozun TME kapsülünde izotonik uygulamasına kıyasla daha yüksek oranda enflamasyon ve fibrozis geliştirdiği görülmüştür.
3. TME kapsülünde % 20 dekstroz uygulamasının % 10 dekstroz uygulamasına oranla fibrozis gelişiminde farklılık oluşturmadığı gözlenmiştir.
4. % 10 ve % 20 dekstroz proloterapisi uygulanan TME kapsüllerinde kontrol TME'lerine oranla kollajen sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.
5. % 20 dekstroz enjekte edilen TME kapsüllerinde hesaplanan kollajen sayısı ile % 10 dekstroz enjekte edilen TME kapsüllerindeki kollajen sayısı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
6. Dekstroz proloterapisin TME yapılarına etkisinin net olarak anlaşılabilmesi için daha detaylı histopatolojik analizler yapılmalıdır. Bu analizlerde yeni oluşan kollajenler eski kollajenlerden ayrı tutularak değerlendirilebilmeli ve kollajen demetlerindeki kısılma ve kalınlaşma miktarları elektron mikroskopu ile hesaplanabilmelidir.
7. Sub-enflamatuvar konsantrasyon olarak ifade edilen % 10 dekstroz konsantrasyonunun TME'ye uygulanmasında eklem kapsülünde hafif enflamasyona rastlanılmıştır. Ancak ortaya çıkan enflamasyonun iğne travması kaynaklı olduğu düşünülmektedir.
8. % 10 dekstroz proloterapisinin enflamasyona neden olmadan yeni kollajen oluşumuna sebep olduğu ve fibrozis geliştirdiği tezi enflamatuvar yanıtı değerlendiren immünohistokimyasal analiz çalışmalarıyla desteklenmelidir.
9. Dekstroz proloterapisinin TME hipermobilitesi tedavisinde etkisinin tam olarak anlaşılabilmesi için TME'nin hipermobilitelerini taklit eden deney hayvan modeli geliştirilmeli ve bu modelde çalışılmalıdır.
10. Literatürde yeterli çalışma bulunmayan proloterapinin TME üzerine etkileri ile ilgili sitokinler, hücresel proliferasyon ve apoptoz markırları gibi parametreleri inceleyen deneysel hayvan çalışması ve klinik çalışmaların yapılması diğer vücut eklemlerinde başarılı bir şekilde kullanılan bu tedavinin alanımızda da yer bulmasını sağlayacaktır.

9. KAYNAKLAR

1. Carlsson GE (1999). Epidemiology and treatment need for temporomandibular disorders. *J Orofac Pain* 13: 232-237.
2. Aquilina P, Vickers R, McKellar G (2004). Reduction of a chronic bilateral temporomandibular joint dislocation with intermaxillary fixation and botulinum toxin A. *Br J Oral Maxillofac Surg* 42: 272-273.
3. Martinez-Perez D, Garcia Ruiz-Espiga P (2004). Recurrent temporomandibular joint dislocation treated with botulinum toxin: report of 3 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 62: 244-246.
4. Ziegler CM, Haag C, Muhling J (2003). Treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation with intramuscular botulinum toxin injection. *Clin Oral Investig* 7: 52-55.
5. Daelen B, Thorwirth V, Koch A (1997). Treatment of recurrent dislocation of the temporomandibular joint with type A botulinum toxin. *Int J Oral Maxillofac Surg* 26: 458-460.
6. Miller GA, Murphy EJ (1976). External pterygoid myotomy for recurrent mandibular dislocation. Review of the literature and report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 42: 705-716.
7. Norman JE (1997). Glenotemporal osteotomy as a definitive treatment for recurrent dislocation of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 25: 103.
8. Hegab AF (2013). Treatment of chronic recurrent dislocation of the temporomandibular joint with injection of autologous blood alone, intermaxillary fixation alone, or both together: a prospective, randomised, controlled clinical trial. *Br J Oral Maxillofac Surg*.
9. Gay-Escoda C (1987). Eminectomy associated with redirectioning of the temporal muscle for treatment of recurrent TMJ dislocation. *J Craniomaxillofac Surg* 15: 355-358.
10. Fernandez-Sanroman J (1997). Surgical treatment of recurrent mandibular dislocation by augmentation of the articular eminence with cranial bone. *J Oral Maxillofac Surg* 55: 333-338; discussion 338-339.
11. Sahoo NK, Bhardwaj PK (2013). Radiographic assessment of changes in articular tubercle after Dautrey's procedure. *J Oral Maxillofac Surg* 71: 249-254.
12. Undt G, Kermer C and Rasse M (1997). Treatment of recurrent mandibular dislocation, Part II: Eminectomy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 26: 98-102.
13. Mooney V (2003). Prolotherapy at the fringe of medical care, or is it the frontier? *Spine J* 3: 253-254.
14. Ungor C, Atasoy KT, Taskesen F, Cezairli B, Dayisoğlu EH, Tosun E, Senel FC (2013). Short-term results of prolotherapy in the management of temporomandibular joint dislocation. *J Craniofac Surg* 24: 411-415.
15. Schultz LW (1947). Report of ten years' experience in treating hypermobility of the temporomandibular joints. *J Oral Surg (Chic)* 5: 202-207.
16. Hackett GS, Hemwall GA, Montgomery GA (1993). Ligament and tendon relaxation treated by prolotherapy 5th. Gustav E. Hemwall, Oak PARK.
17. Hakala RV, Ledermann KM (2010). The use of prolotherapy for temporomandibular joint dysfunction. *J Prolo*: 439-446.

18. Yun HS, Sun HS, Seon HJ, Han JY, Choi IS, Lee SG (2011). Prolotherapy-induced Cervical Spinal Cord Injury - A Case Report. *Ann Rehabil Med* 35: 570-573.
19. Hauser RA, Hauser MA, Blakemore KA (2007). Dextrose Prolotherapy and Pain of Chronic TMJ Dysfunction. *Practical Pain Management* 3: 49-55.
20. Refai H, Altahhan O, Elsharkawy R (2011). The efficacy of dextrose prolotherapy for temporomandibular joint hypermobility: a preliminary prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg* 69: 2962-2970.
21. Ogutcen-Toller M, Juniper RP (1994). The development of the human lateral pterygoid muscle and the temporomandibular joint and related structures: A three-dimensional approach. *Early Hum Dev*: 57.
22. Carlsson GE, Oberg T (1974). Remodelling of the temporomandibular joints. *Oral Sci Rev* 6: 53-86.
23. Vazquez Rueda F, Blanco Lopez F, Ayala Montoro J, Gutierrez Canto M, Valdivieso Garcia JL, Ocana Losa JM (1993). [Bone lengthening in children]. *Cir Pediatr* 6: 173-177.
24. Valenza V, Farina E, Carini F (1993). The prenatal morphology of the articular disk of the human temporomandibular joint. *Ital J Anat Embryol* 98: 221-230.
25. Fonseca R (2000). *Oral and Maxillofacial Surgery*. W.B. Saunders Company, United States of America.
26. Shimizu S, Kido MA, Kiyoshima T, Tanaka T (1996). Postnatal development of substance P-, calcitonin gene-related peptide- and neuropeptide Y-like immunoreactive nerve fibres in the synovial membrane of the rat temporomandibular joint. *Arch Oral Biol* 41: 749-759.
27. Dae-Seung K (2013). Principal direction of inertia for 3D trajectories from patient-specific TMJ movement. *Computers in Biology and Medicine*: 169-175.
28. DuBrul E (1980). *Sicher's oral anatomy*. 7th ed., St. Louis (MO).
29. Peterson LJ, Ellis E, Hupp JR, Tucker MR (2004). *Principles of Oral and Maxillofacial Surgery*. BC Decker Inc., Hamilton, London.
30. Piette E (1993). Anatomy of the human temporomandibular joint. An updated comprehensive review. *Acta Stomatol Belg* 90: 103-127.
31. Singh M, Detamore MS (2009). Biomechanical properties of the mandibular condylar cartilage and their relevance to the TMJ disc. *J Biomech* 42: 405-417.
32. Johansson AS, Isberg A (1991). The anterosuperior insertion of the temporomandibular joint capsule and condylar mobility in joints with and without internal derangement: a double-contrast arthrotomographic investigation. *J Oral Maxillofac Surg* 49: 1142-1148.
33. Bell WH, Jacobs JD, Quejada JG (1986). Simultaneous repositioning of the maxilla, mandible, and chin. Treatment planning and analysis of soft tissues. *Am J Orthod* 89: 28-50.
34. Langendoen J, Muller J, Jull GA (1997). Retrodiscal tissue of the temporomandibular joint: clinical anatomy and its role in diagnosis and treatment of arthropathies. *Man Ther* 2: 191-198.
35. Okeson JP (2003). *Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion*. Mosby-Year Book, Inc, St. Louis.
36. Juniper RP (1987). The pathogenesis and investigation of TMJ dysfunction. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 25: 105-112.

37. Norton NS (2007). Netter's Head and Neck Anatomy for Dentistry 2nd., Saunders, Philadelphia.
38. Kang H, Bao GJ, Qi SN (2006). Biomechanical responses of human temporomandibular joint disc under tension and compression. *Int J Oral Maxillofac Surg* 35: 817-821.
39. Okeson JP (1998). Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion. 4th C.V. Mosby Company, St. Louis.
40. Ward DM, Behrents RG, Goldberg JS (1990). Temporomandibular synovial fluid pressure response to altered mandibular positions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 98: 22-28.
41. Okeson JP (1989). Management of temporomandibular disorders and occlusion. 2nd., C.V. Mosby, St. Louis.
42. Prentiss HJ A preliminary report upon the temporomandibular articulation in the human type. *The Dental Cosmos*: 505-514.
43. Clark GT, Tsukiyama Y, Baba K, Simmons M (1997). The validity and utility of disease detection methods and of occlusal therapy for temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 83: 101-106.
44. Parker WS, Chole RA (1995). Tinnitus, vertigo, and temporomandibular disorders. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 107: 153-158.
45. Shore NA (1959). Occlusal equilibration and temporomandibular joint dysfunction. Jb Lippincot Co., Philadelphia.
46. Laskin DM (1969). Etiology of the pain-dysfunction syndrome. *J Am Dent Assoc* 79: 147-153.
47. Bell WE (1989). Orofacial pains. Year Book Medical Publishers, Chicago.
48. List T, Stenstrom B, Lundstrom I, Dworkin SF (1999). TMD in patients with primary Sjogren syndrome: a comparison with temporomandibular clinic cases and controls. *J Orofac Pain* 13: 21-28.
49. Goldstein BH (1999). Temporomandibular disorders: a review of current understanding. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 88: 379-385.
50. Gremillion HA (2002). Multidisciplinary diagnosis and management of orofacial pain. *Gen Dent* 50: 178-186; quiz 187-178.
51. Society HCCotIH (1988). Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalgia* 8: 1-96.
52. Okeson JP (2008). Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion. 6th. Mosby-Year Book, Inc, , St.Louis.
53. Yengin E (2000). Temporomandibular rahatsızlıklarda teşhis ve tedavi. 1., Dilek ofset / matbaacılık, İstanbul.
54. Mohl ND ZG, Carlsson GE, Rugh JD. (1988). A Textbook of Occlusion. . Quintessence Publishing Company Inc., Illinois.
55. Michelotti A, de Wijer A, Steenks M, Farella M (2005). Home-exercise regimes for the management of non-specific temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil* 32: 779-785.
56. Suvinen TI, Reade PC, Kemppainen P, Kononen M, Dworkin SF (2005). Review of aetiological concepts of temporomandibular pain disorders: towards a biopsychosocial model for integration of physical disorder factors with psychological and psychosocial illness impact factors. *Eur J Pain* 9: 613-633.

57. Nitzan DW (2001). The process of lubrication impairment and its involvement in temporomandibular joint disc displacement: a theoretical concept. *J Oral Maxillofac Surg* 59: 36-45.
58. Westesson PL, Bronstein SL, Liedberg J (1985). Internal derangement of the temporomandibular joint: morphologic description with correlation to joint function. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 59: 323-331.
59. Kaplan AS, Asseal LA (1991). Temporomandibular disorders – Diagnosis and treatments. 1st. WB Saunders Comp, Philadelphia.
60. Pogrel MA (1987). Articular eminectomy for recurrent dislocation. *Br J Oral Maxillofac Surg* 25: 237-243.
61. Sheppard IM and Sheppard SM (1977). Subluxation of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 44: 821-829.
62. Kummoona R (2010). Surgical managements of subluxation and dislocation of the temporomandibular joint: clinical and experimental studies. *J Craniofac Surg* 21: 1692-1697.
63. Poswillo DE (1974). Orofacial malformations. *Proc R Soc Med* 67: 343-349.
64. Undt G, Kermer C, Piehslinger E, Rasse M (1997). Treatment of recurrent mandibular dislocation, Part I: Leclerc blocking procedure. *Int J Oral Maxillofac Surg* 26: 92-97.
65. Vasconcelos BC, Porto GG, Lima FT (2009). Treatment of chronic mandibular dislocations using miniplates: follow-up of 8 cases and literature review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 38: 933-936.
66. Silver CM, Simon SD (1963). Operative treatment for recurrent dislocation of temporomandibular joint. *Wiederherstellungschir Traumatol* 7: 186-201.
67. Nitzan DW (2002). Temporomandibular joint "open lock" versus condylar dislocation: signs and symptoms, imaging, treatment, and pathogenesis. *J Oral Maxillofac Surg* 60: 506-511; discussion 512-503.
68. Rehrmann A, Kreidler J (1973). Late results after arthroereisis of the temporomandibular joint by autoplasic bone graft. *J Maxillofac Surg* 1: 99-103.
69. Blake JB (1918). Recurrent Dislocation of the Lower Jaw. *Ann Surg* 68: 141-145.
70. Monje-Gil F, Nitzan D, Gonzalez-Garcia R (2012). Temporomandibular joint arthrocentesis. Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 17: e575-581.
71. Lund JP (2001). Orofacial Pain: From Basic Science to Clinical Management. . Carol Stream, Quintessence Publishing Co, Inc.
72. Machon V, Abramowicz S, Paska J, Dolwick MF (2009). Autologous blood injection for the treatment of chronic recurrent temporomandibular joint dislocation. *J Oral Maxillofac Surg* 67: 114-119.
73. Oztan HY, Ulusal BG, Turegun M, Deveci M (2005). Titanium screw implantation to the articular eminence for the treatment of chronic recurrent dislocation of the temporomandibular joint. *Int J Oral Maxillofac Surg* 34: 921-923.
74. Halioua B (2005). Medicine in the days of the pharaohs. Belknap Press of Harvard University Press, Cambridge.
75. Boman K (1970). Surgical treatment of recurrent dislocation of the jaw. *Acta Chir Scand* 136: 191-195.

76. Myrhaug H (1951). A new method of operation for habitual dislocation of the mandible; review of former methods of treatment. *Acta Odontol Scand* 9: 247-260.
77. Cardoso AB, Vanconcelos B, Oliveira DM (2005). Comparative study of eminectomy and use of bone miniplate in articular eminence for treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation. *Rev Bras Otorrinolaringol* 71: 32.
78. Vasconcelos BC, Porto GG, Neto JP Vasconcelos CF (2009). Treatment of chronic mandibular dislocations by eminectomy: follow-up of 10 cases and literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 14: e593-596.
79. Vasconcelos BC, Porto GG (2009). Treatment of chronic mandibular dislocations: a comparison between eminectomy and miniplates. *J Oral Maxillofac Surg* 67: 2599-2604.
80. Helman J, Laufer D, Minkov B, Gutman D (1984). Eminectomy as surgical treatment for chronic mandibular dislocations. *Int J Oral Surg* 13: 486-489.
81. Gadre KS, Kaul D, Ramanojam S, Shah S (2010). Dautrey's procedure in treatment of recurrent dislocation of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 68: 2021-2024.
82. Mehra P, Wolford LM (2001). The Mitek mini anchor for TMJ disc repositioning: surgical technique and results. *Int J Oral Maxillofac Surg* 30: 497-503.
83. Kubota Y, Takatsuka S, Nakagawa K, Yamamoto E (2001). A model for temporomandibular joint disc repositioning surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 59: 1443-1451.
84. Mayer L (1933). Recurrent dislocation of the jaw. *J Bone Surg* 15: 22.
85. LeClerc G, Girard G (1943). Un nouveau procede de butee dans le traitement chirurgical de la luxation recidivante de la manchoire inferieure. *Mem Acad Chir* 69: 457.
86. Gosserez M, Dautrey J (1967). Osteoplastic bearing for treatment of temporomandibular luxation. *Int J Oral Surg* 4: 261.
87. Lawlor MG (1982). Recurrent dislocation of the mandible: treatment of ten cases by the Dautrey procedure. *Br J Oral Surg* 20: 14-21.
88. Boudreau RG, Tideman H (1976). Treatment of chronic mandibular dislocation. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 41: 169-173.
89. Revington PJ (1986). The Dautrey procedure--a case for reassessment. *Br J Oral Maxillofac Surg* 24: 217-220.
90. Costas Lopez A, Monje Gil F, Fernandez Sanroman J, Goizueta Adame C, Castro Ruiz PC (1996). Glenotemporal osteotomy as a definitive treatment for recurrent dislocation of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 24: 178-183.
91. Karabouta I (1990). Increasing the articular eminence by the use of blocks of porous coralline hydroxylapatite for treatment of recurrent TMJ dislocation. *J Craniomaxillofac Surg* 18: 107-113.
92. Kummoona R (2001). Surgical reconstruction of the temporomandibular joint for chronic subluxation and dislocation. *Int J Oral Maxillofac Surg* 30: 344-348.
93. Whear NM, Langdon JD, Macpherson DW (1991). Temporomandibular joint eminence augmentation by down-fracture and inter-positional cartilage graft. A new surgical technique. *Int J Oral Maxillofac Surg* 20: 357-359.
94. Bakardjiev A (2004). Treatment of chronic mandibular dislocations by bone plates: two case reports. *J Craniomaxillofac Surg* 32: 90-92; discussion 93.

95. Buckley MJ, Terry BC (1988). Use of bone plates to manage chronic mandibular dislocation: report of cases. *J Oral Maxillofac Surg* 46: 998-1003.
96. Cavalcanti JR, Vasconcelos BC, Porto GG, Carneiro SC, do Nascimento MM (2011). Treatment of chronic mandibular dislocations using a new miniplate. *Int J Oral Maxillofac Surg* 40: 1424-1427.
97. Puelacher WC, Waldhart E (1993). Miniplate eminoplasty: a new surgical treatment for TMJ-dislocation. *J Craniomaxillofac Surg* 21: 176-178.
98. Shibata T, Yamashita T, Nakajima N, Ueda M, Ishijima T, Shigezumi M, Arisue M (2002). Treatment of habitual temporomandibular joint dislocation with miniplate eminoplasty: a report of nine cases. *J Oral Rehabil* 29: 890-894.
99. Kuttenger JJ, Hardt N (2003). Long-term results following miniplate eminoplasty for the treatment of recurrent dislocation and habitual luxation of the temporomandibular joint. *Int J Oral Maxillofac Surg* 32: 474-479
100. Le M (1950). Sclerosing solution in the treatment of chronic subluxation of the temporomandibular joint. *J Oral Surg (Chic)* 8: 225-236.
101. Qiu WL, Ha Q, Hu QG (1989). Treatment of habitual dislocation of the temporomandibular joint with subsynovial injection of sclerosant through arthroscope. *Proc Chin Acad Med Sci Peking Union Med Coll* 4: 196-199.
102. Woo JS, Hwang SJ, Lee HM (2003). Recurrent plunging ranula treated with OK-432. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 260: 226-228.
103. Ogita S, Tsuto T, Deguchi E, Tokiwa K, Nagashima M, Iwai N (1991). OK-432 therapy for unresectable lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg* 26: 263-268; discussion 268-270.
104. Guarda-Nardini L, Palumbo B, Manfredini D, Ferronato G (2008). Surgical treatment of chronic temporomandibular joint dislocation: a case report. *Oral Maxillofac Surg* 12: 43-46.
105. Gules A, Bayar GR, Aydintug YS, Sencimen M, Erdogan E, Agaoglu R (2013). Histological evaluation of the changes in temporomandibular joint capsule and retrodiscal ligaments following autologous blood injection. *J Craniomaxillofac Surg* 41: 316-320.
106. Hasson O and Nahlieli O (2001). Autologous blood injection for treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 92: 390-393.
107. Pinto AS, Mc Veigh KP, Bainton R (2009). The use of autologous blood and adjunctive 'face lift' bandage in the management of recurrent TMJ dislocation. *Br J Oral Maxillofac Surg*: 323-324.
108. Roosendaal G, TeKoppele JM, Vianen ME, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW (1999). Blood-induced joint damage: a canine in vivo study. *Arthritis Rheum* 42: 1033-1039.
109. Gould JF (1978). Shortening of the temporalis tendon for hypermobility of the temporomandibular joint. *J Oral Surg* 36: 781-783.
110. Maw RM, Mc Keen TW (1973). Scarification of the temporalis tendon for treatment of chronic subluxation of temporomandibular joint. *J Oral Surg* 31: 5.
111. Dingman RO, Moorman WC (1951). Meniscectomy in the treatment of lesions of the temporomandibular joint. *J Oral Surg (Chic)* 9: 214-224.
112. Laskin DM (1973). Myotomy for management of recurrent and protracted mandibular dislocations *Trans Int Conf Oral Surg* 4: 264-268.

- 113.Eriksson L, Westesson PL (1985). Long-term evaluation of meniscectomy of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg* 43: 263-269.
- 114.Medvecky MJ, Ong BC, Rokito AS, Sherman OH (2001). Thermal capsular shrinkage: Basic science and clinical applications. *Arthroscopy* 17: 624-635.
- 115.Hayashi K, Thabit G, Bogdanske JJ, Mascio LN, Markel MD (1996). The effect of nonablative laser energy on the ultrastructure of joint capsular collagen. *Arthroscopy* 12: 474-481.
- 116.Hayashi K, Nieckarz JA, Thabit G, Bogdanske JJ, Cooley AJ, Markel MD (1997). Effect of nonablative laser energy on the joint capsule: an in vivo rabbit study using a holmium:YAG laser. *Lasers Surg Med* 20: 164-171.
- 117.Morris JH (1930). Chronic recurring temporomaxillary subluxation: surgical consideration of “snapping jaw” with report of successful operative result. *Surg Gynecol Obstet* 50: 483-490.
- 118.Dagenais S, Mayer J, Haldeman S, Borg-Stein J (2008). Evidence-informed management of chronic low back pain with prolotherapy. *Spine* J 8: 203-212.
- 119.Rabago D, Slattengren A, Zgierska A (2010). Prolotherapy in primary care practice. *Prim Care* 37: 65-80.
- 120.Reeves KD, Hassanein K (2000). Randomized, prospective, placebo-controlled double-blind study of dextrose prolotherapy for osteoarthritic thumb and finger (DIP, PIP, and trapeziometacarpal) joints: evidence of clinical efficacy. *J Altern Complement Med* 6: 311-320.
- 121.Rabago D, Patterson JJ, Mundt M, Kijowski R, Grettie J, Segal NA, Zgierska A (2013). Dextrose prolotherapy for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 11: 229-237.
- 122.Rabago D, Lee KS, Ryan M, Chourasia AO, Sesto ME, Zgierska A, Kijowski R, Grettie J, Wilson J, Miller D (2013). Hypertonic dextrose and morrhuate sodium injections (prolotherapy) for lateral epicondylitis (tennis elbow): results of a single-blind, pilot-level, randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 92: 587-596.
- 123.Distel LM, Best TM (2011). Prolotherapy: a clinical review of its role in treating chronic musculoskeletal pain. *PM R* 3: S78-81.
- 124.Rabago D, Zgierska A, Fortney L, Kijowski R, Mundt M, Ryan M, Grettie J, Patterson JJ (2012). Hypertonic dextrose injections (prolotherapy) for knee osteoarthritis: results of a single-arm uncontrolled study with 1-year follow-up. *J Altern Complement Med* 18: 408-414.
- 125.Jensen KT, Rabago DP, Best TM, Patterson JJ, Vanderby R, Jr. (2008). Early inflammatory response of knee ligaments to prolotherapy in a rat model. *J Orthop Res* 26: 816-823.
- 126.Scarpone M, Rabago DP, Zgierska A, Arbogast G, Snell E (2008). The efficacy of prolotherapy for lateral epicondylitis: a pilot study. *Clin J Sport Med* 18: 248-254.
- 127.Cusi M, Saunders J, Hungerford B, Wisbey-Roth T, Lucas P, Wilson S (2010). The use of prolotherapy in the sacroiliac joint. *Br J Sports Med* 44: 100-104.
- 128.Reeves KD, Hassanein KM (2003). Long-term effects of dextrose prolotherapy for anterior cruciate ligament laxity. *Altern Ther Health Med* 9: 58-62.
- 129.Banks AR (1991). A rationale for prolotherapy. *J Ortho Med* 13: 9.
- 130.DeChellis DM, Cortazzo MH (2011). Regenerative medicine in the field of pain medicine: Prolotherapy, platelet-rich plasma therapy, and stem cell therapy-

- Theory and evidence. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management* 15: 74-80.
131. Schultz LW (1937). A treatment of subluxation of the temporomandibular joint. *Journal of the American Medical Association*.
 132. Rabago D, Best TM, Beamsley M, Patterson J (2005). A systematic review of prolotherapy for chronic musculoskeletal pain. *Clin J Sport Med* 15: 376-380.
 133. Freeman JW, Empson YM, Ekwueme EC, Paynter DM, Brolinson PG (2011). Effect of prolotherapy on cellular proliferation and collagen deposition in MC3T3-E1 and patellar tendon fibroblast populations. *Transl Res* 158: 132-139.
 134. Rabago D, Best TM, Zgierska AE, Zeisig E, Ryan M, Crane D (2009). A systematic review of four injection therapies for lateral epicondylitis: prolotherapy, polidocanol, whole blood and platelet-rich plasma. *Br J Sports Med* 43: 471-481.
 135. Kim E, Lee JH (2013). Autologous Platelet-Rich Plasma Versus Dextrose Prolotherapy for the Treatment of Chronic Recalcitrant Plantar Fasciitis. *PM R*.
 136. Nair LS (2011). Prolotherapy for tissue repair. *Transl Res* 158: 129-131.
 137. Dagenais S, Haldeman S, Wooley JR (2005). Intraligamentous injection of sclerosing solutions (prolotherapy) for spinal pain: a critical review of the literature. *Spine J* 5: 310-328.
 138. Carayannopoulos A, Borg-Stein J, Sokolof J, Meleger A, Rosenberg D (2011). Prolotherapy versus corticosteroid injections for the treatment of lateral epicondylitis: a randomized controlled trial. *PM R* 3: 706-715.
 139. Jensen KT, Rabago DP, Best TM, Patterson JJ, Vanderby R, Jr. (2008). Response of knee ligaments to prolotherapy in a rat injury model. *Am J Sports Med* 36: 1347-1357.
 140. Hackett GS (1958). Ligament and tendon relaxation treated by prolotherapy. 3rd Springfield.
 141. Maxwell NJ, Ryan MB, Taunton JE, Gillies JH, Wong AD (2007). Sonographically guided intratendinous injection of hyperosmolar dextrose to treat chronic tendinosis of the Achilles tendon: a pilot study. *AJR Am J Roentgenol* 189: W215-220.
 142. Yelland MJ, Sweeting KR, Lyftogt JA, Ng SK, Scuffham PA, Evans KA (2011). Prolotherapy injections and eccentric loading exercises for painful Achilles tendinosis: a randomised trial. *Br J Sports Med* 45: 421-428.
 143. Ryan MB, Wong AD, Gillies JH, Wong J, Taunton JE (2009). Sonographically guided intratendinous injections of hyperosmolar dextrose/lidocaine: a pilot study for the treatment of chronic plantar fasciitis. *Br J Sports Med* 43: 303-306.
 144. Khan SA, Kumar A, Varshney MK, Trikha V, Yadav CS (2008). Dextrose prolotherapy for recalcitrant coccygodynia. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 16: 27-29.
 145. Miller MR, Mathews RS, Reeves KD (2006). Treatment of painful advanced internal lumbar disc derangement with intradiscal injection of hypertonic dextrose. *Pain Physician* 9: 115-121.
 146. Kabak M, Gültiken ME, Onuk B. (2007). Yeni Zelanda tavşanında (*Oryctolagus cuniculus* L.) articulatio temporomandibularis ve çiğneme kaslarının anatomisi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.*: 149-154.

- 147.Savalle WP, Weijs WA, James J, Everts V (1990). Elastic and collagenous fibers in the temporomandibular joint capsule of the rabbit and their functional relevance. *Anat Rec* 227: 159-166.
- 148.Shorey CW, Campbell JH (2000). Dislocation of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 89: 662-668.
- 149.Caminiti MF, Weinberg S (1998). Chronic mandibular dislocation: the role of non-surgical and surgical treatment. *J Can Dent Assoc* 64: 484-491.
- 150.Gottlieb O (1952). Long-standing dislocation of the jaw. *J Oral Surg (Chic)* 10: 25-32.
- 151.Sato J, Segami N, Nishimura M, Suzuki T, Kaneyama K, Fujimura K (2003). Clinical evaluation of arthroscopic eminoplasty for habitual dislocation of the temporomandibular joint: comparative study with conventional open eminectomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 95: 390-395.
- 152.Hale RH (1972). Treatment of recurrent dislocation of the mandible: review of literature and report of cases. *J Oral Surg* 30: 527-530.
- 153.Lovely FW, Copeland RA (1981). Reduction eminoplasty for chronic recurrent luxation of the temporomandibular joint. *J Can Dent Assoc* 47: 179-184.
- 154.Luz JG, Oliveira NG (1994). Incidence of temporomandibular joint disorders in patients seen at a hospital emergency room. *J Oral Rehabil* 21: 349-351.
- 155.Bauerle JE, Archer WH (1951). Incidence of subluxation of the temporomandibular joint. *J Am Dent Assoc* 43: 434-439.
- 156.Sanders B, Newman R (1975). Surgical treatment for recurrent dislocation or chronic subluxation of the temporomandibular joint. *Int J Oral Surg* 4: 179-183.
- 157.Avidan A (2002). Dislocation of the temporomandibular joint due to forceful yawning during induction with propofol. *J Clin Anesth* 14: 159-160.
- 158.Sosis M, Lazar S (1987). Jaw dislocation during general anaesthesia. *Can J Anaesth* 34: 407-408.
- 159.Kim SK, Kim K (1983). Subluxation of the temporomandibular joint. Unusual complications of transoral bronchofiberscopy. *Chest* 83: 288-289.
- 160.Kai S, Kai H, Nakayama E, Tabata O, Tashiro H, Miyajima T, Sasaguri M (1992). Clinical symptoms of open lock position of the condyle. Relation to anterior dislocation of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 74: 143-148.
- 161.Leopard PJ (1987). Surgery of the non-ankylosed temporomandibular joint. *Br J Oral Maxillofac Surg* 25: 138-148.
- 162.Torres DE, McCain JP (2012). Arthroscopic electrothermal capsulorrhaphy for the treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation. *Int J Oral Maxillofac Surg* 41: 681-689.
- 163.O'Hara VS (1958). Extrapyramidal reactions in patients receiving prochlorperazine. *N Engl J Med* 259: 826-828.
- 164.Marcus S, Feldman DH, Sperling HH (1960). Trismus due to perphenazine (trilafon) and procloperazine (compazine). *Calif Med* 92: 226-228.
- 165.Lynch B, Jr., Hoover DE (1961). Extrapyramidal syndrome due to compazine therapy. Review of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 14: 1142-1143.
- 166.Shapiro RD, Doner JM, Reichman L (1965). Pseudotetanus after the Administration of Prochlorperazine: Report of Case. *J Oral Surg* 23: 544-545.
- 167.O'Connor M, Rooney MD, Nienaber CP (1992). Neuroleptic-induced dislocation of the jaw. *Br J Psychiatry* 161: 281-282.

168. Fridrich KL, Fridrich HH, Kempf KK, Moline DO (1990). Dental implications in Ehlers-Danlos syndrome. A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 69: 431-435.
169. Goodman RM, Allison ML (1969). Chronic temporomandibular joint subluxation in Ehlers-Danlos syndrome: report of case. *J Oral Surg* 27: 659-661.
170. Tasanen A, Lamberg MA (1978). Closed condylotomy in the treatment of recurrent dislocation of the mandibular condyle. *Int J Oral Surg* 7: 1-6.
171. Sindet-Pedersen S (1988). Intraoral myotomy of the lateral pterygoid muscle for treatment of recurrent dislocation of the mandibular condyle. *J Oral Maxillofac Surg* 46: 445-449.
172. Baldrige OL, Henny FA (1957). Condylectomy for the persistently painful temporomandibular joint. *J Oral Surg (Chic)* 15: 24-31.
173. Wijmenga JP, Boering G, Blankestijn J (1986). Protracted dislocation of the temporomandibular joint. *Int J Oral Maxillofac Surg* 15: 380-388.
174. Chausse JM, Richter M, Bettex A (1987). Deliberate, fixed extra-articular obstruction. Treatment of choice for subluxation and true recurrent dislocation of the temporomandibular joint. *J Craniomaxillofac Surg* 15: 137-140.
175. Iizuka T, Hidaka Y, Murakami K, Nishida M (1988). Chronic recurrent anterior luxation of the mandible. A review of 12 patients treated by the LeClerc procedure. *Int J Oral Maxillofac Surg* 17: 170-172.
176. Loh FC, Yeo JF (1989). Subsequent treatment of chronic recurrent dislocation of the mandible after eminectomies. *Int J Oral Maxillofac Surg* 18: 352-353.
177. Srivastava D, Rajadnya M, Chaudhary MK and Srivastava JL (1994). The Dautrey procedure in recurrent dislocation: a review of 12 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 23: 229-231.
178. Smith WP (1991). Recurrent dislocation of the temporomandibular joint. A new combined augmentation procedure. *Int J Oral Maxillofac Surg* 20: 98-99.
179. Hammersley N (1986). Chronic bilateral dislocation of the temporomandibular joint. *Br J Oral Maxillofac Surg* 24: 367-375.
180. Sharma R (2011). Pterygoid disjunction for internal derangement of temporomandibular joint. *J Maxillofac Oral Surg* 10: 142-147.
181. Courtemanche AD, Son-Hing QR (1979). Eminectomy for chronic recurring subluxation of the temporomandibular joint. *Ann Plast Surg* 3: 22-25.
182. Goode RL, Linehan JW, Shorago G (1973). Recurrent mandibular dislocation. Relieved by removal of articular eminence. *Arch Otolaryngol* 98: 97-99.
183. Baumstark RJ, Harrington WS, Markowitz NR (1977). A simple method of eminoplasty for correction of recurrent dislocation of the mandible. *J Oral Surg* 35: 75-76.
184. Cherry CQ, Frew AL, Jr. (1977). Bilateral reductions of articular eminence for chronic dislocation: review of eight cases. *J Oral Surg* 35: 598-600.
185. Van der Kwast WA (1978). Surgical management of habitual luxation of the mandible. *Int J Oral Surg* 7: 329-332.
186. Hall MB, Brown RW, Sclar AG (1984). Anatomy of the TMJ articular eminence before and after surgical reduction. *J Craniomandibular Pract* 2: 135-140.
187. Hayashi K, Thabit G, Massa KL, Bogdanske JJ, Cooley AJ, Orwin JF, Markel MD (1997). The effect of thermal heating on the length and histologic properties of the glenohumeral joint capsule. *Am J Sports Med* 25: 107-112.

- 188.Schulz S (1973). Evaluation of periarticular autotransfusion for therapy of recurrent dislocations of the temporomandibular joint. *Dtsch Stomatol* 23: 94-98.
- 189.Jacobi-Hermanns E, Wagner G, Tetsch P (1981). Investigations on recurrent condyle dislocation in patients with temporomandibular joint dysfunction: a therapeutical concept. *Int J Oral Surg* 10: 318-323.
- 190.Kato T, Shimoyama T, Nasu D, Kaneko T, Horie N, Kudo I (2007). Autologous blood injection into the articular cavity for the treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation: a case report. *J Oral Sci* 49: 237-239.
- 191.Daif ET (2010). Autologous blood injection as a new treatment modality for chronic recurrent temporomandibular joint dislocation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 109: 31-36.
- 192.Ongley MJ, Klein RG, Dorman TA, Eek BC, Hubert LJ (1987). A new approach to the treatment of chronic low back pain. *Lancet* 2: 143-146.
- 193.Klein RG, Eek BC, DeLong WB, Mooney V (1993). A randomized double-blind trial of dextrose-glycerine-phenol injections for chronic, low back pain. *J Spinal Disord* 6: 23-33.
- 194.Clarkson MR, Murphy M, Gupta S, Lambe T, Mackenzie HS, Godson C, Martin F, Brady HR (2002). High glucose-altered gene expression in mesangial cells. Actin-regulatory protein gene expression is triggered by oxidative stress and cytoskeletal disassembly. *J Biol Chem* 277: 9707-9712.
- 195.Lam S, van der Geest RN, Verhagen NA, van Nieuwenhoven FA, Blom IE, Aten J, Goldschmeding R, Daha MR, van Kooten C (2003). Connective tissue growth factor and igf-I are produced by human renal fibroblasts and cooperate in the induction of collagen production by high glucose. *Diabetes* 52: 2975-2983.
- 196.Kim WM, Lee HG, Jeong CW, Kim CM, Yoon MH (2010). A randomized controlled trial of intra-articular prolotherapy versus steroid injection for sacroiliac joint pain. *J Altern Complement Med* 16: 1285-1290.
- 197.Oh S, Ettema AM, Zhao C, Zobitz ME, Wold LE, An KN, Amadio PC (2008). Dextrose-induced subsynovial connective tissue fibrosis in the rabbit carpal tunnel: A potential model to study carpal tunnel syndrome? *Hand (N Y)* 3: 34-40.
- 198.Martins CA, Bertuzzi RT, Tisot RA, Michelin AF, do Prado JM, Stroher A, Burigo M (2012). Dextrose prolotherapy and corticosteroid injection into rat Achilles tendon. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 20: 1895-1900.
- 199.Herring SW (2003). TMJ anatomy and animal models. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 3: 391-394; discussion 406-397.
- 200.Sun Z, Liu ZJ, Herring SW (2002). Movement of temporomandibular joint tissues during mastication and passive manipulation in miniature pigs. *Arch Oral Biol* 47: 293-305.
- 201.Liu ZJ, Herring SW (2000). Masticatory strains on osseous and ligamentous components of the temporomandibular joint in miniature pigs. *J Orofac Pain* 14: 265-278.
- 202.Almarza AJ, Hagandora CK, Henderson SE (2011). Animal models of temporomandibular joint disorders: implications for tissue engineering approaches. *Ann Biomed Eng* 39: 2479-2490.
- 203.El-Hakim IE, Abdel-Hamid IS, Bader A (2005). Tempromandibular joint (TMJ) response to intra-articular dexamethasone injection following mechanical arthropathy: a histological study in rats. *Int J Oral Maxillofac Surg* 34: 305-310.

- 204.Xinmin Y, Jian H (2005). Treatment of temporomandibular joint osteoarthritis with viscosupplementation and arthrocentesis on rabbit model. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 100: e35-38.
- 205.Hakala RV (2005). Prolotherapy (proliferation therapy) in the treatment of TMD. *Cranio* 23: 283-288.
- 206.Cledes G, Felizardo R, Foucart JM, Carpentier P (2006). Validation of a chemical osteoarthritis model in rabbit temporomandibular joint: a compliment to biomechanical models. *Int J Oral Maxillofac Surg* 35: 1026-1033.
- 207.Park JB, Kong CG, Suhl KH, Chang ED, Riew KD (2009). The increased expression of matrix metalloproteinases associated with elastin degradation and fibrosis of the ligamentum flavum in patients with lumbar spinal stenosis. *Clin Orthop Surg* 1: 81-89.

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



KARADENİZ
TECHNICAL UNIVERSITY
ANIMAL CARE AND ETHICS
COMMITTEE

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

Çalışmasının Adı : “Proloterapinin Temporomandibular Eklemden Meydana Getirdiği Değişikliklerin Deneyisel Hayvan Modelinde Değerlendirilmesi”
Çalışmacılar : Doç.Dr.Figen ÇİZMECİ ŞENEL, Arş.Gör.Dt.Fatih TAŞKESEN, Arş.Gör.Dr. Dt.Cem ÜNGÖR, Arş.Gör.Dr.Dt.Nuray YILMAZ ALTINTAŞ, Prof.Dr.Mustafa Cihat AVUNDUK, Y.Doç.Dr.Hacı Hasan ESEN
Anabilim Dalı : Ağız-Diş-Çene Cerrahisi ABD.

Etik Kurul Dosya No 2012/43	Etik Kurul Toplantı Tarihi 15.01.2013	Etik Kurul Toplantı No 2013/01	Etik Kurul Karar No 2
---	---	--	-------------------------------------

Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu, Tıp Fakültesi Dekanlığı Toplantı Salonu’nda Prof.Dr.Yavuz ÖZORAN’ın başkanlığında; “Proloterapinin Temporomandibular Eklemden Meydana Getirdiği Değişikliklerin Deneyisel Hayvan Modelinde Değerlendirilmesi” başlığını taşıyan tez çalışmasının, Karadeniz Teknik Üniversitesi’nde yürütülmesinin mümkün olduğuna; çalışmacıların bu çalışmayı yürütülebilecek kalifikasyonda olduklarına; araştırmanın dosyada belirtilen haliyle tıbbi etik açıdan uygun olduğuna; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir. (15.01.2013)

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

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı : Fatih TAŞKESEN

Doğum tarihi ve yeri :1983/ ERZİNCAN

Telefon : 532 3305456

E-posta : taskesenfatih@gmail.com, taskesenfatih@icloud.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece Yılı	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet
Lisans /Yüksek Lisans	Marmara Üni. Diş Hek. Fak.	2006

AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre
Yedek Subay Diş Hekimi	59. Topçu Eğt. Tugayı Reviri Erzincan	2006-2007
Araştırma Gör.	KTÜ Diş Hek. Fak.	2008-2014

YABANCI DİL

İngilizce: KPDS-2011: **88.75**

UZMANLIK ALANI

Oral Cerrahi, Temporomandibular Eklem Hastalıkları Tanı ve Tedavisi

ÖDÜLLER

7. Uluslararası Ağız, Çene ve Yüz Cerrahisi Birliği Derneği (AÇBİD) Kongresi Asistan Bilgi Yarışması **Birinciliği** ACBİD-2013

YAYINLAR

SCI EXPANDED KAPSAMINDAKİ DERGİLERDE YAYINLANAN MAKALELER:

1. Senel FC, Dayısoylu EH, Ersoz S, Altıntaş NY, Tosun E, Ungor C, **Taskesen F**. The relative frequency of odontogenic tumors in the Black Sea region of Turkey: an analysis of 86 cases Turk J Med Sci 2012; 42 (Sup.2): 1463-1470
2. Candirli C, Esen A, **Taskesen F**, Celik S, Cakir B. Evaluation of discectomy and dermis-fat grafting on the contralateral side. J Craniofac Surg. 2012 Nov;23(6):1654-7. doi: 10.1097/SCS.0b013e318260ef99.
3. Ungor C, Atasoy KT, **Taskesen F**, Cezairli B, Dayısoylu EH, Tosun E, Senel FC. Short-term results of prolotherapy in the management of temporomandibular joint dislocation. J Craniofac Surg. 2013 Mar;24(2):411-5. doi: 10.1097/SCS.0b013e31827ff14f.
4. Silay E, Candirli C, **Taskesen F**, Coskuner I, Ceyhanli KT, Yildiz H. Could conscious sedation with midazolam for dental procedures be an alternative to general anesthesia? Niger J Clin Pract. 2013 Apr-Jun;16(2):211-5. doi: 10.4103/1119-3077.110160.
5. Dayısoylu EH, Şenel FC, Üngör C, Tosun E, Çankaya M, Ersöz S, **Taskesen F**. The effects of adjunctive parathyroid hormone injection on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an animal study. Int J Oral Maxillofac Surg. 2013 Nov;42(11):1475-80. doi: 10.1016/j.ijom.2013.05.001. Epub 2013 Jun 6.
6. Dayısoylu EH, Üngör C, Tosun E, Ersöz S, Duman MK, **Taskesen F**, Şenel FC. Does an alkaline environment prevent the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? An experimental study in rats
7. Dayısoylu EH, Pampu AA, Mungan S, **Taskesen F**. Intra-mandibular canalicular adenoma: report of a rare case. J Pak Med Assoc. 2012 Nov;62(11):1239-41.
8. Altıntaş NY, Senel FC, Kayıpmaz S, **Taskesen F**, Pampu AA. Comparative radiologic analyses of newly formed bone after maxillary sinus augmentation with and without bone grafting. J Oral Maxillofac Surg. 2013 Sep;71(9):1520-30. doi: 10.1016/j.joms.2013.04.036. Epub 2013 Jul 15.

SCI EXPANDED KAPSAMI DIŞINDAKİ DERGİLERDE YAYINLANAN MAKALELERİN KÜNYESİ

1. Candirli C, Esen A, **Taskesen F**, Celik S, Cakir B. Clinicoradiological evaluation of dermis-fat grafts after temporomandibular joint disectomy: A retrospective studyNatl J Maxillofac Surg. 2012 Jan;3(1):42-6. doi: 10.4103/0975-5950.102152.
2. Çandırılı C, Korkmaz YT, Yuce S, Dayısoylu EH, **Taskesen F**. The Effect of Chronic Temporomandibular Joint Dislocation: Frequency on the Success of Autologous Blood Injection Journal of Maxillofacial and Oral Surgery September 2012.

ULUSAL BİLİMSEL DERGİLERDE YAYINLANAN MAKALELERİN KÜNYESİ

- 1.Candırılı C, Dayısoylu EH, Coskun U, **Taskesen F**, Kılıks D. Prevalence and characteristics of supernumerary teeth in east-northern Turkish population, Cumhuriyet Dental J. October 2012.
2. Candırılı C, **Taskesen F**, Dayısoylu EH. Surgical management of temporomandibular joint ankylosis: initial experiences. Cumhuriyet Dental J. January 2014
3. **Taşkesen F**, Üngör C, Dayısoylu E.H, Senel FC, Trismus due to Bilateral Coronoid Hyperplasia in an Adolescent: A Case Report. Atatürk Üni. Diş Hek. Fak. Derg.(Kabul edildi)
4. Üngör C, Coşkun Ü, **Taşkesen F**, Cezairli B, Submandibular Dev Sialolitinin Endoskopi Yardımı ile Diagnozu ve Tedavisi. Atatürk Üni. Diş Hek. Fak. .(Kabul edildi)

