



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**TAVŞANLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL OSTEOARTRİT MODELİNDE TEK
DALGA BOYLU GELENEKSEL VE ÇİFT DALGA BOYLU YENİ NESİL DÜŞÜK
ENERJİLİ LAZER UYGULAMALARININ HİSTOPATOLOJİK OLARAK
DEĞERLEDİRİLMESİ**

Hazırlayan

Dt. Gizemnur KAYMAZ KARADAYI

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nihat AKBULUT

TOKAT-2023



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**TAVŞANLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL OSTEOARTRİT MODELİNDE TEK
DALGA BOYLU GELENEKSEL VE ÇİFT DALGA BOYLU YENİ NESİL DÜŞÜK
ENERJİLİ LAZER UYGULAMALARININ HİSTOPATOLOJİK OLARAK
DEĞERLEDİRİLMESİ**

Hazırlayan

Dt. Gizemnur KAYMAZ KARADAYI

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nihat AKBULUT

TOKAT – 2023

T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

ADI SOYADI : Gizemnur KAYMAZ KARADAYI
TEZ SAVUNMA TARİHİ : 20.10.2023
TEZ KONUSU : Tavşanlarda Oluşturulan Deneysel Osteoartrit
Modelinde Tek Dalga Boylu Geleneksel ve Çift Dalga Boylu Yeni Nesil Düşük Enerjili Lazer
Uygulamalarının Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi

Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı Soyadı) İmzası

Başkan: Doç. Dr. Nihat AKBULUT

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Esengül ŞEN

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Sefa ÇOLAK

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Tolgahan KARA

Bu tez, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yönetim Kurulunun
..... tarih ve sayılı oturumunda belirlenen jüri tarafından kabul edilmiştir.

Dekan V. Prof. Dr. Ataç ÇELİK

ETİK SÖZLEŞME

T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI 'NA

Bu belge ile, bu tezdeki bütün bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak toplanıp sunulduğunu, bu kural ve ilkelerin gereği olarak, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yaptığımı ve kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

(20.10.2023)

Gizemnur KAYMAZ KARADAYI

İmzası

.....

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesi aşamasından yazım aşamasına kadar her konuda destek olan, kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösteren değerli hocam *Doç. Dr. Nihat AKBULUT'a*

Akademik, cerrahi ve manevi anlamda desteğini hep hissettiğim değerli hocam *Doç. Dr. Ahmet ALTAN'a*

Cerrahi eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım, *Dr. Öğr. Üyesi Esengül ŞEN, Dr. Öğr. Üyesi Tolgahan KARA, Dr. Öğr. Üyesi Sefa ÇOLAK'a*

Tez çalışmamın histopatolojik inceleme ve değerlendirme aşamasında verdikleri destek ve değerli görüşleri için kıymetli hocam *Dr. Faik Alev DERESoy'a*

Tez çalışmamın her aşamasında desteğini esirgemeyen *Dt. Bilal Bahar'a*

Hayatımın her alanında yanımda olan, bıkmadan usanmadan beni dinleyen, desteklerini ve sevgilerini esirgemeyen canım arkadaşlarım *Dt. Büşra Koç ve Gizem Nur Şakar'a*

Her zaman yanımda olacağını bildiğim, en büyük destekçim, yol arkadaşım, yolumu güzelleştiren sevgili eşim *Tâlha Karadayı'ya*

En yakın arkadaşım, sırdaşım, *canım kardeşim Ramazan Yiğit Kaymaz'a*

Son olarak bugüne dek hayatımın her aşamasında yanımda olan, maddi manevi desteklerini esirgemeyen, bana inanan ve güvenen *sevgili annem Keziban Kaymaz ve sevgili babam Abdurrezak Kaymaz'a*

En içten duygularımla teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

TAVŞANLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL OSTEOARTRİT MODELİNDE TEK DALGA BOYLU GELENEKSEL VE ÇİFT DALGA BOYLU YENİ NESİL DÜŞÜK ENERJİLİ LAZER UYGULAMALARININ HİSTOPATOLOJİK OLARAK DEĞERLEDİRİLMESİ

Karadayı Kaymaz, Gizemnür
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nihat AKBULUT
2023, xii +79 sayfa

Temporomandibular bozukluklar (TMB), temporomandibular eklemleri (TME'ler), çiğneme kaslarını ve çevre dokuları etkileyen farklı kas-iskelet sistemi ve nöromüsküler bozuklukları ifade eder. TMB'lerin etiyolojisi multifaktöriyeldir. Literatürde, travma, psikososyal faktörler, sistemik faktörler (romatolojik, endokrin, nörolojik, miyopatiler, fibromiyalji, uykusuzluk, irritabl bağırsak sendromu gibi komorbid hastalıklar), lokal faktörler (sertlik, ağrı, kramp gibi spesifik olmayan orofasiyal semptomlar) ve genetik faktörler dahil olmak üzere TMB'lerin gelişmesine yol açabilecek birkaç farklı faktör listelenmiştir.

Düşük doz lazer tedavisi (low level laser therapy, LLLT) literatürde terapötik lazer tedavisi, lazer biyostimülasyonu veya düşük düzeyli lazer terapisi gibi farklı isimlerle geçmektedir. TMB'ler için LLLT kullanımı, uygulama kolaylığı, analjezik, antiinflamatuvar ve rejeneratif etkileri nedeniyle faydalıdır.

Bu çalışmada tavşanlar üzerinde deneysel osteoartrit oluşturularak tek dalga boylu geleneksel ve çift dalga boylu yeni nesil düşük enerjili lazer uygulamalarının histopatolojik etkileri araştırılmıştır.

Sonuç olarak, geleneksel ve yeni nesil lazer uygulamalarının hücre düzeyinde rejenerasyon kapasitesini artırdığı görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark

bulunamamıştır ($p<0.05$). Osteoartrit tedavisinde daha etkili lazer tedavi protokollerinin belirlenebilmesi açısından daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: temporomandibular bozukluklar, osteoartrit, lazer, tavşan



ABSTRACT

HISTOPATHOLOGIC EVALUATION OF SINGLE WAVELENGTH CONVENTIONAL AND DUAL WAVELENGTH NEW GENERATION LOW ENERGY LASER APPLICATIONS IN AN EXPERIMENTAL OSTEOARTHRITIS MODEL IN RABBITS

Karadayı Kaymaz, Gizemnür
Department of Oral, Dental and Maxillofacial Surgery
Thesis Advisor: Assoc. Prof. Dr. Nihat AKBULUT
2023, xii + 79 pages

Temporomandibular disorders (TMD) refer to different musculoskeletal and neuromuscular disorders affecting the temporomandibular joints (TMJs), masticatory muscles and surrounding tissues. The etiology of TMDs is multifactorial. The literature lists several different factors that can lead to the development of TMDs, including trauma, psychosocial factors, systemic factors (rheumatologic, endocrine, neurologic, myopathies, fibromyalgia, comorbid diseases such as insomnia, irritable bowel syndrome), local factors (non-specific orofacial symptoms such as stiffness, pain, cramping) and genetic factors.

Low level laser therapy (LLLT) is referred to in the literature as therapeutic laser therapy, laser biostimulation or low level laser therapy. The use of LLLT for TMDs is beneficial due to its ease of application, analgesic, anti-inflammatory and regenerative effects.

In this study, experimental osteoarthritis was induced in rabbits and the histopathologic effects of single wavelength conventional and dual wavelength new generation low energy laser applications were investigated.

As a result, traditional and new generation laser applications increased the regeneration capacity at the cellular level, but no statistically significant difference was found ($p < 0.05$). Further research is needed to determine more effective laser treatment protocols in the treatment of osteoarthritis.

Keywords: temporomandibular disorders, osteoarthritis, laser, rabbit

İÇİNDEKİLER

ETİK SÖZLEŞME.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TEMPOROMANDİBULAR EKLEM ANATOMİSİ.....	2
2.1.1. Kemik Yapılar.....	2
2.1.2. Eklem Kapsülü.....	4
Temporomandibular eklem kemik yapıları innervasyonu ve vaskülarizasyonu çok iyi olan, fonksiyonel yük altında rejenerasyon ve yeniden şekillenme özelliğine sahip, ince fibröz bağ dokusundan oluşan kapsül ile kaplıdır.	4
2.1.3. Sinovial Membran ve Sinovial Sıvı.....	4
2.1.4. Artiküler Disk.....	5
2.1.5. Retrodiskal Dokular.....	6
2.1.6. Temporomandibular Eklem Ligamanları.....	7
2.1.7. Çiğneme Kasları.....	10
2.1.8. Temporomandibular Eklem Innervasyonu ve Vaskülarizasyonu.....	14
2.1.9. Artiküler Yüzeylerin Histolojisi.....	15
2.2. Tavşan Temporomandibular Eklem Anatomisi.....	15
2.3. Temporomandibular Eklem Düzensizlikleri (TMD).....	16
2.3.2. Temporomandibular Eklem Düzensizliklerinin Sınıflaması.....	17
2.4. Osteoartrit.....	19
2.4.1. Osteoartritin Etiyolojisi.....	21
2.4.2. Osteoartritin Patogenezi.....	21
2.4.3. Osteoartritin Klinik Özellikleri.....	24
2.4.4. Temporomandibular Eklemde Osteoartrit Tutulumu.....	24
2.4.5. Osteoartrit Tedavisi.....	25
2.5. Deneysel Osteoartrit Mekanizması.....	26
2.6. Lazer.....	27
2.6.1. Lazerin Tanımı ve Tarihçesi.....	27
2.6.2. Lazer Işığının Eldesi.....	27
2.6.3. Lazer Sınıflandırması.....	29
2.6.4. Diş Hekimliği'nde Kullanılan Lazerler.....	30
2.7. Düşük Doz Lazer Tedavisi (DDLT).....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Deney Hayvanlarının Hazırlanması.....	34
3.3. Deneye Hazırlık.....	35
3.4. Sodyum Mono İyodoasetatın Hazırlanışı ve Enjeksiyonu.....	36
3.5. Lazer Biyostimülasyon Tedavi Protokolü.....	40
3.6. Sakrifikasyon.....	44
3.7. Örneklerin Hazırlanması.....	44
3.8. Histopatolojik Değerlendirme.....	45
3.9. İstatistiksel Analiz.....	47

4.BULGULAR.....	48
5.TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ	66
KAYNAKLAR	68



TABLÖLAR LİSTESİ

TABLO 3. 1 PİNEDA SEMİKANTİTATİF SKORLAMA SİSTEMİ	47
TABLO 4. 2 BULGULAR TABLOSU	56



ŞEKİLLER LİSTESİ

ŞEKİL 2 .1:TME'NİN KEMİK YAPILARI (MF:MANDİBULAR FOSSA, AE:ARTİKÜLER EMİNENS) (NAKAZAWA,2001.).....	3
ŞEKİL 2. 2 :ARTİKÜLER DİSK (MP:MEDİAL KUTUP, LP:LATERAL KUTUP) (OKESON JEFFREY P, 2019).....	6
ŞEKİL 2. 3 : TME DİSKİ VE RETRODİSKAL YAPILAR	7
ŞEKİL 2.4: TME LİGAMENT YAPISI.....	10
ŞEKİL 2. 5:TME KAS YAPISI	14
 ŞEKİL 3. 1:ÇALIŞMADA KULLANILAN TAVŞANLARIN BARINDIRILMASI VE TAVŞANLAR	34
ŞEKİL 3. 2.TAVŞANLARIN SOL TME’LERİNİN TRAŞ EDİLMESİ VE ANTİSEPSİSİ.....	36
ŞEKİL 3. 3:SODYUM İODOASETAT	36
ŞEKİL 3. 4:HASSAS TERAZİ İLE DOZ AYARLAMASI	37
ŞEKİL 3. 5:İNSİZYON HATTI	38
ŞEKİL 3. 6:YUMUŞAK DOKU DİSEKSİYONU	38
ŞEKİL 3. 7:EKLEM İÇİ ENJEKSİYON.....	39
ŞEKİL 3. 8:YARANIN PRİMER OLARAK KAPATILMASI	39
ŞEKİL 3.9:ÇALIŞMA GRUBU 1’E UYGULANAN LAZER CİHAZI GRR 2000®, ANKARA,TÜRKİYE	41
ŞEKİL 3.10:ÇALIŞMA GRUBU 1 SOL EKLEM İÇİN LAZER UYGULAMASI	41
ŞEKİL 3 11:ÇALIŞMA GRUBU 1 SOL EKLEM İÇİN LAZER UYGULAMASI.....	42
ŞEKİL 3 12:ÇALIŞMA GRUBU 2’YE UYGULANAN LAZER CİHAZI EPIC™X DENTAL DİYOT LAZER®	43
ŞEKİL 3 13:ÇALIŞMA GRUBU 2 SOL EKLEM İÇİN LAZER UYGULAMASI.....	43
ŞEKİL 3 .14:ALINAN TAVŞAN TME ÖRNEKLERİ.....	44
ŞEKİL 3 .15:ALINAN KESİT ÖRNEKLERİ.....	46

FIGÜRLER LİSTESİ

- FIGÜR 4. 1:NORMAL EKLEM KESİTİ.HEMATOKSİLEN+EÖZİN RUTİN BOYAMA, X4 BÜYÜTME.
BU KESİTLERDE DEFEKT DOLUM YÜZDESİ, HÜCRESEL POPÜLASYON VE OSTEOKONDRAL BİLEŞKE DURUMU DEĞERLENDİRİLMİŞTİR. 48
- FIGÜR 4. 2:NORMAL EKLEM KESİTİ-GOMORİ TRİCHOME COLLAGEN GREEN BOYASI.FİGÜR 1 İLE AYNI BÖLGE. KIKIRDAK ALANLAR YEŞİL, KEMİK ALANLAR KIRMIZI, NÜKLEUSLAR SİYAH RENKLİ BOYANMIŞTIR. BU KESİTLERDE KIKIRDAK ONARIM ALANLARINDAKİ YEŞİL BOYANMA YOĞUNLUĞU DEĞERLENDİRİLDİ. 49
- FIGÜR 4. 3:NORMAL EKLEM KESİTİ HİSTOLOJİK ALANLAR. MAVİ, YEŞİL VE SARI RENKLİ ÇİZGİLER, EKLEM KIKIRDAK KATMANLARINI (ZONLARINI) GÖSTERMEKTEDİR. MAVİ: ÜST KATMAN, YEŞİL: ORTA KATMAN, SARI: DERİN KATMAN. KIRMIZI HAT: OSTEOKONDRAL BİLEŞKE HATTI. TURUNCU HAT VE ÇİZGİ: KALSİFİYE KATMAN, MOR ÇİZGİ: SUBKONDRAL KEMİK ALANLARI. 49
- FIGÜR 4. 4:KONTROL GRUBUNA AİT PREPARAT.DEFEKT DOLUMU TAM, ANCAK HÜCRESEL OLARAK YÜZEYDE VE İŞARETLERİN SOLUNDA FİBROBLASTİK BAĞ DOKU HÜCRE YOĞUNLUĞU MEVCUT.HÜCRESEL MORFOLOJİ SKOR 1 OLARAK DEĞERLENDİRİLDİ. . 50
- FIGÜR 4. 5:ÇALIŞMA GRUBU 1'E AİT PREPARAT.TAMA YAKIN DEFEKT DOLUMU, OSTEOKONDRAL BİLEŞKENİN DÜZENLİ GÖRÜNÜMDE OLDUĞU, DEFEKT ALANINDA FİBROBLASTİK HÜCRE BASKINLIĞI GÖSTEREN PİYES (TURUNCU ELİPS İÇİ DEFEKT ALANI). ORTA HATTIN SOLUNDA NORMAL EKLEM KIKIRDAĞI İZLENMEKTEDİR (MAVİ YILDIZ)..... 51
- FIGÜR 4. 6:ÇALIŞMA GRUBU 1'E AİT PREPARAT.GÖRECE DÜZENSİZ OSTEOKONDRAL BİLEŞKE (SİYAH OKLAR) VE FİBROBLASTİK HÜCRELERİN BASKIN OLDUĞU DEFEKT ALANI (MAVİ OKLAR). 52
- FIGÜR 4. 7:ÇALIŞMA GRUBU 1'E AİT PREPARAT. BOYANMA YOĞUNLUĞU DEĞERLENDİRİLMESİ. YILDIZLI ALANLARDA YOĞUN KOLLAJEN BİRİKİMİ VE TAM BOYANMA 52
- FIGÜR 4. 8:ÇALIŞMA GRUBU 1'E AİT PREPARAT.İYİLEŞME GÖSTEREN DEFEKT ALANINDA DOLUM TAM, HÜCRESELLİK OLARAK KIKIRDAK BASKIN, ANCAK EKLEM YÜZEYİNDE İNCE FİBRİLLASYONLAR DİKKATİ ÇEKMİŞTİR (MAVİ OKLAR)..... 53

- FIGÜR 4. 9:ÇALIŞMA GRUBU 1'E AİT PREPARAT.TAM DOLUM GÖSTEREN DEFEKT ALANINDA FİBROBLASTİK VE FİBRÖZ KIKIRDAK HÜCRE POPÜLASYONU. SOLDA NORMAL MORFOLOJİDE HYALEN KIKIRDAK HÜCRELERİ (MAVİ HALKA İÇİ), SAĞDA İSE TARİFLENEN FİBROBLASTİK POPÜLASYON VE FİBRÖZ KIKIRDAK HÜCRELERİ (KIRMIZI HALKA İÇİ). 53
- FIGÜR 4. 10:ÇALIŞMA GRUBU 2'YE AİT PREPARAT.TAM DOLUM GÖSTEREN DEFEKT ALANI (MAVİ HALKA İÇİ), OSTEOKONDRAL HAT DÜZENLİ (MAVİ OKLAR), ANCAK HÜCRESELLİK FİBRÖZ KIKIRDAK LEHİNE BASKIN (SARI YILDIZ) 54
- FIGÜR 4. 11:ÇALIŞMA GRUBU 2'YE AİT PREPARAT.PARSİYEL DOLUM GÖSTEREN DEFEKT ALANI (MAVİ OKLAR). ZEMİNDE FİBROBLASTİK HÜCRE PROLİFERASYONLARI MEVCUT. KOMŞU NORMAL ALANLARDA HYALEN KIKIRDAK HÜCRELERİ VE DÜZENLİ OSTEOKONDRAL BİLEŞKE İZLENMEKTEDİR (SİYAH HALKA İÇİ)..... 55

KISALTMALAR VE SİMGELER

- TME:** Temporomandibular eklem
MF: Mandibular fossa,
AE: Artiküler eminens
RT: Retrodiskal doku
SLP: Superior lateral pterigoid kas
ILP: İnferior lateral pterigoid kas
TMD: Temporomandibular Eklem Düzensizlikleri
RDC: Araştırma Teşhis Kriterleri
AAOFP: Amerikan Orofasiyal Ağrı Akademisi
OA: Osteoartrit
TMEOA: Temporomandibular eklem osteoartriti
IL: Interleukin
TNF: Tümör nekroz faktör
MCP: Monosit kemoatraktan protein
RANKL: nükleer faktör (NF)– κ B ligandı
OPG: Osteoprotegerin
ADAMTS: Metalloproteinaz Trombospondin Motifleri
NSAID: Non-Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar
Nd: YAG: Neodimyum:itriyum-alüminyum-garnet
DDL T: Düşük Doz Lazer Tedavisi
MIA: Sodyum Mono İyodoasetat
GAPDH: Gliseraldehid 3-Fosfat Dehidrogenaz

1.GİRİŞ

Temporomandibular eklem düzensizlikleri; çiğneme kasları, eklem ve tüm perifer yapılardaki kas-iskelet-sinir yapılarındaki bozukluklarını içerir.

Temporomandibular eklem bilateral artikülasyonun yanı sıra dişlerin oklüzyonu nedeniyle rijit bir kapanış olması bakımından benzersizdir. Diartroidal bir eklem olan temporomandibular eklem morfolojisi bireyler arasında hatta aynı bireyin sağ ve sol eklemleri arasında farklılık gösterebilmektedir Temporomandibular eklem düzensizliklerinin semptomları; mandibular hareketlerde kısıtlılık, eklem ile alakalı sesler (klik, krepitasyon, popping) ağrı, kilitlenme, deviasyon, defleksiyondur.

Temporomandibular eklem osteoartriti (TME-OA), oral ve maksillofasiyal bölgede yaygın bir hastalıktır ve temporomandibular bozukluklar (TMB) arasındaki en ciddi türdür (Y. H. Lee ve ark., 2020). TMB'nin görülme sıklığı yüksektir ve nüfusun yaklaşık %5-12'sini etkilemektedir. TMB'ler arasında, TME-OA tüm vakaların %18-85'ini oluşturmaktadır (Valesan ve ark, 2021).

Osteoartrit (OA), esas olarak ağrı ve TME'de fonksiyonel kısıtlamalar olarak ortaya çıkan ve yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen yaygın dejeneratif bir eklem hastalığıdır. Osteoartritin klinik tanısı esas olarak eroziv rezorpsiyon, skleroz, aşınma, osteofit oluşumu ve kist benzeri değişiklikler dahil olmak üzere kondil ve artiküler eminensin radyografik özelliklerine dayanır (Kalladka ve ark., 2014).

Verilecek olan tedavide amaç hastalığın ilerleyişini engellemek, ağrı ve hareket kısıtlılığını ortadan kaldırmak ve fonksiyonun geri kazandırılmasıdır. Non-invaziv ve invaziv tedavi seçenekleri mevcuttur.

Non-invaziv tedavilerden hasta eğitimi, oklüzal splint, termal tedaviler, lazer uygulamaları, fizyoterapi farmakolojik olmayan tedavi yöntemleridir (Kalladka ve ark., 2014). Ağrının giderilmesi, tedavinin önemli bir bölümünü oluşturur. Eklem ağrısı olan hastalara non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) ve kas gevşeticiler reçete edilebilir (Ziad al-ani, 1973).

Lazer uygulamalarının biyostimölasyon amacıyla kullanımı "düşük seviyeli lazer tedavisi" olarak literatürde geçmektedir. Düşük ışık tedavisi veya foto-biyo-modölasyon "FBM" olarak da bilinir. Bu teknikte hücrelerdeki termal olmayan biyokimyasal değişiklikleri uyarmak için düşük yoğunluklu bir ışık kullanılır.

Düşük seviyeli lazer tedavisi uygulamaları arasında; yara iyileşme sürecini hızlandırma, kemik onarımını ve yeniden şekillenmeyi artırma, sinir yaralanmasından sonra normal sinir fonksiyonunu eski haline getirme, ağrıyı azaltma, endorfin salınımının uyarılması ve bağışıklık sisteminin modölasyonu yer alır (Nadhreen ve ark., 2019).

Lazer uygulamalarının diş hekimliğinde ve çene cerrahisi alanında konservatif işlemler arasında önemli bir yeri bulunmaktadır. Çalışmamızda yeni nesil düşük enerjili çift dalga boylu ve geleneksel tek dalga boylu diod lazerin tavşan ekleminde oluşturulan osteoartrit üzerindeki biyostimölant etkisinin incelenmesi amaçlanmaktadır. Literatürde lazer tedavileri için standardize edilmiş tedavi protokolü bulunmamaktadır. Bu çalışmanın sonuçları başarılı bulunduğu takdirde OA tutulumu olan hastalarda konservatif tedavi seçeneği olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmanın hipotezi deneysel osteoartrit oluşturulan tavşan eklemlerinde uygulanacak lazer uygulamalarından yeni nesil çift dalga boylu lazer cihazı hücresel düzeyde rejenerasyon kapasitesini geleneksel lazere göre daha fazla arttırır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.TEMPOROMANDİBULAR EKLEM ANATOMİSİ

Temporomandibular eklem kompleksi; temporal kemiğin artiküler fossası ile eklem yapan mandibular kondilden, eklem diskinden, retrodiskal dokulardan, sinovial sıvıdan, ligamet ve kaslardan oluşur. Morfolojik ve fonksiyonel olarak en kompleks ve vücuttaki en küçük eklemdir. Çift taraflı artikülasyon ve dişlerin oklüzyonu ile vücutta örneği olmayan bir eklem çeşididir (Han ve Lieblich, 2022).

İşlevsel olarak TME, dört eklemlili yüzeye sahip bir bileşik eklemdir (Milorio ve ark., 2016):

- (1) temporal kemiğin eklem yüzeyi;
- (2) mandibular kondil;
- (3) eklem diskinin üst yüzeyi;
- (4) eklem diskinin alt yüzeyi

Fibrokartilajdan oluşan bir ara eklem diski, eklem boşluğunu üst ve alt bölmelere ayırır. Bu disk aracılığı ile üst eklem boşluğu translasyon (kayma), alt eklem boşluğu rotasyon (dönme) hareketi gerçekleştirir. Bu iki hareketi yapan TME aynı zamanda ginglimoartroidal eklem olarak sınıflandırılır (Stocum ve ark., 2018).

2.1.1.Kemik Yapılar

Temporal kemik ve mandibula kondili eklem kemik yapısını oluşturmaktadır.

Temporal kemik:

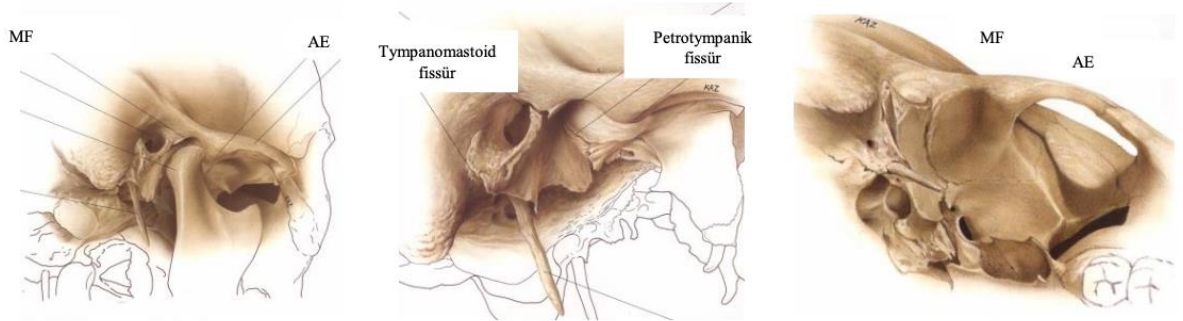
Temporal kemiğin artiküler kısmı artiküler fossa, artiküler eminens ve preglenoid düzlem olarak üç bölümden oluşur. Birinci komponent olan artiküler (glenoid, mandibular) fossa, dış kulak yolundan artiküler eminensin arka eğimine kadar uzanan çok ince bir konkavlıktır. Glenoid fossanın kemik tepesi en az 2 mm'lik ince bir kemikten

oluşur ve eklemi orta kranial fossadan ayırır. İnce olması nedeniyle fossaya gelen kuvvetler artiküler eminensin posterioruna yönelmektedir. İkinci komponent, artiküler eminens, artiküler fossanın önünde yer alan kemikli bir çıkıntıdır. Artiküler eminensin dışbükeylik derecesi ve dikliği kondilin mandibula öne konumlandığı zaman kondil yolunu belirler. Eminens ön-arka yönde belirgindir ve mediolateral yönde oldukça içbükeydir. Üçüncü komponent ise pregleoid düzlem olup artiküler eminensin önündeki düzleştirilmiş bir kısımdır (Bag ve ark., 2014; Miloro ve ark., 2016; Okeson Jeffrey P, 2019).

Mandibula,

Mandibula, alt dişleri destekleyen ve alt yüz iskeletini oluşturan U şeklinde bir kemiktir. Mandibulanın kafatasına doğrudan kemiksel bağlantısı yoktur. Bu bağlantı kaslar, ligamentler ve yumuşak dokular aracılığı ile sağlanır.

Mandibula, alveolar proces, gövde ve yükselen ramustan oluşur. Posteriorıda yükselen ramus kondil aracılığı ile temporal kemikle eklem yapar (Okeson Jeffrey P, 2019). Çeşitli varyasyonlar olsa da mandibular kondilin ortalama mediolateral genişliği 20 mm'dir ve antero-posterior genişlik ise yaklaşık 8-10 mm'dir. Süperiordan bakıldığında kondile eliptik bir şekil verir. Kondillerin eksenleri, eksenel olarak birbirine yaklaşık 145° ila 160°'lik bir açı oluşturur (Yale ve ark., 1966). Kondilin medial yüzünde, lateral pterygoid kasın tutunduğu pterygoid fovea adı verilen çöküntü bulunur (Alomar ve ark, 2007).



Şekil 2 .1: TME'nin kemik yapıları (MF: Mandibular fossa, AE: Artiküler eminens) (Nakazawa, 2001.)

2.1.2.Eklem Kapsülü

Temporomandibular eklem kemik yapıları innervasyonu ve vaskülarizasyonu çok iyi olan, fonksiyonel yük altında rejenerasyon ve yeniden şekillenme özelliğine sahip, ince fibröz bağ dokusundan oluşan kapsül ile kaplıdır.

Histolojik olarak, fonksiyonel stresler altında büyük değişikliklere uğrayan kıkırdak tabakasının altında proliferatif bir hücre bölgesi vardır. Bu hücreler daha sonra kıkırdak veya kemik dokusuna dönüşebilir. Eklem kıkırdağında, kondrositler, kollajen lifleri, su ve temel maddeden oluşan hücreler arası bir matris içinde içi boş boşluklarda (lakuna) barındırılır.

Eklem kıkırdağı, yoğun kan damarı içermemesi sebebi ile sinoviyal sıvıdan difüzyon yoluyla beslenir (Milorio ve ark., 2016).

2.1.3.Sinovial Membran ve Sinovial Sıvı

Eklem kapsülün parlak iç yüzeyi, sinovyal membranı içerir. Doğumda, bu zar tüm iç eklem yüzeylerini kaplar, ancak fonksiyon başladığında eklem yüzeylerinden kaybolur. Sinovial zarın parmak benzeri çıkıntıları(villuslar) ile dağıtılan sinovial sıvı sayesinde kapsülün iç zarının esnekliği artırılır.

Sinovyal membranın görevleri:

1. Elektrolit dengesini düzenlemek
- 2.İnterstisyel hücreler aracılığı ile lubrikasyon
- 3.Fagositoz

Sinoviyal membran; sinoviyal intima ve subintimal tabaka olarak iki tabakadan oluşur. Sinoviyal intima tabakası eklem boşluğuna bakan hücrelerden ve ekstrasellüler matriksten oluşur. Subintimal tabaka ise intima tabakasını destekleyici bölümdür. Sinoviyal intima hücreleri, hücreler arası sıkı bağlantıları sayesinde sinovial sıvının yüzeyden çıkışını önlemektedir. Sinoviyal intima hücreleri iki tiptir. Tip A makrofaj

benzeri hücreler ve tip B fibroblast benzeri hücreler olarak iki tipten oluşur (Dijkgraaf ve ark., 1996).

Sinovyal sıvı, sinovyal dokular tarafından salgılanan berrak, soluk sarı, viskoz bir çözeltilidir ve esas olarak sinovyal hücreler tarafından sentezlenir. Proteoglikan içeren hyaluronik asitle zenginleştirilmiş bir ultrafiltrat plazmadan oluşur. Sağlıklı bir eklemden ortalama 1-2 ml kadar bulunur. Bu sıvının yüksek viskozitesinin sebebi sodyum hiyalüronattır. Sinovyal sıvı, eklem boşluğundan degradasyon ürünlerinin uzaklaştırılmasını, eklem yüzeylerinin lubrikasyonunu ve eklem vasküler bölümlerinin beslenmesini sağlar (M. Z. Al-Ani & Gray 2000; Miloro ve ark., 2016).

2.1.4 Artiküler Disk

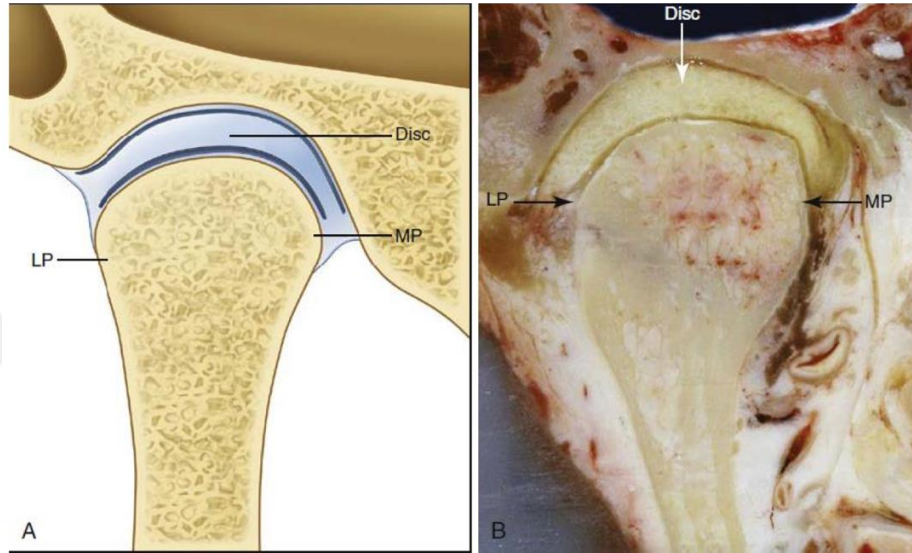
Eklem diski, temporal kemik ve mandibular fossa arasında yer alan yoğun fibröz bağ dokusundan oluşan vaskülarize ve innerve olmayan bir yapıdır. Bikonkav bir yapıya sahiptir ve kalınlığa göre üç bölüme ayrılır. Anterior band, intermediat band ve posterior band.

Anterior band, artiküler eminensin altında yer alarak eklem kapsülüne ve lateral pterygoid kasın üst ucuna yapışır. Diskin orta kısmını oluşturan ara bölge en incedir ve artiküler eminensin arka eğimi ile kondil arasında yer alır. Posterior bant, kondilin üst kısmının üzerinde yer alır ve retrodiskal doku ile temporal kemiğe bağlanır. En kalın bölge posterior banttır (Yalçın ve Aktaş, 2011).

Diskin medial ve lateral kısımları merkezi kısımdan daha kalındır ve eklem kapsülüne tutunur. Disk, üst ve alt eklem boşluklarını ayırır ve kalın arka bant, mandibula sentrik ilişkideyken kondilin üzerine yerleştirilir (Rayne, 1987).

Disk anterior bölgesinin süperior ve posterior bağlantılarını, eklem çöğünü çevreleyen kapsüler bağ ile yapar. Üst bağlantı, temporal kemiğin eklem yüzeyinin ön kenarına yapılır. Alt bağlantı, kondilin eklem yüzeyinin ön kenarına yapılır. Bu ön

bağlantıların her ikisi de kollajen liflerden oluşur. Önde, kapsüler bağın ekleri arasında, disk ayrıca üst lateral pterygoid kasına tendinöz liflerle bağlanır (Okeson Jeffrey P, 2019).



Şekil 2. 2 :Artiküler disk (MP:Medial kutup, LP:Lateral kutup) (Okeson Jeffrey P, 2019)

2.1.5 Retrodiskal Dokular

Eklem diski, posteriorda yüksek oranda vaskülarize ve innerve edilmiş gevşek bağ dokusu ile yapışıktır. Bu dokuya retrodiskal doku adı verilir.

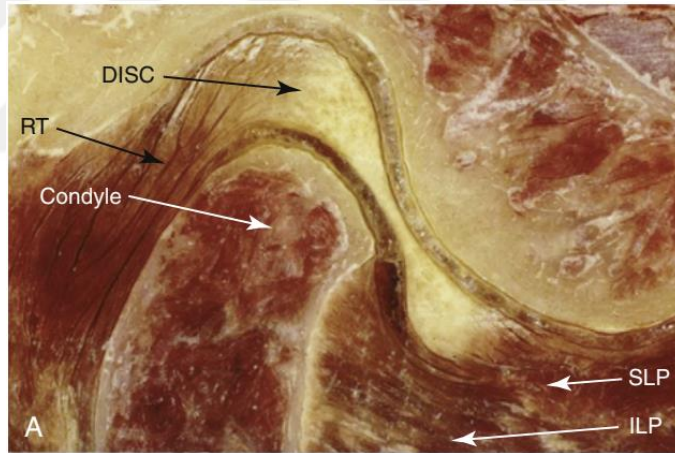
Retrodiskal lamina; süperior ve inferior retrodiskal lamina olarak iki kısımda incelenir. Süperior retrodiskal lamina esas olarak gevşek fibroelastik dokudan oluşur. Artiküler diski posterior olarak timpanik plakaya bağlar. Retrodiskal dokuların alt sınırında, diskin arka kenarının alt sınırını kondilin eklem yüzeyinin arka kenarına bağlayan alt retrodiskal lamina bulunur. Retrodiskal doku, üst laminanın ve alt laminanın yapısal özelliklerinden dolayı sıklıkla “bilaminar bölge” olarak adlandırılır.

Inferior retrodiskal lamina, superior retrodiskal laminanın aksine elastik liflerden değil, esas olarak kollajen liflerden oluşur. Retrodiskal dokunun geri kalan bölümü,

kondil ileriye doğru hareket ettikçe kanla dolan büyük bir venöz pleksusa posteriordan tutunur (Okeson Jeffrey P, 2019).

Retrodiskal dokular kondil hareketleri sırasında venöz pleksus aracılığı ile kan akım yönünü değiştirerek dokulardaki basıncı dengeler. Ağız maksimum açıldığı zaman retrodiskal doku hacminin 4-5 katına çıktığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu basınç değişim mekanizması TME beslenmesi ve kayganlığı için büyük öneme sahiptir (Laskin ve ark, 2006).

Retrodiskal doku, lateral pterygoid kasın anterior çekişe karşı koyarak diski stabilize eder. Sinovyal membranla kaplıdır ve bu nedenle sinovyal sıvı üretimi ve metabolizmasında önemli bir rol oynar (Cascone ve ark., 1999); Miloro, M, G.E. Ghali, P. Larsen, 2016).



Şekil 2. 3 : TME diski ve retrodiskal yapılar

RT: Retrodiskal doku SLP: Superior lateral pterigoid kas. ILP: İnferior lateral pterigoid kas (Okeson Jeffrey P, 2019)

2.1.6. Temporomandibular Eklem Ligamanları

Her eklem sisteminde olduğu gibi eklem yapısının korunmasında ligamentler önemli role sahiptir. Ligamentler belli uzunluklara sahip kollajen bağ doku liflerinden oluşurlar. Ligamentlerin en önemli özellikleri uzunluklarının değişmemesidir.

Ancak, ani veya uzun süreli kuvvetlere maruz kalan ligamentlerin boyutları değişebilir. Bu meydana geldiğinde eklem işlevi bozulabilir (Okeson Jeffrey P, 2019). Eklem ligamentleri harekette aktif rol oynamazlar. Eklem hareketlerini kısıtlayıcı ve rehber olarak işlev görürler (Gremillion ve Klasser, 2017).

TME'yi destekleyen 3 adet fonksiyonel (kollateral ligament, kapsüler ligament temporomandibular ligament ve 2 adet aksesuar ligament (sfenomandibular ve stylomandibular) bulunmaktadır (Fuss, 1990).

Kollateral Ligament (Diskal Ligament)

Kollateral ligament, artiküler diskin medial ve lateral sınırlarını kondilin kutuplarına bağlar. Medial ve lateral olarak iki adettir ve eklemi mediolateral olarak üst ve alt eklem boşluklarına bölerler.

Medial diskal ligament, diskin medial tarafını kondilin medial kutbuna lateral ligament ise diskin lateralini kondilin lateral kutbuna bağlar.

Diskal bağlar, kollajen bağ dokusu liflerinden oluştuğu için uzamazlar. Diskin kondilden uzaklaşma hareketini kısıtlama işlevi görürler. Diğer bir deyişle, disk öne ve arkaya doğru kayarken kondil ile pasif olarak hareket etmesine izin verirler. Diskal ligamentin uzantıları diskin kondil eklem yüzeyinde öne ve arkaya döndürülmesine izin verir. Bu hareket serbestisi sayesinde, kondil ile eklem diski arasında 'menteşe hareketi' gerçekleşmiş olur.

Diskal bağların vasküler bir kaynağı vardır ve innerve edilir. Bu inervasyon sayesinde eklem pozisyonu ve hareket hakkında bilgi sağlanır. Diskal ligamentlerin gerilmesi hastada ağrıya sebep olur (Okeson Jeffrey P, 2019).

Kapsüller ligament

Temporomandibular eklem tamamı kapsüler ligamanla çevrilidir. Kapsüler ligamanın lifleri, glenoid fossa ve artiküler eminensin eklem yüzeylerinin boyunca temporal kemiğe yukarıdan bağlanır. Altta, kapsüler ligamanın lifleri kondilin boynuna bağlanır. Kapsüler ligaman, eklem yüzeylerini ayırmaya veya yerinden oynatmaya

mevilli olan herhangi bir medial, lateral veya alt kuvvete direnmek için hareket eder. Kapsüler ligamanın önemli bir işlevi, eklemi sararak sinovyal sıvıyı tutmaktır. Kapsüler ligaman iyi innerve edilir ve eklem pozisyonu ve hareketi ile ilgili proprioseptif geri bildirim sağlar (Şakul B, 2009).

Temporomandibular ligament

Kapsüler ligamentin sıkı fibrillerle güçlendirilmiş lateral yüzeyi temporomandibular ligament olarak bilinir. Temporomandibular ligament, oblik bir dış kısım ve horizontal iç kısım olarak iki kısımdan oluşur.

Dış kısım, artiküler eminensin dış yüzeyinden ve zigomatik prosten altından kondiler boynun dış yüzeyine uzanır. Kondilin aşırı öne hareketini engelleyerek ağız açma miktarını kısıtlar.

İç horizontal kısım, artiküler tüberkülün dış yüzeyinden ve zigomatik prosten posterior ve yatay olarak kondilin lateral kutbuna ve artiküler diskin arka kısmına uzanır. TM ligamanın iç horizontal kısmı, kondil ve diskin posterior hareketini sınırlar. Mandibulaya uygulanan kuvvet kondili posteriora kaydırıldığında, ligamanın bu kısmı gerginleşir ve kondilin mandibular fossanın posterior bölgesine hareket etmesini engeller. Bu nedenle horizontal ligament, retrodiskal dokuları kondilin arkaya yer değiştirmesinin yarattığı travmadan korur. İç horizontal kısım ayrıca lateral pterygoid kası aşırı uzama veya uzamaya karşı korur. Bu bağın etkinliği, mandibulaya aşırı travma vakaları sırasında gösterilmiştir. Bu gibi durumlarda, retrodiskal dokular ayrılmadan veya kondil orta kraniyal fossaya girmeden önce kondil boynunun kırıldığı görülecektir (Okeson Jeffrey P, 2019).

Sfenomandibular Ligament

Sfenomandibular bağ, temporomandibular eklem iki aksesuar ligamentinden biridir. Meckel kıkırdağının kalıntısıdır.

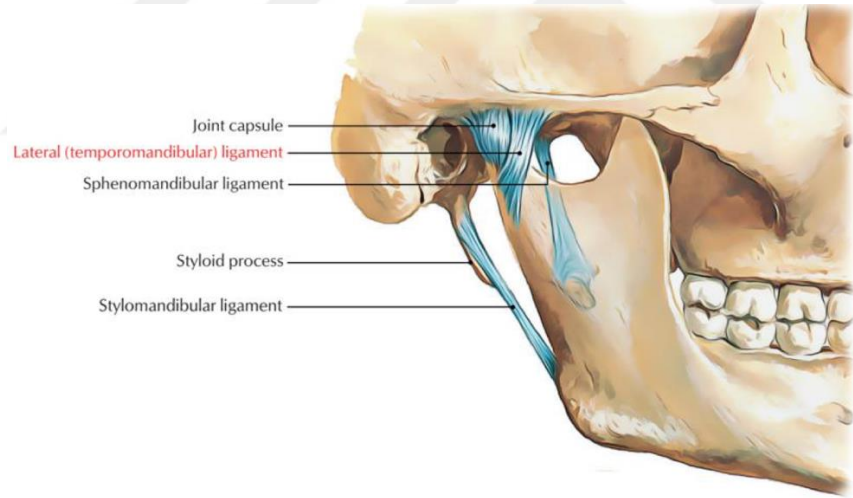
Sfenoid kemiğin omurgasından kaynaklanır ve lingula adı verilen mandibula ramusunun medial yüzeyindeki küçük bir kemik çıkıntıya doğru genişleyerek uzanır.

Linguladan çıkan damar sinir paketini mandibular hareketler esnasında korur. Ligamentin medial ve laterale pterygoid kas grubu komşuluk etmektedir.

Mandibular hareket üzerinde önemli bir sınırlayıcı etkisi yoktur (Cuccia ve ark., 2011; Okeson Jeffrey P, 2019, Şakul BU, 2009).

Stilomandibular Ligament:

İkinci aksesuar ligament olan stilomandibular ligament, stiloid çıkıntı ile mandibula angulus ve ramusun arkasına doğru uzanır. Mandibulanın protrüzyonunda gerilir. Ağız maksimum açıldığında ise gevşer. Stilomandibular ligament bu nedenle mandibulanın aşırı hareketlerinin sınırlayıcı olarak görev yapar (Okeson Jeffrey P, 2019, Burch, 1970).



Şekil 2.4: TME ligament yapısı

(Okeson Jeffrey P, 2019)

2.1.7 Çiğneme Kasları

Mandibulanın esas hareketi sağlayan kasları çiğneme kaslarıdır. Temporal, masseter ve pterygoid kas grubu. Bu kaslar simetrik veya asimetik çalışarak rotasyon ve translasyon hareketini oluştururlar.

Pozisyona bağılı olarak da mandibula çevresindeki kas grubu supramandibular veya inframandibular kas grubu olarak ikiye ayrılır.

Supramandibular kas grubu (temporalis, masseter, medial ve lateral pterygoid) öncelikle kondil boynuna ve ramusa yapışır. Esas görevleri mandibulanın elevasyonudur. Ancak lateral pterygoid kas depresyon işlevi görür (Blackwood, 1969).

İnframandibular kaslar, mandibulanın gövde, simfiz bölgesine ve hyoid kemiğe tutunur. Bunlara dört suprahoid kas (digastrik, geniohyoid, mylohyoid ve stylohyoid) ve dört infrahyoid kas (sternohyoid, omohyoid, sternotiroid ve tirohyoid) dahildir. İnframandibular kasların öncelikli görevi mandibulanın depresyonudur. Suprahoid kaslar, hyoid kemik sabitlendiğinde mandibulayı deprese eder. Mandibula sabitlendiğinde ise hyoid kemiği yükseltir. İnfrahyoid kas grubu mandibulanın depresyon hareketi sırasında hyoid kemiği sabitler (Milorio ve ark., 2016).

Masseter Kası

Masseter, zigomatik arkten kaynak ile mandibula ramusunun alt sınırına kadar uzanan dikdörtgen şeklinde bir kastır. Mandibula angulusu dahil olmak üzere ikinci molar dişe kadar uzanır.

Masseter kası, derin ve yüzeysel olarak iki bölümde incelenir. Derin kısmı vertikal kas liflerinden oluşurken, yüzeysel kısım posterior ve inferior yönde uzanır. Ramusun posteriorunda medial pterygoid kas ile fibrilleri birleşir.

Masseter kasıldığında mandibula eleve olur. Masseter kası çiğnemedede etkin ve güçlü bir kastır. Derin kısım; mandibula protrüze olduğunda ve ısırma kuvveti uygulandığında kondili stabilize eder. Yüzeysel kısım ise protrüzyonda yardımcıdır (Norton NS, 2012).

Temporal Kas

Geniş ve yelpaze şeklinde olan temporal kasın origosu kafatasının lateral yüzeyidir. Temporal kasın lifleri, zigomatik ark ve kafatasının yan yüzeyi arasından inferiora doğru uzanırken birleşerek koronoid çıkıntıya, yükselen ramusun ön sınırına yapışan bir tendon oluşturur.

Temporal kas fibrillerinin yönlerine ve işlevlerine göre üç kısımda incelenir. Kasın büyük bir kısmını oluşturan anterior fibriller oluşturur ve vertikal seyrederek. Orta kısım fibrilleri oblik, posterior fibriller ise horizontal seyrederek (du Brul, 1980).

Anterior ve orta kısım kasıldığında mandibula yükselir ve dişler temasa geçer. Temporal kasın posterior lifleri horizontal uzandığı için mandibulayı hafif retrakte eder (Blanksma & van Eijden, 1990).

Medial (İnternal) Pterigoid Kas

Medial pterigoid kas ramusun medialinde massetere paralel seyreden dikdörtgen şeklinde kuvvetli bir kastır. Kasın origosu, sfenoid kemiğin medial ve lateral laminalarının arka kenarları arasında kalan pterigoid fossadır. Lifler aşağıya, dışa ve arkaya uzanarak ramus mandibula ve angulus mandibulanın iç yüzünde sonlanır. Masseter ile medial pterigoid kas ramusu asan kaslar olarak bilinmektedir.

Masseter ve temporal kas ile mandibulanın elevasyonundan sorumludur. Medial pterigoid kasın unilateral kontraksiyonu sonucu mandibula mediotruziv hareket yapar. (Okeson Jeffrey P, 2019).

Lateral (Eksternal) Pterigoid Kas

Lateral pterigoid kas işlevleri neredeyse zıt olan iki kısımdan oluşur.

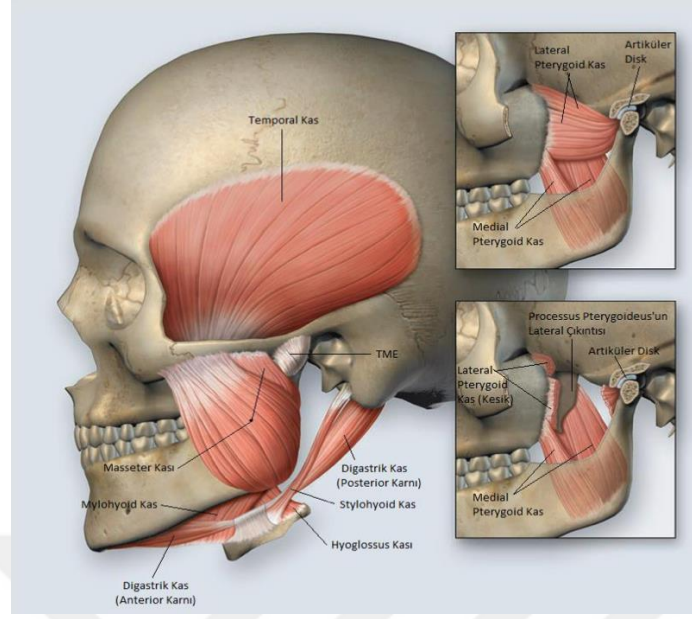
İnferior lateral pterigoid, lateral pterigoid laminanın dış yüzeyinden başlayarak kondil boynuna doğru geriye, yukarı ve dışa doğru uzanır. İnferior lateral pterigoidler bilateral kasıldığında kondil artiküler eminensden aşağıya doğru çekilir ve mandibula protrüze olur. Unilateral kasıldığında mandibula zıt tarafa doğru lateral hareket eder. Bu kas mandibulayı deprese eden kaslarla birlikte çalıştığında mandibula alçalır ve kondiller artiküler eminens üzerinde ileri ve aşağı doğru kayar.

Süperior lateral pterygoid, inferior pterigoidden önemli ölçüde daha küçüktür ve sfenoid kemiğin büyük kanadının infratemporal yüzeyinden çıkar. Arkaya doğru horizontal şekilde ilerleyerek eklem kapsülü, disk ve kondil boynuna yapışır. Superior lateral pterygoid liflerinin çoğunluğu (%60-%70) kondilin boynuna yapışır, sadece %30-40 ile diske yapışır (Eriksson ve ark., 1981).

İnferior lateral pterygoid ağız açma sırasında aktif iken, süperior lateral pterygoid inaktif kalır, sadece elevatör kaslarla birlikte aktif hale gelir (McNamara, 1973).

Lateral pterygoidin kasının disk ve kondil üzerindeki çekiş yönü ağırlıklı olarak anterior yöndedir. Bununla birlikte, önemli ölçüde medial bir bileşeni de vardır. Kondil daha ileriye doğru hareket ettikçe, bu kasların çekişinin medial açılanması daha da artar. Ağız maksimum açıldığında, kasın çekme yönü anteriordan daha medialdedir.

Lateral pterigoid kas grubunda liflerin yaklaşık %80'i yavaş kas lifleridir (tip I). Bu kasların yorgunluğa dirençli olduğu ve kondilin uzun süre zorlanmadan desteklenebileceğini göstermektedir (Okeson Jeffrey P, 2019).



Şekil 2. 5:TME kas yapısı

(Okçu., 2020)

2.1.8 Temporomandibular Eklem İnnervasyonu ve Vaskülarizasyonu

Eklem ana vasküler kaynakları, süperfisial temporal, maksiller arterler ve masseterik arterin dallarıdır. Süperfisial temporal ve maksiller arter dalları eklem ön kısmını beslerken, arka kısmını ise masseterik arter besler. Arkada retrodiskal dokularla ilişkili zengin bir venöz pleksus vardır. Bu pleksus mandibular hareketler ile doldurulur ve boşaltılır (Milorove ark., 2016).

Temporomandibular eklem; hareketi sağlayan kaslar ile motor ve sensitif innervasyonunu yapan n. trigeminus tarafından innerve edilmektedir. Temporomandibular eklem innervasyonunda aurikulotemporal, masseter ve temporal sinirler görev yapmaktadır (Okeson Jeffrey P, 2019).

2.1.9 Artiküler Yüzeylerin Histolojisi

Mandibular kondil ve fossanın eklem yüzeyleri dört ayrı bölgeden oluşmaktadır.

Artiküler Bölge: Eklem boşluğuna bitişik en dıştaki fonksiyonel yüzeyi oluşturur. Diğer sinoviyal eklem yüzeylerinden farklı olarak bu tabaka hiyalin kıkırdaktan ziyade fibröz bağ dokusundan yapılmıştır. Bu fibröz bağ dokusunun hiyalin kıkırdağa göre birçok avantaj sağladığı düşünülmektedir. Genellikle yaşlanmanın etkilerine hiyalin kıkırdaktan daha az duyarlıdır ve bu özellik zamanla parçalanma olasılığını azaltır. Ayrıca hiyalin kıkırdaktan çok daha iyi onarım yeteneğine sahiptir.

Kollajen liflerinin çoğu demetler halinde düzenlenir ve eklem yüzeyine paralel olarak yönlendirilir (Okeson Jeffrey P, 2019).

Proliferatif Bölge: Selüler özellikte olan ikinci bölgedir. Farklılaşmamış mezenkimal doku bulundurur. Bu mezenkimal hücreler yükleme sırasında fonksiyonel taleplere yanıt olarak kıkırdak doku çoğalmasından sorumludur (Okeson Jeffrey P, 2019).

Fibrokartilagenöz Bölge: Bu bölgede kollajen fibrilleri, radyal bir oryantasyonda hareketlere karşı direnç gösteren üç boyutlu bir ağ oluşturur (Okeson Jeffrey P, 2019).

Kalsifiye Kıkırdak Bölge: Dördüncü ve en derin bölgedir. Eklem kıkırdağı boyunca dağılmış kondrosit ve kondroblastlardan oluşur. Bu bölgede kondrositler hipertrofik hale gelir, ölür ve sitoplazmalarını boşaltarak medüller boşluktan kemik hücreleri oluşturur. Bu medullar boşluk endosteal kemik büyümesi sırasında yeniden şekillenme aktivitesi için aktif bir bölge sağlar (Okeson Jeffrey P, 2019).

2.2. Tavşan Temporomandibular Eklem Anatomisi

Çalışmamızda kullandığımız Yeni Zelanda tavşanının (*Oryctolagus cuniculus*) eklem yüzü caput mandibula ve fossa mandibularisten oluşmaktadır. Caput mandibula processus condylarisin önünde yerleşmiştir. Ortalama mediolateral uzunluğu 4.75 mm'dir. Rostrocaudal uzunluğu ise ortalama 2.80 mm'dir.

Kenarları merkeze göre çok kalın olan artiküler diskin ortalama mediolateral uzunluğu 6.28 mm iken rostrocaudal uzunluk 4.27 mm'dir. Artiküler disk eklem

boşluğunu bağımsız iki boşluğa ayırır. Artiküler disk fibrokartilaginöz yapıdadır. Merkezi kısımlarında kemikleşme alanları vardır ve periferinde elastik lifler bulunur. Elastik lifler eklem dayanıklılığını arttırmaktadır.

Eklem caudal kısmının sadece capsula articularis ile örtülüdür. Bu sebeple en uygun eklem içi uygulamalar bu bölgeden yapılabilmektedir (Kabak ve ark, 2007).

2.3.Temporomandibular Eklem Düzensizlikleri (TMD)

Temporomandibular eklem düzensizlikleri; çiğneme kasları, eklem ve tüm perifer yapılardaki kas-iskelet-sinir yapılarındaki bozukluklarını içerir. Temporomandibular eklem düzensizliklerinin belirgin alt grupları bulunur. Doğru bir tedavi yapılabilmesi için bozukluğun tam olarak belirlenmesi gerekir.

Temporomandibular eklem düzensizliklerinin semptomları; mandibular hareketlerde kısıtlılık, eklem ile alakalı sesler (klik, krepitasyon, popping) ağrı, kilitlenme, deviasyon, defleksiyondur.

2.3.1.Temporomandibular Eklem Düzensizliklerinin Epidemiyolojisi

TMD'ler, orofasiyal ağrı ve çiğneme kasları, temporomandibular eklem ve bitişik yapıların disfonksiyonu ile karakterize edilir. Çocuklarda ve yetişkinlerde TMD'lerin prevalansı %7 ila 30 arasında değişirken insidansı yılda yaklaşık %4'tür (Ujin Yap ve ark., 2021).

Klinik çalışmalar, genel küresel nüfusun %93 'ünün bir kısmının yaşamları boyunca bir noktada en az bir TMD semptomu yaşadığını ve bu bireylerin %20 kadarının daha sonra bu zorluklar için tedavi olduğunu göstermektedir (Gilheaney ve ark., 2022).

TMD hastaları tipik olarak 20-40 yaş arası doğurganlık çağındaki kadınlardır. Yapılan farklı klinik çalışmalar TMD prevelansının 50 ila 59 yaş arasında en yüksek olduğunu göstermiştir (Janal ve ark., 2008).

Güncel çalışmalar ise TMD'lerin en yüksek prevalansının orta yaşta (45 ila 64 yaş) olduğunu göstermektedir. Yaşlılarda (≥ 65 yaş) görülme oranı ise yaklaşık %3 ila 5 arasındadır (Horst ve ark., 2015).

2.3.2. Temporomandibular Eklem Düzensizliklerinin Sınıflaması

Günümüzde TMD ile ilgili 3 ana sınıflama mevcuttur; TMD için Teşhis Kriterleri (DC), TME iç düzensizliği için Wilkes Sınıflandırması ve en son Amerikan Orofasiyal Ağrı Akademisi (AAOFP) TMD Sınıflandırması. Okeson tarafından Amerikan Amerikan Orofasiyal Ağrı Akademisi tarafından yapılan sınıflama modifiye edilmiştir (Dimitroulis, 2013).

Shiffman ve ark. 2015 yılında yaptığı sınıflama güncel olarak kullanılan sınıflamadır.

I. TEMPOROMANDİBULAR EKLEM BOZUKLUKLARI

1.Eklem ağrısı

a.Artralji

b.Artrit

2.Eklem bozuklukları

a.Disk bozuklukları

i.Redüksiyonu disk deplasmanı

ii. Redüksiyonlu disk deplasmanı-aralıklı kilitleme ile

iii. Redüksiyonsuz disk deplasmanı-ağız açma kısıtlılığı ile

iv. Redüksiyonsuz disk deplasmanı-ağız açma kısıtlılığı yok

b.Disk bozuklukları dışında hipomobilitate bozuklukları

i. *Adezyonlar/ Yapışıklık*

ii. *Ankiloz*

1. *fibröz*
2. *ossöz*

c.Hipermobilite bozuklukları

i.Dislokasyonlar

1. *subluksasyon*
2. *luksasyon*

3.Eklem hastalıkları

a.Dejeneratif eklem hastalığı

- i. Osteoartrit
- ii.Osteoartroz

b.Sistemik artritler

c.Kondiloz/ İdiopatik kondil rezorbsiyonu

d.Osteokondritis dissekans

f.Neoplazm

g.Sinoviyal kondromatozis

4.Kırıklar

5.Konjenital/ gelişimsel bozukluklar

a.Aplazi b.Hipoplazi c.Hiperplazi

II. ÇİĞNEME KAS BOZUKLUKLARI

1.Kas ağrısı

a.Miyalji

i.Lokal miyalji ii.Myofasiyal ağrı iii.Yansıyan myofasiyal ağrı

b.Tendinit c.Myozit d.Spazm

2.Kontraktür

3.Hipertrofi

4.Neoplazm

5.Hareket bozuklukları

- a. Orofasiyal diskinezi
- b. Oromandibular distoni

6.Sistemik/ santral ağrı bozukluklarına bağlı çiğneme kas ağrısı

- a. Fibromiyalji / yaygın ağrı

III.BAŞ AĞRISI

IV. İLİŞKİLİ YAPILAR

1 Koronoid hiperplazisi

RDC-TMD sınıflandırması, fiziksel bozuklukların (Eksen I) aksine psikososyal işlev bozukluğunun (Eksen II) önemini vurgulayan ve genellikle klinik uygulama üzerinde TMD araştırmacıları tarafından en yaygın şekilde kullanılan sınıflandırmadır (Dimitroulis, 2013). Ancak bugün araştırmacılar da RDC-TMD yerine artık DC-TMD olarak bu sınıflamayı klinisyenler gibi kullanmaktadırlar (Shiffman ve ark. 2015).

2.4.Osteoartrit

Osteoartrit (OA), 18 yaş üstü nüfusun %25'inden fazlasını etkileyen yaygın görülen dejeneratif eklem hastalığıdır. OA eklemlerinde görülen patolojik değişiklikler, eklem kıkırdağının ilerleyici kaybı ve yıkımını, subkondral kemiğin kalınlaşmasını, osteofitlerin oluşumunu, sinovyumda değişken derecelerde enfeksiyonu, ligament dejenerasyonunu ve eklem kapsülünün hipertrofisini içerir (D. Chen ve ark., 2017).

TME OA'sı temporomandibular bozuklukların (TMD'ler) önemli bir alt tipidir. TME osteoartritlerinin (TMEOA) çoğunluğunun etiyolojisi karmaşık ve çok faktörlüdür. Disk yer değiştirmesi, travma, fonksiyonel aşırı yüklenme ve gelişimsel anormalliklere sekonder olarak gelişebilir (Tanaka ve ark., 2008).

Temporomandibular eklem OA tutulumlu hastalarda genellikle ağrı ve TME disfonksiyonu ile yaşam kalitesi düşer. Osteoartritin klinik tanısı esas olarak eroziv rezorpsiyon, skleroz, aşınma, osteofit oluşumu ve kist benzeri değişiklik dahil olmak üzere kondil ve artiküler eminensin radyografik özelliklerine dayanır (Kalladka ve ark., 2014).

Genel olarak, TME OA'nın doğal seyri, remisyon ve kıkırdak rejenerasyonu dönemleriyle birlikte yavaş ilerleyen üç faza ayrılabilir. Bazı hastalarda başlangıç ve ara fazlar görülmez veya tespit edilemez ve doğrudan geç faza geçer. Radyografik değişiklikler hastalarda gözlenen semptomlara özgü değildir. İlk aşamada, OA tanısını klinik veya radyografik muayene yoluyla diğer TMD türlerinden ayırmak zor olabilir (Z. Al-Ani, 2021).

TME-OA'da görülen erozyonların radyografik olarak belirgin hale gelmesi için %60'tan fazla demineralizasyon gereklidir. Eklem ve fossa yüzeyleri standart bir radyografide görülemeyen fibröz doku ile kaplıdır, bu nedenle erken değişiklikler görülmeyebilir (Gray & Al-Ani, 2010).

OA TME'de ilerledikçe bazı belirti ve semptomlar gözlemlenebilir. En yaygın klinik belirti ve semptomlar arasında ağrı veya sızı, eklem fonksiyonunda kısıtlanma, eklem hassasiyeti ve eklem sesleri yer alır. OA belirti ve semptomları genellikle tek taraflı olarak ortaya çıkar ve semptomların fonksiyonla birlikte kötüleştiği görülür.

Toller 1973'te hastalıkla ilişkili belirti ve semptomların bir listesini yayınlamış ve her vakada tüm belirti ve semptomların mevcut olmadığını, ancak ilerlemiş vakaların çoğunda ağrı, radyografik değişiklikler, krepitus ve çene hareketlerinde kısıtlama olduğunu tespit etmiştir (Toller, 1973). TME osteoartriti bulunan hastalarda radyolojik olarak ciddi dejeneratif bulgular olmasına rağmen önemli klinik semptomlar görülmeyebilir. Çünkü kondil yaşam boyu onarım ve yeniden şekillenme yeteneğini korur.

OA'nın başlaması ve ilerlemesinde yer alan moleküler mekanizmalar tam olarak anlaşılamadığı için, bozulmuş kıkırdağı eski haline getirmeye veya hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaya yönelik güncel müdahaleler yoktur (D. Chen ve ark., 2017).

2.4.1.Osteoartritin Etiyolojisi

Temporomandibular eklem gelen kuvvetler, eklem kapsülü, eklem kartilajı ve subkondral kemik arasında dağılmaktadır. Eklem kıkırdığı yapısı gereği sıkışmaya elverişlidir. Eklem kıkırdığı kollajen ve proteoglikan bir yapıdan oluştuğu için eklem yük geldiğinde bu yapılardaki su açığa çıkar, yük ortadan kalktığında su tekrar çekilir. Dejeneratif eklem hastalıklarının ana sebebi eklem kıkırdığındaki su kaybıdır (Stegenga ve ark, 1991).

Osteoartrit karmaşık ve çok faktörlü bir etiyolojiye sahiptir. Risk faktörleri arasında yaş, genetik, travma (geçmiş travmalar, tekrarlayan ters yükleme, yüksek darbe ve torsiyonel yükler, uzun süreli mikro travma vakaları), eklem veya kas rahatsızlıkları (eklem instabilitesi, yetersiz kas kuvveti/dayanıklılığı, iç düzensizlikler, diskektomi, ligament gevşekliği), sistemik durumlar (jeneralize osteoartrit, enfeksiyon ve idiyopatik dejeneratif süreç, konjenital ve gelişimsel anormallik) bulunur (Kalladka ve ark., 2014).

2.4.2.Osteoartritin Patogenezi

2.4.2.1 İnflamasyon

TME OA, yüksek inflamatuvar bir durum olarak sınıflandırılan romatoid artritin aksine “düşük inflamatuvar artritik durum” olarak sınıflandırılır. İnflamasyonun varlığı OA ilerleyişi açısından önemlidir. Interleukin (IL)–12 ve IL-1 β , IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF)– α dahil olmak üzere birçok başka inflamatuvar sitokin, OA'lı hastaların sinovyal sıvısında yükselir (de Souza ve ark., 2012). Monosit kemoatraktan protein (MCP)-1 ayrıca OA'lı hastaların iltihaplı sinovyal dokularında ve sıvılarında yüksek bulunmuştur. MCP-1'in, iltihaplı sinovyal dokulara mononükleer hücrelerin alınmasında önemli bir rol oynadığı tahmin edilmektedir. IL-1 β ve TNF- α ekspresyonunun, kemirgen TME'lerinin deneysel kronik enflamasyonunda arttığı rapor edilmiştir (Wang ve ark., 2014).TME'deki bu kronik enflamasyon varlığının TME'nin adaptif yeteneğini bozduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda bu belirteçlerin sağlıklı ve OA hastalarında anlamlı düzeyde farklılık göstermediği görülmüştür (Wang ve ark., 2015).

2.4.2.2. Aşırı Mekanik Stres

Eklem yüzeyi fibrokartilaj disk ve subkondral kemik ile kaplıdır, strese duyarlıdır ve remodeling özelliğine sahiptir. Aşırı mekanik stres, TME'de kıkırdak dejenerasyonuna sebep olan en önemli faktörlerden biridir.

Aşırı mekanik stres, hücre dışı matris bileşenlerinin proteolizine yol açabilen plazminojen aktivatör (PA) sisteminin aktivasyonunu indükler. Uzun süreli deneysel düzensiz oklüzyon, subkondral kemik kaybına ve osteoklast aktivasyonunda artışa neden olur ve daha sonra oluşan yeni kemik, daha düşük kemik mineral yoğunluğu ve zayıf mekanik özellikler sergiler (K. Chen ve ark., 2013).

Diğer araştırmalar, endoplazmik retikulum stresinin neden olduğu hücre ölümünün, mekanik stresin neden olduğu mandibular kıkırdak incelmesinde önemli bir role sahip olduğunu göstermiştir (Li ve ark., 2013).

2.4.2.3. Subkondral Kemiğin Anormal Remodelingi

TME OA'sının klinik tanısı, subkondral kemiğin radyografik görüntüsüne dayanarak yapılmaktadır (Kalladka ve ark., 2014). Yapılan son çalışmalar subkondrol kemikteki remodelingin TME OA'sının başlamasında ve ilerlemesinde önemli rol aldığını göstermektedir (Embree ve ark., 2011).

İndüklenmiş TME OA modellerinde kıkırdak dejenerasyonu takiben subkondral kemik kaybı ve azalmış kemik yoğunluğu görülmüştür. Bozulmuş kıkırdak içindeki kondrositler, nükleer faktör (NF)- κ B ligandı (RANKL) ve osteoprotegerin (OPG) reseptör aktivatörü oranını artırarak osteoklastogenezi düzenleyebilir ve sonuçta TME OA'sında subkondral kemik kaybına neden olabilir. Jiao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma RANKL/OPG oranının artmasının TME OA'sının erken döneminde subkondral kemik yapım-yıkımının artmasına katkıda bulunduğu göstermiştir (Jiao ve ark., 2011).

2.4.2.4 Kondrosit Apoptozisi

Apoptoz veya nekrozun neden olduğu kondrosit ölümünün, klinik veya deneysel olarak osteoartritik kıkırdak dejenerasyonun en önemli özelliğidir. Kıkırdak yıkımı radyografide eklem boşluğunda daralma olarak gözlenir. Devam eden kıkırdak

yıkımı sonucu subkondral kemik açığa çıkar. Sinovial sıvının subkondral kemikten geçip ilik kavitelerinin doldurması sonucu subkondral pseudokistler ortaya çıkar (Zarb GA CG, 1995).

İodoasetat ile indüklenen TME OA rat modelinde, kondrositlerin apoptozu, kıkırdak yıkımının erken fazının belirgin özelliği olduğu ve apoptotik kıkırdak kondrositleri tarafından salınan sitokinlerin, subkondral kemik yıkımına sebep olduğu gösterilmiştir (Wang ve ark., 2015).

Yapılan başka bir çalışmada 1,25-hidroksivitamin D (1,25(OH)₂) eksikliği olan farelerde, inflamatuvar sitokinlerin üretimini indüklediği ve TME'de eroziv kıkırdak yıkımı olduğu görülmüştür. 1,25-hidroksivitamin D eksikliğinin TME OA patogenezinde rol oynayabileceğini göstermiştir (Shen ve ark., 2013).

2.4.2.5.Katabolik Enzimler

TME OA patolojisinde matriks metalloproteinaz, disintegrin ve metalloproteinaz trombospondin motifleri (ADAMTS) gibi katabolik enzimler kartilaj matriksinde artış gösterir. Kartilaj dejenerasyonu katabolik enzimlerin ekstrasellüler matriksi katabolize etmesi sonucu gerçekleşir.

Polur ve ark. yaptığı çalışmada yüksek sıcaklık gereksinimi olan serin proteaz A1'in (HtrA1) genetik olarak mutasyona uğramış fare OA modellerinden elde edilen TME kıkırdağında yüksek olduğunu göstermiştir. Bu çalışma, TME OA'nın erken evrelerinde kondrositleri çevreleyen HtrA1'in seviyelerinin artışının, özellikle tip II kollajen olmak üzere kondrosit perisellüler matriksinin yıkımını başlattığını göstermiştir (Polur ve ark., 2010).

2.4.2.6.Genetik faktörler

TME OA'nın deneysel hayvan modelleri, transgenik yöntem kullanılarak oluşturulmuştur. Temporomandibular bozukluklarla ilişkili birkaç gen bulunmuştur (Smith ve ark., 2011). Bununla birlikte, yakın tarihli bir genom çapında ilişkilendirme çalışması, esas olarak ağrı ve dejeneratif kemik değişikliklerine dayalı olarak teşhis edilen TME OA ile ilişkili hiçbir tek nükleotid polimorfizmi bulamamıştır. TME OA'ya genetik

yatkınlık veya yatkınlık hipotezi daha fazla değerlendirilmelidir (Yamaguchi ve ark., 2014).

2.4.3.Osteoartritin Klinik Özellikleri

Temporomandibular eklem OA'nın belirti ve semptomları arasında ağrı, hareket kısıtlamaları, krepitasyon sesleri ve en kritik olarak radyografik görüntüleme ile tanımlanabilen eklem deformitesi yer alır (Z. Al-Ani, 2021).

Ağrı, başlangıç fazlarında yaygın görülür. OA'da ağrının nedeni, değişen eklem yükleri nedeniyle mekanik veya sinovitin varlığı nedeniyle prostaglandinler, kininler ve histamin gibi inflamatuvar mediatörlerin bir sonucu olarak kimyasal olduğu öne sürülmüştür (Dang ve ark., 2012).

Eklemlerde görülen sertlik ve çene hareketlerindeki kısıtlılık kapsüller dokuların enfeksiyonuna sekonder olarak gelişir. Ayrıca pirofosfat, OA'lı eklemlerde sinoviyal sıvıda yüksek konsantrasyonlarda yaygın olarak oluşturabilir.

OA, ekstrakapsüler dokuları, kasları ve oklüzyonu etkileyebilir. Çiğneme kaslarında zayıflığa ve atrofiye sebep olabilir. Oluşan eklem dejenerasyonu ve subkondral kemik yıkımı ile yükselen ramusun kısılmasının bir sonucu olarak çenenin etkilenen tarafa doğru bir miktar sapması ile oklüzyon bozulabilir. Nadiren bu durum açık kapanış ile sonuçlanır (de Bont & Stegenga, 1993).

Eklem sesleri duyulabilir ve bu genellikle krepitasyondur, hasta tarafından tüm çene hareketleri sırasında duyulabilen gıcırtı veya çıtırtı olarak rapor edilir (Giannakopoulos ve ark, 2009).

2.4.4.Temporomandibular Eklemden Osteoartrit Tutulumu

TME'i en sık etkileyen hastalıklardan biri osteoartrittir. TME OA' semptomları çoğu zaman diğer eklemleri etkilemez.

TME OA tutulumu üç fazda izlenir. Başlangıç fazı genellikle hafiftir, baş-boyun bölgesine yansıyan ağrılarla karakterizedir. Ara faz TME'de yıkımla karakterizedir.

Hastalarda spontan ağrı, ağız açmada kısıtlılık, eklem seslerinden şikayetçidir. Geç fazda ise dejeneratif aktivite sona ermiş ve eklem stabil hale gelmiştir. Hastada eklem ağrısı ve eklem sesleri şikayetleri yoktur (Z. Al-Ani, 2021).

OA, kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür ve görülme sıklığı yaş ile artış gösterir. TME OA'nın klinik semptomları toplumun %8-16'sında görülür. Ancak %40-60 oranında hastaların histolojik belirtileri görülmektedir.

OA diğer artritlerden farklı olarak diagnostik açıdan laboratuvar bulguları tarafından her zaman desteklenmez. Sedimentasyon oranları normal veya bazen yükselmiş seviyelerde bulunabilir. Yapılan son çalışmalarda sinovial sıvıda keratan sülfat, lökotrien B ve prostoglandinler gibi inflamatuvar mediyatör artışı görülsede de bu bulgular henüz diagnostik değildir.

2.4.5.Osteoartrit Tedavisi

Verilecek olan tedavide amaç hastalığın ilerleyişini engellemek, ağrı ve hareket kısıtlılığını ortadan kaldırmak ve fonksiyonun geri kazandırılmasıdır. Non-invaziv ne invaziv tedavi seçenekleri mevcuttur.

Non-invaziv tedavilerden hasta eğitimi, oklüzal splint, termal tedaviler, lazer uygulamaları, fizyoterapi farmakolojik olmayan tedavi yöntemleridir (Kalladka ve ark., 2014). Ağrının giderilmesi, tedavinin önemli bir bölümünü oluşturur, eklem ağrısı olan hastalara non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) ve kas gevşeticiler reçete edilebilir.

NSAID'ler, ağrıyı azaltma ve enflamasyonu azaltma yönünde ikili bir etkiye sahip olduklarından, TME OA'lı hastaların tedavisinde genellikle faydalıdır. Bu ilaçlar, astım öyküsü olan veya peptik ülser dâhil mide tahrişi olan hastalara verilmemelidir. Antiinflamatuvar etkilerini en üst düzeye çıkarmak için NSAID'lerin düzenli olarak alınması gerekir. Yalnızca "gerektiğinde" alınırsa, diğer hafif analjeziklerden daha etkili değildir (Ziad al-ani, 1973).

Basit semptomatik ve konservatif tedaviler hastalar için hastalığı daha tolere edilebilir hale getirir. TME OA ilerlemesini kontrol etmeye yönelik konservatif yöntemlerin eklem esnekliğini ve eklem fonksiyonunun uzun ömürlülüğünü artırdığı gösterilmiştir (Z. Al-Ani, 2021).

Non inaziv tedavide başarısız olunduğunda cerrahi tedavi yöntemlerini uygulanır. OA'da cerrahi yöntem artroplasti, osteotomi, eklem protezi, hemiarthroplasti gibi işlemler uygulanabilir (Wang ve ark., 2015).

2.5 Deneysel Osteoartrit Mekanizması

Cerrahi, yapısal ve biyomekanik yöntemler deneysel osteoartrit oluşturmak için kullanılmaktadır. Cerrahi olarak OA oluşturmak için diske veya ligamentlere mekanik olarak hasar verilmesi gerekir. Cerrahi tekniklerin zor ve OA oluşması için gereken süre uzun olduğu için tercih edilmemektedir.

Biyomekanik teknikler ile modellerde indirekt travma oluşturularak eklem kartilajında hasar oluşturulması planlanır (Fujisawa ve ark., 2003).

Ekstrasellüler matriksi etkileyen maddelerin intraartiküler enjeksiyonu ile yapısal olarak OA oluşturulabilir. Glikoliz inhibitörü olarak görev yapan ve kondrosit ölümünü indüklediğini gösterilen sodyum mono iyodoasetat (MIA) deneysel çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır.

MIA'nın IA enjeksiyonu, kondrositlerdeki GAPDH aktivitesini engelleyerek eklem kıkırdığının düzensizleşmesine sebep olur. Bunun sonucunda glikoliz inhibe olur ve kondrosit ölümü indüklenir. Bu kondrositler, insan OA'sı ile karşılaştırıldığında neredeyse aynı patolojiye sahiptir. MIA ile indüklenen OA hayvan modeli, insan hastalarda hastalığa eşlik eden ağrı ve yapısal değişiklikleri neredeyse tam olarak taklit etmektedir (AbuBakr ve ark., 2018).

İnsanlarda görülen OA histopatolojisi ile MIA enjeksiyonu ile oluşturulan eklem dejenerasyonunun histopatolojisi çok benzerdir (Guzman ve ark., 2003).

2.6. Lazer

Lazer, elektromanyetik radyasyonun uyarılmış emisyonuna göre bir optik amplifikasyon işlemi yoluyla ışık enerjisi üreten bir cihaz olarak tanımlanır. LASER kelimesi; “Uyarılmış Işınım Yayınımı ile Işığın Yoğunlaştırılması” anlamına gelen “Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation” kısaltmasıdır (Nadhreen ve ark., 2019).

2.6.1.Lazerin Tanımı ve Tarihçesi

Uyarılmış radyasyon emisyonu (LASER) ile ışık amplifikasyonu, Albert Einstein tarafından geliştirilen ve ilk kez 1917’de bildirilen kuantum teorisinin teorik hipotezine dayanmaktadır. Lazer, atom veya molekülde bulunan fazla enerjinin depolanıp uyarılması ile elde edilen özel bir ışıktır. Tek renkli olması(monokromatik), doğrusal olması(collimated) ve fotonların aynı fazda olması gibi özellikleri sebebiyle normal ışıklardan ayrılmaktadır. Aynı fazda fotonlardan oluşması sayesinde biyostimülasyon için kullanılabilir (Görür, 2009).

Amerika’da ilk lazer cihazı Theodore Harold Maiman tarafından 1960 yılında ‘ruby lazer’ adıyla sentetik bir yakut çubuk kullanılarak üretilmiştir. Javan ve ark. tarafından gaz kaynaklı lazer (Helyum-Neon) 1961 yılında üretilmiştir. CO₂ lazeri 1963’te Patel ve ark., Nd:YAG lazeri 1964 yılında Geusic ve ark.,argon lazeri ise aynı yıl Bridges geliştirmiştir.

1980’li yıllarda vurumlu lazerin keşfiyle sağlıklı çevre dokuların zarar görmesini engelleyecek şekilde anormal veya zarar görmüş dokular selektif olarak uzaklaştırılmıştır (Özcan & Sevimay, 2016).

2.6.2.Lazer Işığının Eldesi

Lazer uyarılmış emisyon örneği olduğu için öncelikle elektronların hareket mekanizmasını anlamak gerekir. Elektronlar çekirdek etrafındaki enerji katmanları içerisinde bulunurlar. Çekirdekten uzaklaştıkça elektronların enerji seviyesi yükselir. Elektronlar uyarılmadığı sürece düşük enerji katmanlarında bulunurlar. Elektron

sistemine dışarıdan enerji verildiğinde elektronlar uyarılarak üst enerji düzeyindeki katmanlara geçerler. Bu olaya absorpsiyon denir. Bu kararlı bir durum olmadığı için elektronlar yüksek enerji katmanından düşük enerji katmanına geri dönerler. Bu dönüş esnasında bir foton açığa çıkar. Bu olaya spontan emisyon denir. Bu enerji paketi veya foton dahil olan spesifik bir dalga boyunda yayılır. Spontan emisyonun yayılan foton rastgele yönlerde hareket eder.

Halihazırda uyarılmış durumda olan bir elektron, uygun enerjiye sahip bir fotonla karşılaşır, elektronlar daha düşük bir yörüngeye düşer ve bir foton yayar. Uyarıcı foton soğurulmaz, yoluna devam eder ve sonuç olarak aynı enerjiye veya dalga boyuna sahip iki foton oluşur. Einstein buna uyarılmış emisyon adını vermiştir (Coluzzi, 2004).

Uyarılmış emisyonun baskın olması için daha fazla elektronun üst enerji seviyesinde olması gerekir. Bu popülasyon inversiyonu olarak bilinir. Popülasyon inversiyonu, oluşturmak için dışarıdan elektrik veya ışık enerjisi sağlamak gereklidir.

Aktif medyum denilen güçlendirici ortam, enerji kaynağı (pompalama mekanizması) ve optik rezonans bir araya getirilerek lazer ışığı üretilir. Lazer açıldığında, sisteme dışarıdan enerji (pompalama mekanizması) verilmiş olur. Güçlendirici ortam, lazer tarafından yayılan dalga boyu ve enerjinin ana belirleyici faktörüdür ve bir gaz, sıvı, katı veya yarı iletken olabilir. Fotonların kendiliğinden veya uyarılmış emisyonunun gerçekleştiği yer güçlendirici ortamdır.

En basit haliyle optik rezonans veya optik boşluk, güçlendirici ortamının her iki ucundaki iki aynadır. Kendiliğinden emisyonla üretilen ortamdan gelen ışık, ışını güçlendirerek yüzlerce kez ortama geri yansıtılır. Lazer tüpünün ucundan bir ışık paketi yayılmasına yetecek kadar foton aynalar arasında salınana kadar devam eder (de Felice, 2010).

Oluşan lazer ışığının normal ışıktan ayrılan özellikleri ise şöyledir:

1. Salınan ışık tek renk ve dalga boyuna sahip olduğu için monokromotiktir. Işığın dalga boyu, elektron alt seviyedeki yörüngeye geçerken açığa çıkan enerji miktarına göre belirlenir.

2. Salınan ışık koherenttir. Işığın koherent olması tüm fotonların aynı fazda bulunması anlamına gelir.

3. Lazer ışığı ‘doğrusal’dır. Işık huzmesi konsantre ve güçlüdür. Lazer ışığının etrafa dağılmaması, enerjinin çok ufak noktalara odaklanmasına imkân tanır (Coluzzi, 2004).

2.6.3.Lazer Sınıflandırması

Lazer aktif maddelerine göre;

- Katı maddeler
- Gazlar
- Yarı iletken çubuklar (Semiconductor)
- Likitler

Işıkların Hareketlerine Göre;

- Devamlı ışık verenler (cw:continuous wave)
- Nabız şeklinde ışık verenler (p:pulsed)
- Dalgalı akım olarak ışık verenler (Q-switching)

Dalga Boylarına Göre:

- X-ray
- Ultraviyole
- Görünür ışık
- İnfrared Mikrodalga

Işık Enerjilerine Göre;

- Soft lazer
- Mid lazer
- Hard lazer

2.6.4. Diş Hekimliği'nde Kullanılan Lazerler

2.6.4.1. Karbondioksit lazer (CO_2 Lazer)

Karbondioksit lazerler klinik uygulamada kullanılan ilk lazerlerdir. Tüm lazerlerde olduğu gibi, CO_2 lazeri de tek bir monokromatik dalga boyu yayar. Günümüz teknolojisi ile üretilen üç farklı monokromatik dalga boyuna sahiptir. Bu dalga boyları, orta kızılötesi 10.600 nm (1960'lardan beri kullanılan geleneksel dalga boyu), 9.600 nm ve 9.300 nm'dir (de Nguyen & Turcotte, 1994).

CO_2 lazerler kesme, ablasyon ve koagülasyon amacıyla kullanılırlar. Ana kromoforu sudur ve su, tüm yumuşak dokuların birincil bileşeni olduğundan, genellikle tüm yumuşak doku cerrahisi için altın standart lazer olarak kabul edilir. Dokuda yüzeysel bir penetrasyonu olduğundan derin dokulara zarar vermez. Bu özelliği ile aftöz ülserler, herpetik lezyonlar ve liken planus gibi yüzeysel mukozal lezyonlarda çalışma kolaylığı sağlar (Fonseca RJ, 2017)

2.6.4.2. Neodimyum: YAG Lazer

Neodimyum:itriyum-alüminyum-garnet (Nd:YAG) lazerin aktif ortamı, neodimyum iyonları katkılı bir itriyum, alüminyum ve granat kristalidir. Nd:YAG lazer, 1064 nm'de spektrumun kızılötesi bölümünde işlev görerek, minimum yüzey dokusu emilimi ve maksimum penetrasyon sergiler. Derin penetrasyon özelliği sebebi ile atımlı modda kullanılmalıdır.

Melanin içeren dokularda yüksek emilimi varken hemoglobin içeren dokularda düşük absorpsiyonu vardır. Diş sert dokularında minimum absorpsiyonu olduğu için diş periferinde güvenle kullanılır (Fonseca RJ, 2017).

Romanos, atım süresinin bir sinir aksiyon potansiyelini başlatmak için gereken süreden daha kısa olması nedeniyle çoğu prosedürün lokal anestezi olmadan yapılabileceğini bildirmiştir (Coluzzi, 2004).

2.6.4.3. Erbium Lazer

Er:YAG (2780 nm) ve Er:Cr:YSGG (2940 nm) gibi iki benzer dalga boyu içeren erbium lazer ailesi, ortak özelliklerinden dolayı genel diş hekimliğinde ve dental implant cerrahisinde son zamanlarda popülerlik kazanmıştır. Her iki lazer de suda çok yüksek absorpsiyon gösterir. Yumuşak ve sert dokunun yüzey katmanlarıyla etkileşime giren termal etkilere sahip, serbest çalışan, atımlı lazerlerdir. Erbium lazerler, kron uzatma, otojen kemik greftlerinin alınması ve dişlerin kesilmesi gibi kemik cerrahisi yapabilse de bu prosedürler geleneksel yöntemlerden önemli ölçüde daha fazla zaman gerektirir. Bu nedenle, ağız ve çene cerrahları tarafından pek tercih edilmezler.

2.6.4.4.Diod Lazer

805 ila 1064 nm aralığında dalga boylarından oluşmuştur. Kompakt ve portatif tasarımıdır ve bazı yumuşak doku oral cerrahi prosedürlerinde kullanım için oldukça verimli ve güvenilir yararları olan nispeten ucuz cerrahi ünitelerdir.

Diod lazer yarı iletken bir kristalden yapılan katı lazerler grubundadır. Alüminyum, galyum, indiyum, arsenik gibi elementlerin kombinasyonu ile oluşurlar.

Hemostaz argon lazeri kadar hızlı olmasa da tüm diyet dalga boyları pigment dokular tarafından yüksek oranda emilir ve penetrasyonu derindir. Bu lazerler, diş yapısı tarafından nispeten zayıf bir şekilde emilir, bu nedenle yumuşak doku cerrahisi, mine dentini ve semente yakın bir yerde güvenli bir şekilde gerçekleştirilebilir. Diğer lazerlere göre daha az hacimli olması ve fiyatının ucuz olması önemli avantajlarından birisidir (Gökner, 2007).

2.7. Düşük Doz Lazer Tedavisi (DDLTL)

Lazer uygulamalarının biyostimülasyon amacıyla kullanımı "düşük seviyeli lazer tedavisi" olarak literatürde geçmektedir. Düşük ışık tedavisi veya foto-biyo-modülasyon "FBM" olarak da bilinir. Bu teknikte hücrelerdeki termal olmayan biyokimyasal değişiklikleri uyarmak için düşük yoğunluklu bir ışık kullanılır.

DDL'T'nin uygulamaları arasında yara iyileşme sürecini hızlandırma, kemik onarımını ve yeniden şekillenmeyi artırma, sinir yaralanmasından sonra normal sinir fonksiyonunu eski haline getirme, ağrıyı azaltma, endorfin salınımının uyarılması ve bağışıklık sisteminin modülasyonu yer alır (Nadhreen ve ark., 2019).

Düşük seviyeli lazer tedavisi (DDL'T) kemik metabolizmasını hızlandırmak için umut verici bir tedavi olarak kabul edilmektedir. DDL'T, monokromatik ve uyumlu bir şekilde yönlü iyonize olmayan elektromanyetik radyasyon kullanır. Bu, osteoblastların aktivitesini, damarlanmayı ve kollajen liflerinin organizasyonunu artırarak kemik onarımının uyarılmasına yol açabilir (Jonasson ve ark., 2017). İn vivo ve in vitro araştırmalardan elde edilen sonuçlar, bu tedavinin osteojenik faktörlerin salgılanmasını uyararak kemik onarımını indükleyebileceğini göstermiştir. Ek olarak, DDL'T hücre proliferasyonunun yanı sıra onarımın birincil aşamasında kemik oluşumunda önemli bir faktör olan anjiyogenezi de tetikleyebilir (Khadra ve ark., 2005). Son yıllarda, DDL'T'nin kemik rejenerasyonu üzerindeki etkisini ele alan in vitro çalışmalar, alkalın fosfataz enziminin aktivitesinde bir artış olduğunu göstermiştir. Böylece, artan hücre içi kalsiyum konsantrasyonları ve osteoblastik aktivite daha yüksek miktarda kemik oluşumuna yol açmaktadır (Stein ve ark., 2005).

Fotobiyolojik etki, hücrel fotoreseptörlerin lazer ışığını absorbe etmesi ile başlar. Mitokondriyal sitokrom c oksidazlar tarafından ışığın emilmesi ile mitokondri zarındaki solunum zinciri aktive olur. Bu aktivasyon sonucunda;

- Mitokondriyal ATP üretiminde artış görülür.
- Hücre membran geçirgenliği artar. Sodyum- potasyum iyonlarının aktif transportu artar.
- Hücre membranındaki geçirgenlik artışı sonucu kalsiyum ve diğer iyonlar stimüle olur.
- Hücrenin metabolik faaliyetlerinde artış olur. DNA ve RNA sentezi, hücre proliferasyonu, büyüme faktörleri, kollajen sentezi ve nörotransmitter salınımında artış görülür (Martens, 2011; Nadhreen ve ark., 2019).

2.7.1. DDLT'nin Diş Hekimliği'nde Klinik Uygulamaları

- Dentin hassasiyeti
- Diş çekim soketi/travma bölgeleri
- Viral enfeksiyonlar; herpes labialis, herpes simplex
- Nöropatiler; trigeminal nevralji, parestezi
- Aftöz ülserler
- TME disfonksiyon sendromu
- Post onkoloji; dermatit, mukositis, cerrahi sonrası iyileşme
- Osteoartrit,
- Romatoid artrit,
- Tendinit Kemik rejenerasyonu,
- Fraktürlerin kaynaması,
- Greftlerin onarımı,
- Oral mukozanın cerrahi yaralanmaları,

2.5.5.2. Temporomandibular bozukluklarda DDLT Kullanımı

Temporomandibular rahatsızlıkların tedavisinde He-Ne, GaAs, GaAlAs lazer gibi değişik özellikteki çeşitli fototerapi aygıtları kullanılmaktadır

TMB'ler için DDLT kullanımı, uygulama kolaylığı, analjezik, antiinflamatuvar ve rejeneratif etkileri nedeniyle faydalıdır. Yapılan çalışmalarda kullanılan parametreler ve metodolojideki farklılıklar sebebi ile farklı sonuçlar içeren çalışmalar mevcuttur (Nadhreen ve ark., 2019).

Bjordan ve ark. yaptığı çalışmada eklem kapsülüne uygulanan lazerin dozu inflamatuvar aktiviteyi engelleyecek seviyede ise kronik eklem hastalıklarında ağrıyı azaltabileceğini göstermiştir. Yapılan çalışmalar, düşük enerjili lazerin eklem kapsülündeki prostoglandin (PGE2) seviyesini düşürerek anti-inflamatuvar etkisi olduğunu göstermektedir (Bjordan ve ark., 2003).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanlarının Hazırlanması

Bu çalışma Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 01.12.2020 tarihli, 51879863/141 dosya no'lu onayı ve Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi'nin 16.03.2021 tarih ve 2021/31 kodlu proje desteği ile Tokat Gaziosmapaşa Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Birimi'nde yürütülmüştür (EK-1). Çalışmamız 26 adet 2.5-3 kg ağırlığında ergin erkek beyaz Yeni Zelanda tavşanı üzerinde yürütülmüştür (Resim 3.1). Çalışma öncesi bütün tavşanlar sistemik enfeksiyon bakımından muayene edilip değerlendirilmiştir. Tavşanlar bölmeli kafeslerde 21⁰C 'de, sürekli ılık ve temiz havası olan, 12 saat gündüz 12 saat gece olacak şekilde yapay aydınlatılabilen ve güneş alabilen bir ortamda barındırılmıştır. Tavşanlar, Tokat Gaziosmapaşa Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Birimi'nde ayrı ayrı kafeslerde ve aynı laboratuvar şartları altında barındırılmıştır. Tavşanlar herhangi bir kısıtlama ve özel koşul uygulamaksızın su, taze yeşillik ve standart tavşan yemi ile beslenmiştir. 15 gün ortama alışma süresi ve stres düzeyinin en aza inmesi beklendikten sonra çalışmanın deney aşamasına başlanmıştır.



Şekil 3. 1:Çalışmada kullanılan tavşanların barındırılması ve tavşanlar

3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Otuz adet erkek beyaz Yeni Zelanda tavşanı on adet Kontrol Grubu, on adet Çalışma Grubu 1, on adet Çalışma Grubu 2 olacak şekilde ayrılmıştır. Bir adet tavşan sağlıklı TME kesiti oluşturmak adına deney aşamasına dahil edilmemiştir. Ancak çalışmaya başlamadan önce kontrol grubundan bir, Çalışma Grubu birden bir adet, Çalışma Grubu ikiden bir adet tavşan stres faktörü sebebi ile telef olup çalışmadan çıkarılmıştır.

Kontrol Grubu (n=8): Bu grupta bulunan sekiz adet tavşanın sol TME'lerine 3 mg/ml'lik sodyum mono iyodoasetat (MIA) 50 µl'lik miktarlarda enjekte edildi. Osteoartrit oluşması için literatürde belirtilen şekilde gereken dört haftalık süre beklendi. Çalışma gruplarının lazer protokolleri bittikten sonra tüm tavşanlar aynı anda sakrifiye edildi.

Çalışma Grubu 1 (n=9): Bu grupta bulunan dokuz adet tavşanın sol TME'lerine 3 mg/ml'lik sodyum mono iyodoasetat (MIA) 50 µl'lik miktarlarda enjekte edildi. Osteoartrit oluşması için gereken dört haftalık süre beklendikten sonra yeni nesil çift dalga boylu lazer uygulama protokolü başlatıldı. Çalışma Grubu 1 ve Çalışma Grubu 2'yi oluşturan tavşanların lazer biyostimülasyon terapileri tamamlandıktan sonra gruplardaki tüm tavşanlar eş zamanlı olarak sakrifiye edildi.

Çalışma Grubu 2 (n=9): Bu grupta bulunan dokuz adet tavşanın sol TME'lerine 3 mg/ml'lik sodyum mono iyodoasetat (MIA) 50 µl'lik miktarlarda enjekte edildi. Osteoartrit oluşması için gereken dört haftalık süre beklendikten sonra geleneksel diod lazer uygulama protokolü başlatıldı. Çalışma Grubu 1 ve Çalışma Grubu 2'yi oluşturan tavşanların lazer biyostimülasyon terapileri tamamlandıktan sonra gruplardaki tüm tavşanlar eş zamanlı olarak sakrifiye edildi.

3.3. Deneye Hazırlık

Anestezi öncesi uygun doz ayarlaması için bütün tavşanlar tartıldı ve ağırlıkları belirlendi. Uygun anestezi dozu her tavşan için ayrı ayrı hesaplandıktan sonra 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar® flk., Pfizer, 50 mg/ml solüsyon) ve 5 mg/kg ksilazin hidroklorür (Rompun® enj. %2 sol.Bayer, Germany) intramusküler olarak uygulandı.

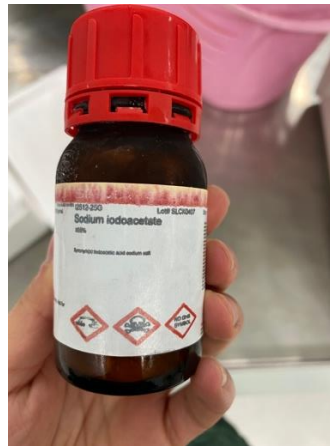
Anestezi uygulandıktan sonra sol tme bölgesindeki tüyler traşlandı. Eklem bölgesi antisepsi için povidon iyot (Betadine® sol. Kansuk, Türkiye) ile cilt üzerinden silindi (Resim 3.2).



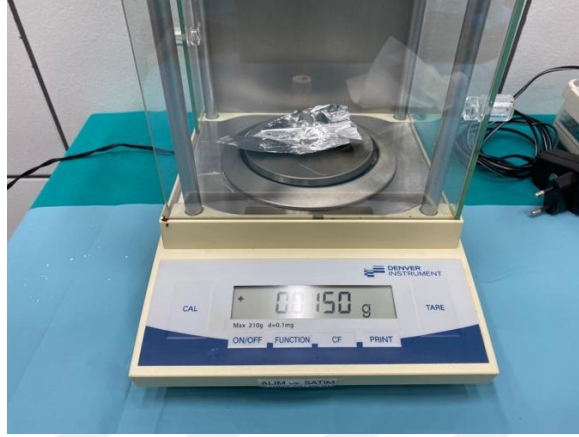
Şekil 3. 2.Tavşanların sol TME'lerinin traş edilmesi ve antisepsisi

3.4. Sodyum Mono İyodoasetatın Hazırlanışı ve Enjeksiyonu

Sodyum mono iyodoasetat (MIA) (Sigma I 2 512–25G, St.Louis, MO, Amerika Birleşik Devletleri) ml'de 3mg olacak şekilde serum fizyolojik ile karıştırılarak TOGÜ DETAP bünyesindeki hassas terazi (Denver Instrument® ARX-200, Almanya) kullanılarak hazırlandı (Resim 3.3-3.4).



Şekil 3. 3:Sodyum iodoasetat



Şekil 3. 4:Hassas terazi ile doz ayarlaması

Enjeksiyonun doğrudan eklem kapsülü içerisine yapılması amacıyla orbita köşesinin 1 cm lateralinden 15 nolu bistüri ile insizyon yapıldı (Resim 3.5). Yumuşak dokular diseke edilerek kapsüle ulaşıldı (Resim 3.6). Tavşanların çenesi açıp kapattırılarak eklem bölgesinin tespiti ve kontrolü sağlandı. İntra-artiküler enjeksiyonlarda 29 gauge'lık insülin enjektörü kullanıldı. Kontrol Grubu, Çalışma Grubu 1 ve Çalışma Grubu 2'yi oluşturan tavşanların sol TME'lerine, tek sefer 3 mg/ml'lik MIA solüsyonu 1 ml'lik miktarlar ile intra-artiküler olarak enjekte edildi (Resim 3.7). İnsizyon hattı 4.0 prolene (Johnson Prolene®, Amerika Birleşik Devletleri) ile primer kapatıldı (Resim 3.8).



Şekil 3. 5:İnsizyon hattı



Şekil 3. 6:Yumuşak doku diseksiyonu



Şekil 3. 7:Eklem içi enjeksiyon



Şekil 3. 8:Yaranın primer olarak kapatılması

3.5. Lazer Biyostimülasyon Tedavi Protokolü

Çalışma Grubu 1 ve Çalışma Grubu 2 için iki farklı lazer uygulaması yapılmıştır.

Çalışma grubu 1'e, osteoartrit için gereken dört hafta beklendikten sonra sol eklem bölgesine yeni nesil çift dalga boylu lazer uygulandı (Resim 3.9). Bu lazer 904-940 nm'lik dalga boyuna sahip 22 mW'lık IR (kızılötesi) LED ve 632-650 nm'lik dalga boyuna sahip 10 mW'lık GaAlAs (Galyum Aluminyum Arsenid) lazer kombinasyonu olan bir cihazdır. (GRR LAZER ®, 2000, Ankara, Türkiye)

Üretici firmanın talimatı doğrultusunda art arda beş gün lazer uygulanmış (pazartesten cumaya), diğer üç hafta ise pazartesi, çarşamba, cuma günleri lazer uygulanarak 4 hafta boyunca toplamda 14 (5+9) seans yapıldı.

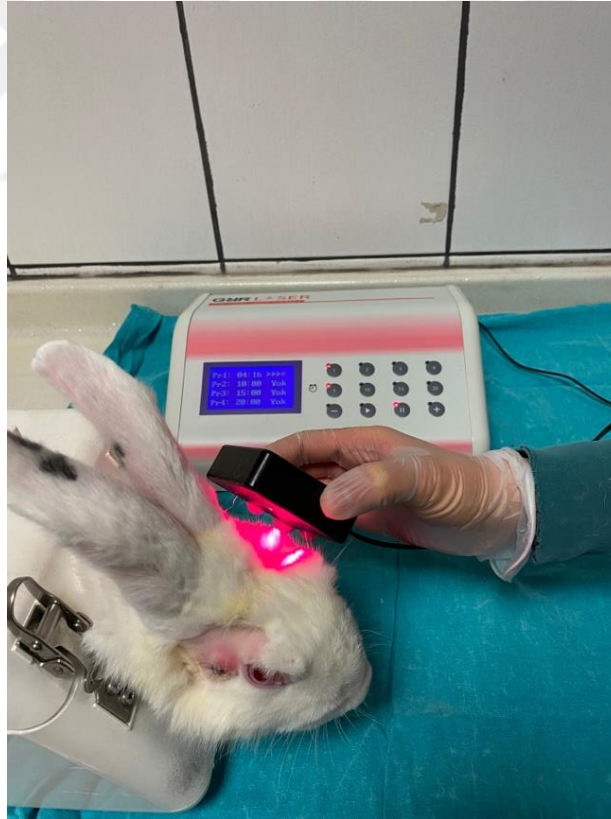
Tavşanlarda kare prob kullanılarak işlem yapılmıştır. Bu prob aşağıdaki teknik özelliklerde 1 adet kırmızı lazer ve 4 adet kızılötesi Led içermektedir:

- Bir dakikalık uygulama esnasında enerji aktarımı: 16 joule
- Dış Prob Alanı: 60 mm X 60 mm
- İç Prob alanı: 30 mm X 30 mm
- Uygulama alanı: Yara iyileşmesi, kas ve iskelet sistemi yaralanmaları
- Kişisel Koruyucu Donanım: Gerekli değildir (Sınıf 2 M Lazer)

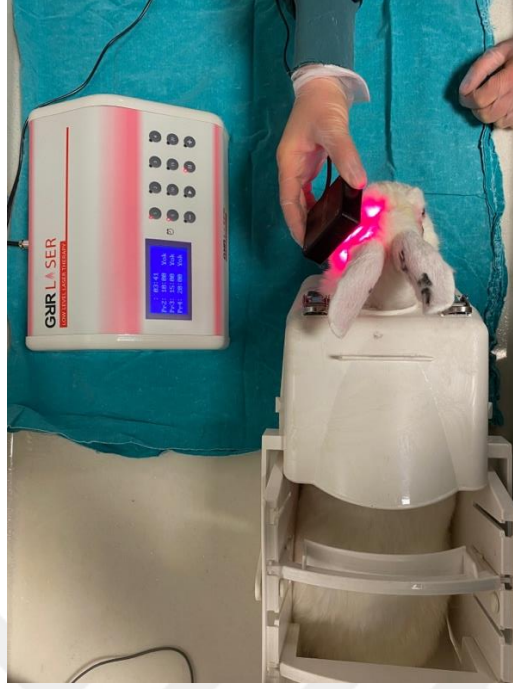
İlgili düzenlemeler yapıldıktan sonra sol eklem yüzeyine 10dk lazer uygulaması yapıldı.



Şekil 3.9:Çalışma Grubu 1'e uygulanan lazer cihazı GRR 2000®, Ankara,TÜRKİYE

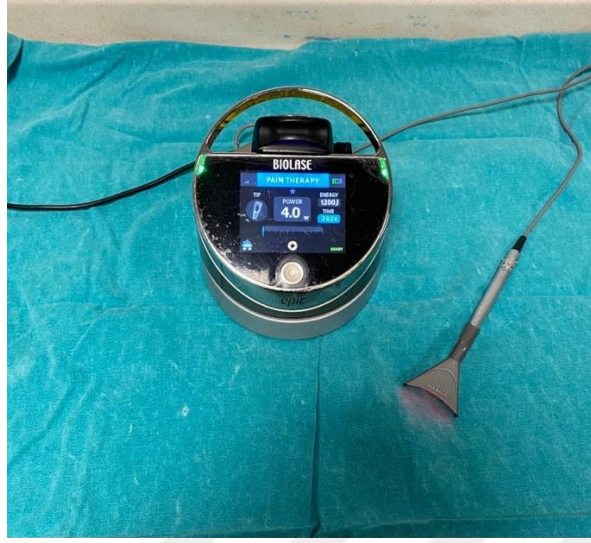


Şekil 3 .10:Çalışma Grubu 1 sol eklem için lazer uygulaması



Şekil 3 11:Çalışma Grubu 1 sol eklem için lazer uygulaması

Çalışma Grubu 2 osteoartrit için gereken dört hafta beklendikten sonra diod lazer uygulaması için cihaz 940 nm dalga boyu, 4 W güç $10\text{J}/\text{cm}^2$ ve aralıksız emüsyon değerlerine ayarlandı (EPIC™X Dental InGaAs Diyot Lazer®) (Resim 3.11). Sol eklem bölgesi için her tavşana 10 dk lazer uygulaması 14 seans yapıldı (Resim 3.12-13).



Şekil 3 12:Çalışma Grubu 2'ye uygulanan lazer cihazı EPIC™X Dental Diyet Lazer®



Şekil 3 13:Çalışma Grubu 2 sol eklem için lazer uygulaması

3.6. Sakrifikasyon

Tavşanlara ötenazi amacıyla ketamin-ksilazin karışımı uygulanıp uyutuldu. Ardından aşırı dozda (100 mg/kg) tiyopental sodyum (Ekipental, Tüm-Ekip İlaç A.Ş., İstanbul) tavşanlara intrakardiyak olarak uygulandı. Dekapütasyon yapıp, tavşanların kafa derileri tamamen yüzüldü.

3.7. Örneklerin Hazırlanması

Tavşanların kafa derisi yüzüldükten sonra sol eklem bölgesindeki kaslar ve yumuşak dokular insizyon ve diseksiyon ile uzaklaştırıldı. Zigomatik arka ulaşıldı ve kırılarak çıkartıldı. Eklem bölgesi yüksek devir turlu piyasemen yardımı ile soğutma altında fissür frez ile en bloc olarak eksize edildi. Eklem bölgesi çıkartılırken kapsüller dokulara zarar vermemek adına yumuşak dokuları ile çıkarıldı (Resim 3.14).

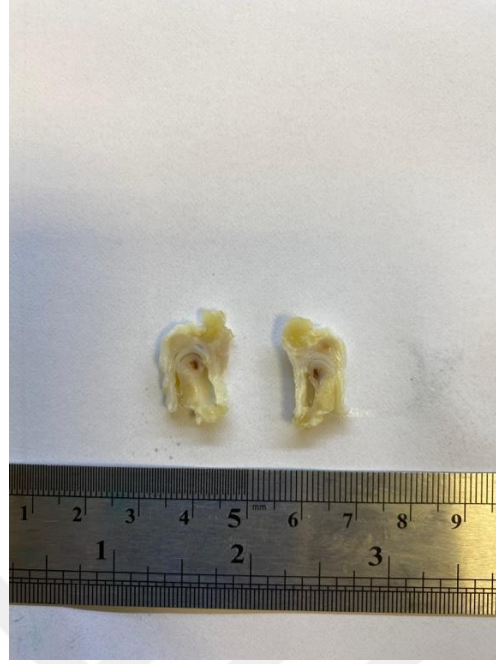


Şekil 3 .14:Alınan tavşan TME örnekleri

3.8.Histopatolojik Değerlendirme

Deneklerden alınarak laboratuvara gönderilen mandibular eklem örnekleri, öncelikle %10 formalin solüsyonu içinde fiksasyona alınarak en az 7 gün fikse olmaları beklendi. Takiben, %10'luk formik asit ve %10'luk formalin (bire bir hazırlanarak) solüsyonunda dekalsifikasyon aşaması uygulandı. Sık sık kontrol edilerek dekalsifikasyon süreci yakinen değerlendirilen örnekler, makroskopik değerlendirme ve kesit alınabilecek kıvama geldiğinde tekrar %10'luk formalin solüsyonuna alınarak makroskopik inceleme ve örnekleme yapıldı.

Alınan örnekler, gece boyunca kapalı sistem tam otomatik doku takip cihazında (Leica ASP300) takip edilerek, sıcak parafine gömülüp bloklandı. Bu bloklardan bazılarında randomize olarak kesitler alındı (Şekil 3.15) ve Hematoksilen ve Eozin boyasıyla boyanarak inflamasyon kontrolü yapıldı. İnflamasyon odağı olmadığı doğrulandıktan sonra blokların tümü daha ileri analizlerin gerçekleştirileceği merkeze yollandı. Diğer merkeze gelen bloklar, öncelikle hasar durumu incelenerek gerekli olanların tekrar parafine gömme işlemleri gerçekleştirildi. Takiben bloklar soğutularak 4-5µ kalınlığında olacak şekilde üç farklı lam üzerine kesitler alındı (Shandon Finesse ME+). Her bir örnekten alınan kesitlerden birisi rutin Hematoksilen ve Eozin ile, bir diğeri Gomori's Trichrome Green Collagen (Histomed) ile histokimyasal olarak boyamaya alındı. Fazladan alınan kesitler, olası bir problemde ikame için kullanılmak üzere saklandı.



Şekil 3 .15:Alınan kesit örnekleri

Hematoksilen ve Eozin boyası yapılan örnekler, defekt dolumu, osteokondral bileşke ve hücresellik bakımından incelenmek üzere analize alındı. Gomori's Trichrome Green Collagen (Histomed) yapılacak örnekler ise, uygulanacak olan boya kitinin uygulama data sheet verileri doğrultusunda önce Bouin solüsyonu ile 55 santigrad derecede 60 dakika refikse edildi. Takiben Harris Hematoksilen, kromojen (Bluing solüsyonu) ve Gomori's LG Trichrome solüsyonları, tekniğine göre uygulanarak kesitler dehidratasyon sonrası ksilen ve entellan kullanılarak kapatılıp incelemeye alındı.

Osteokondral defekt alanlarında iyileşmenin değerlendirilmesi için literatürde çeşitli skrolama sistemleri mevcut olup, sıklıkla kullanılanlar arasında Pineda, Wakitani, O'Driscoll, Os Score, ICRS I, ICRS II, Modifiye Mankin skrolama sistemleri sayılabilir. Bunların arasında ilk sırada Pineda Skrolama Sistemi gelmekte olup, dört kategoriden oluşan semikantitatif bir skrolama sistemi olması ve genellikle osteokondral defekt iyileşmesinin takibinde kullanılması nedeniyle, patoloji uzmanının önceki deneyimlerini de göz önüne alarak bu çalışmamızda Pineda Skrolama Sistemi tercih edildi.

Tablo 3. 1 PİNEDA Semikantitatif skarlama sistemi

Defekt dolumu	% (Yüzde olarak)	Skor
	125	-1
	100	0
	75	1
	50	2
	25	3
	0	4
Osteokondral bileşke rekonstrüksiyonu		
	Tamamen	0
	Yaklaşık	1
	Hiç	2
Matriks boyanması		
	Normal	0
	Hafif azalmış	1
	Anlamli azalmış	2
	Hafif boyanma	3
	Hiç boyanma yok	4
Hücre morfolojisi		
	Normal	0
	Sıklıkla hyalen ve fibröz kıkırdak hücreleri	1
	Sıklıkla fibröz kıkırdak hücreleri	2
	Biraz kıkırdak hücreleri, sıklıkla fibroblastik hücreler	3
	Tamamen fibroblastik (non kartilaj) hücreler	4

3.9. İstatistiksel Analiz

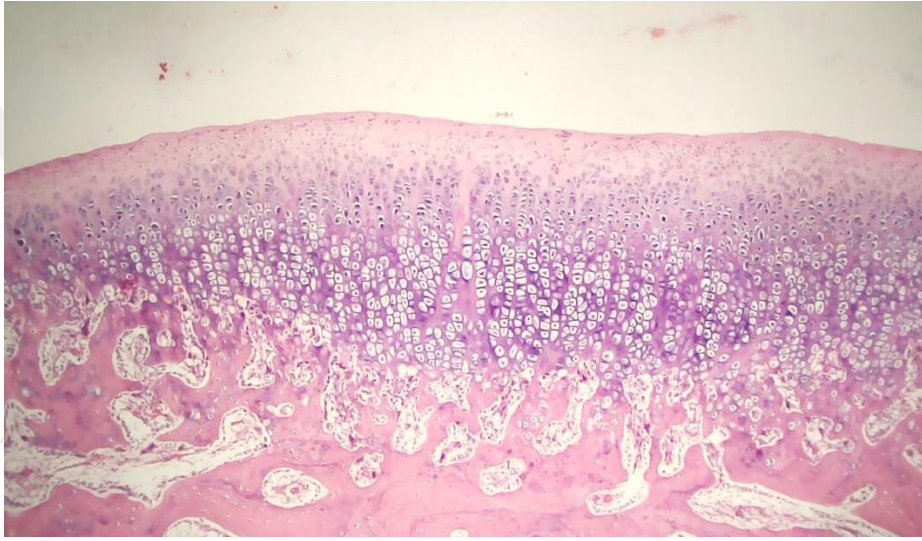
Üç grupta nitel değişkenler arasında ilişkinin aranacağı çalışmada %80 güç %5 yanlışla payı ve 0,65'lik etki büyüklüğü ile her grupta 8 olmak üzere toplamda en az 24 örnek kullanılacak. Örneklem hacmi için G*Power 3.1.9.6 programında ki-kare test ailesi kullanıldı.

Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Kategorik değişkenlere ilişkin veriler ise n (%) şeklinde verilmektedir. Nitel değişkenler arasındaki ilişki olup olmadığını değerlendirmek için çapraz tablolardan ve pearson ki-kare testlerinden yararlanılmaktadır. p değerleri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanılmıştır (IBM SPSS Statistics 22, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).

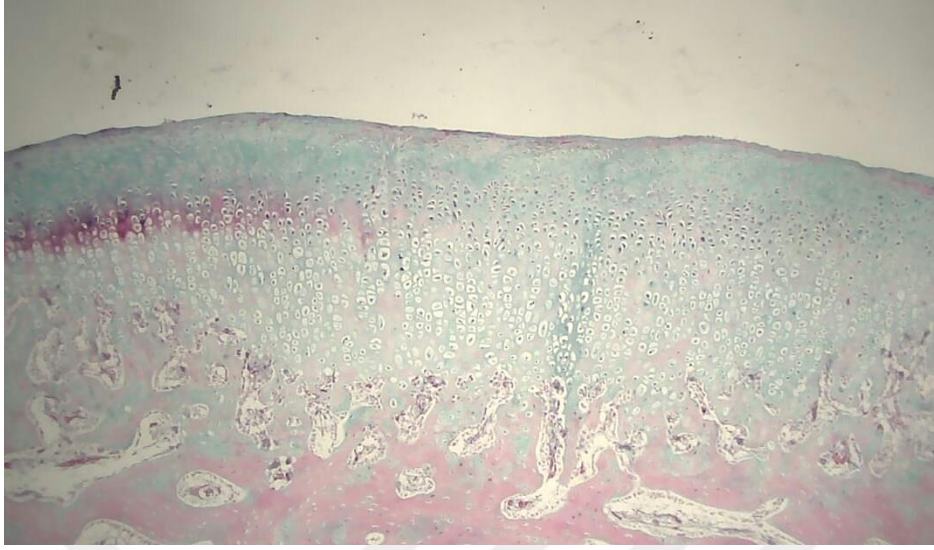
4.BULGULAR

Çalışmaya alınan tavşanlar standart yaşta ve kiloda oldukları için tavşanların yaş, kilo gibi özellikler bakımından aralarında anlamlı fark bulunup bulunmadığına bakılmadı. Alınan örneklerden biri yoğun inflamasyon nedeni ile değerlendirme dışı bırakıldı.

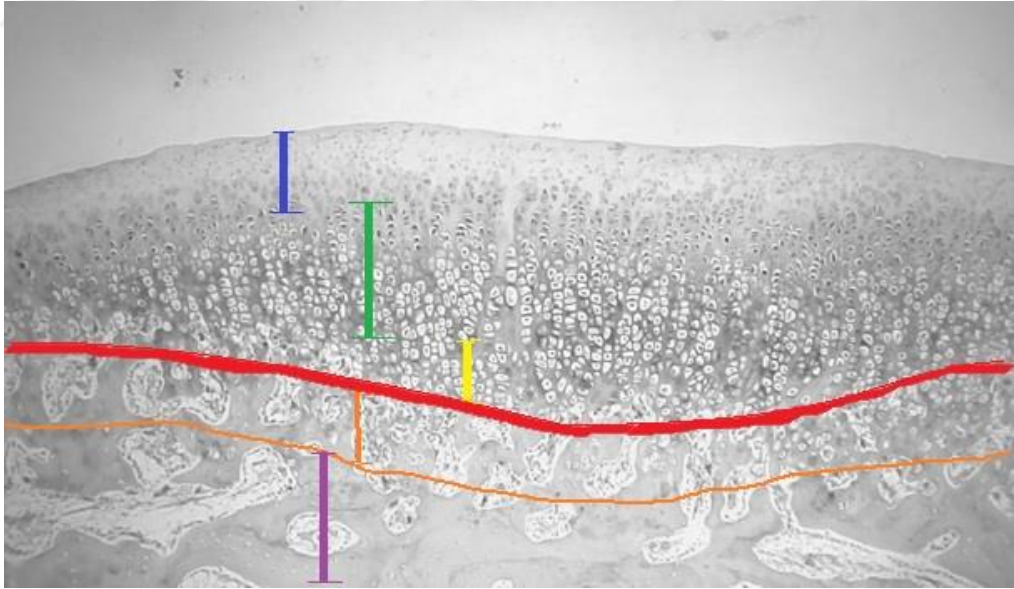
Normal eklem kesitleri iki farklı boyama için aşağıdaki şekilde görülmektedir. (Figür4.1-4.2)



Figür 4. 1:Normal eklem kesiti.Hematoksilen+Eozin rutin boyama, x4 büyütme. Bu kesitlerde defekt dolum yüzdesi, hücresel popülasyon ve osteokondral bileşke durumu değerlendirilmiştir.

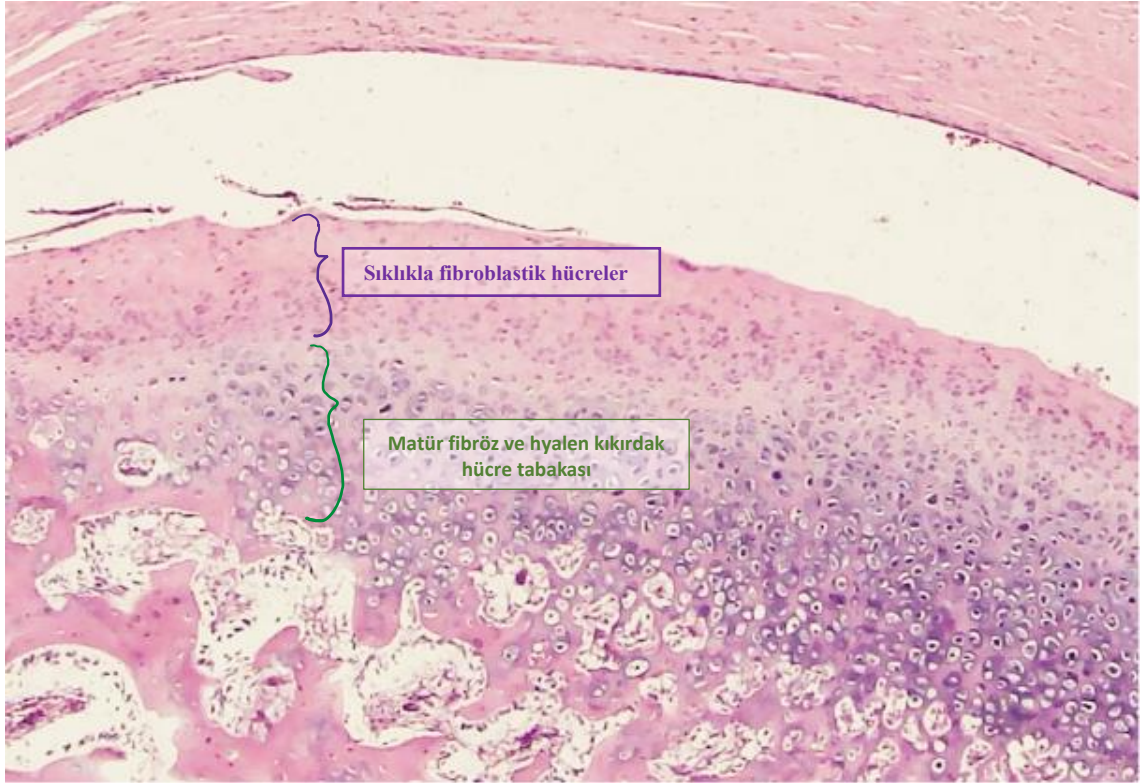


Figür 4. 2:Normal eklem kesiti-Gomori trichome Collagen Green Boyası.Figür 1 ile aynı bölge. Kıkırdak alanlar yeşil, kemik alanlar kırmızı, nükleuslar siyah renkli boyanmıştır. Bu kesitlerde kıkırdak onarım alanlarındaki yeşil boyanma yoğunluğu değerlendirildi.



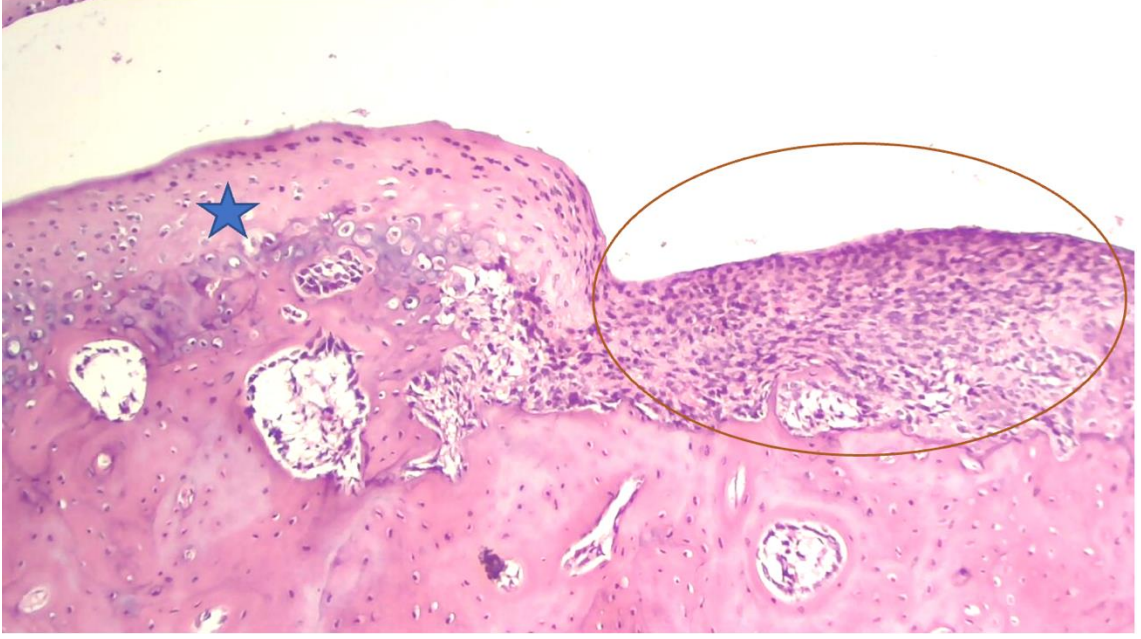
Figür 4. 3:Normal eklem kesiti histolojik alanlar. Mavi, yeşil ve sarı renkli çizgiler, eklem kıkırdak katmanlarını (zonlarını) göstermektedir. Mavi: Üst katman, Yeşil: Orta katman, Sarı: Derin katman. Kırmızı hat: Osteokondral bileşke hattı. Turuncu hat ve çizgi: Kalsifiye katman, Mor çizgi: Subkondral kemik alanları.

Kontrol grubunu oluşturan TME örneklerinin üçünde (%42) defekt dolum oranının %100 olduğu görüldü. Osteokondral bileşkenin üç örnekte (%42) tamamen rekonstrükte olduğu, üç örnekte (%42) ise hiç rekonstrükte olmadığı görüldü. Hücresel morfolojisi üç örnekte (%42.9) normaldi. Matriks boyanması hiçbir örnekte normal değildi.



Figür 4. 4: Kontrol Grubuna ait preparat. Defekt dolumu tam, ancak hücresel olarak yüzeyde ve işaretlerin solunda fibroblastik bağ doku hücre yoğunluğu mevcut. Hücresel morfoloji skor 1 olarak değerlendirildi.

Çalışma gruplarındaki defekt dolum oranlarına bakıldığında Çalışma Grubu-1 altı örnekte (%75) %100 dolum oranı, iki örnekte (%25) %75 dolum oranı görüldü.



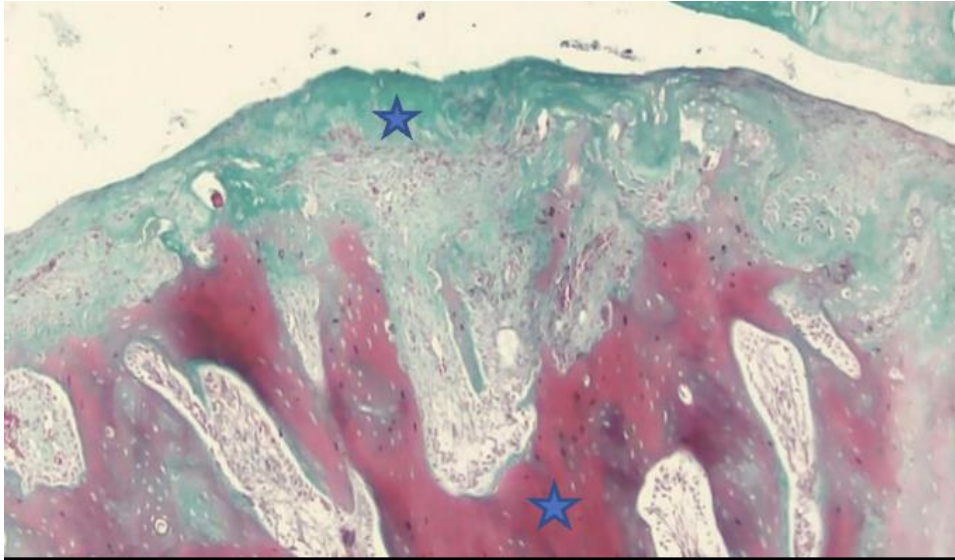
Figür 4. 5:Çalışma Grubu 1'e ait preparat.Tama yakın defekt dolumu, osteokondral bileşkenin düzenli görünümde olduğu, defekt alanında fibroblastik hücre baskınlığı gösteren piyes (Turuncu elips içi defekt alanı). Orta hattın solunda normal eklem kıkırdağı izlenmektedir (mavi yıldız).

Osteokondral bileşke rekonstrüksiyonun Çalışma Grubu 1'de dört örnekte (%50) tamamen olduğu görüldü.



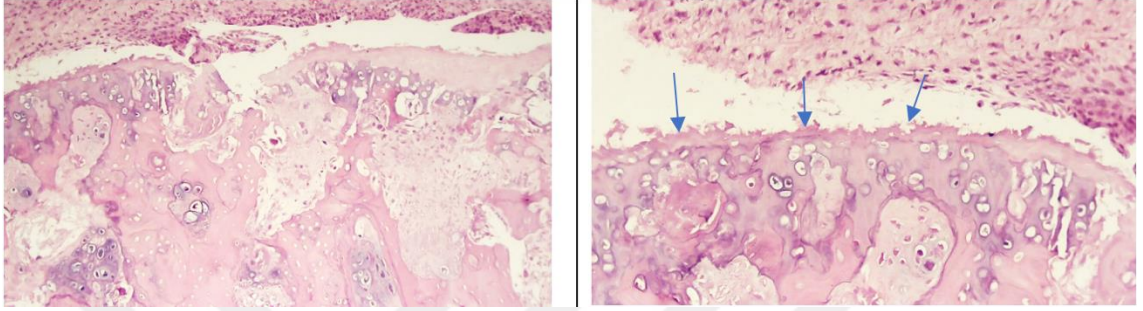
Figür 4. 6:Çalışma Grubu 1'e ait preparat. Görece düzensiz osteokondral bileşke (siyah oklar) ve fibroblastik hücrelerin baskın olduğu defekt alanı (mavi oklar).

Matriks boyanması, Çalışma Grubu 1’de dört örnekte (%50) normal, dört örnekte (%50) hafif azalmıştı. (Figür4.7)

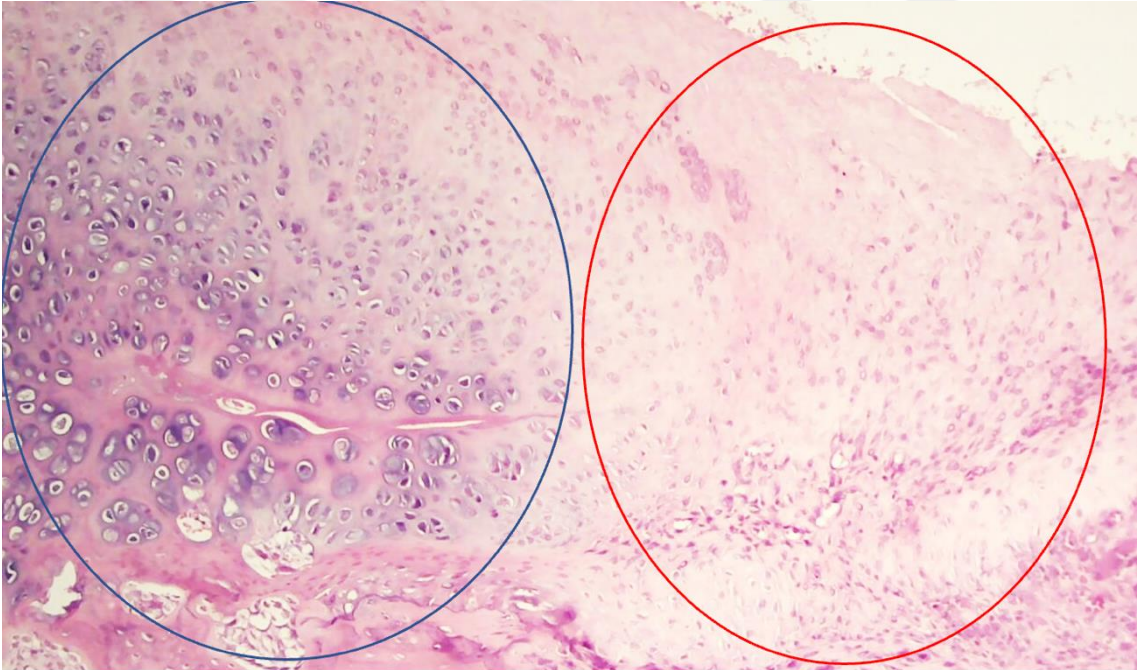


Figür 4. 7:Çalışma Grubu 1'e ait preparat. Boyanma yoğunluğu değerlendirilmesi. Yıldızlı alanlarda yoğun kollajen birikimi ve tam boyanma

Uygulanan lazer protokolü sonucunda Çalışma grubu 1’de dört örnekte normal morfoloji (%50), üç örnekte (%75) sıklıkla hyalen ve fibröz kıkırdak hücre olduğu görüldü. (Figür 4.8)

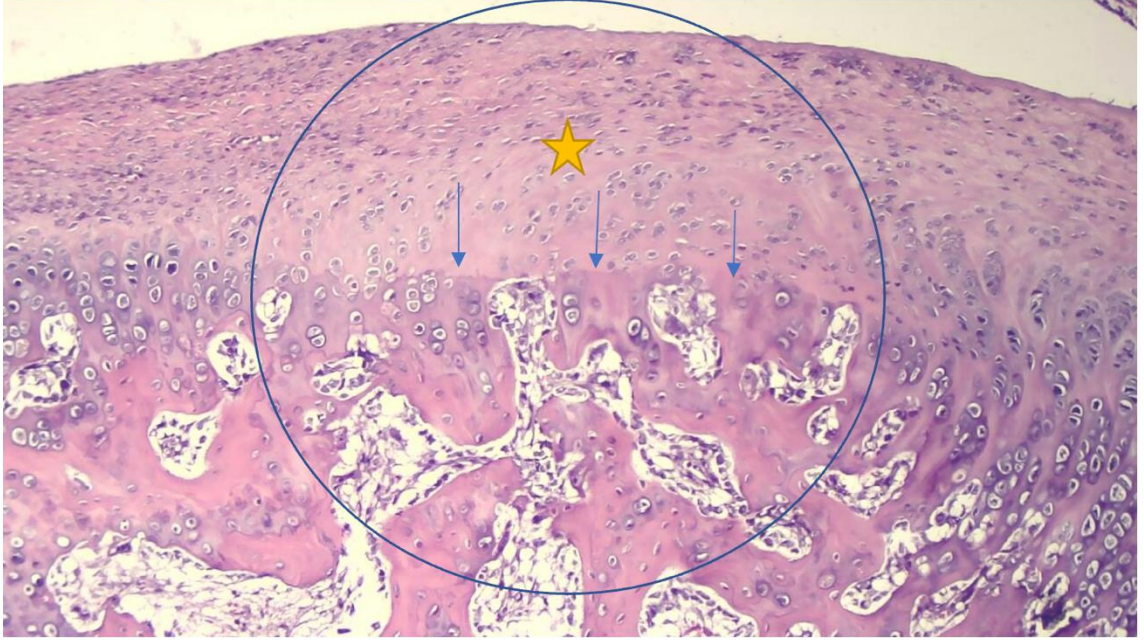


Figür 4. 8:Çalışma Grubu 1'e ait preparat. İyileşme gösteren defekt alanında dolum tam, hücrelilik olarak kıkırdak baskın, ancak eklem yüzeyinde ince fibrillasyonlar dikkati çekmiştir (mavi oklar).



Figür 4. 9:Çalışma Grubu 1'e ait preparat. Tam dolum gösteren defekt alanında fibroblastik ve fibröz kıkırdak hücre popülasyonu. Solda normal morfolojide hyalen kıkırdak hücreleri (mavi halka içi), sağda ise tariflenen fibroblastik popülasyon ve fibröz kıkırdak hücreleri (kırmızı halka içi).

Çalışma grubu 2'yi oluşturan altı örnekte (%75) defekt dolum oranı %100 bulundu. Osteokondral bileşke beş örnekte (%62.5) kısmen rekonstrükte olmuştu. Matriks boyanması altı örnekte (%75) normaldi. Hücresel morfoloji %62.5 oranında sıklıkla hyalen ve fibröz kıkırdak hücrelerden oluşmaktaydı. (Figür4.10-4.11)



Figür 4. 10:Çalışma Grubu 2'ye ait preparat. Tam dolum gösteren defekt alanı (mavi halka içi), osteokondral hat düzenli (mavi oklar), ancak hücresellik fibröz kıkırdak lehine baskın (sarı yıldız)



Figür 4. 11:Çalışma Grubu 2'ye ait preparat. Parsiyel dolum gösteren defekt alanı (mavi oklar). Zeminde fibroblastik hücre proliferasyonları mevcut. Komşu normal alanlarda hyalen kıkırdak hücreleri ve düzenli osteokondral bileşke izlenmektedir (siyah halka içi).

Gruplara göre “Defekt dolumu, Osteokondral bileşke, Matriks boyanması ve Hücresel morfoloji” bulguları tablo ile değerlendirildi (Tablo 4.1).

Tablo 4. 2 Bulgular Tablosu

		Grup						p
		KONTROL GRUBU		ÇALIŞMA GRUBU1 (GRR)		ÇALIŞMA GRUBU 2 (DİOD)		
		n	%	n	%	n	%	
Defekt Dolumu	125	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,247
	100	3	42,9	6	75,0	6	75,0	
	75	1	14,3	2	25,0	2	25,0	
	50	1	14,3	0	0,0	0	0,0	
	25	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	0	2	28,6	0	0,0	0	0,0	
Osteokondral Bileşke Rekonstrüksiyonu	Tamamen	3	42,9	4	50,00	3	37,50,	0,058
	Yaklaşık	1	14,3	4	50,	5	62,5	
	Hiç	3	42,9	0	0,0	0	0,0	
Matriks Boyanması	Normal	0	0,0(a)	4	50,0(b)	6	75,0(ab)	0,009
	Hafif azalmış	2	28,6(a)	4	50,0(a)	2	25,0(a)	
	Anlamlı azalmış	4	57,1(a)	0	0,0(b)	0	0,0(b)	
	Hafif boyanma	1	14,3(a)	0	0,0(a)	0	0,0(a)	
Hücrel morfoloji	Normal	3	42,9	4	50,0	3	37,5	0,321
	Sıklıkla hyalen ve fibröz kıkırdak hücre	1	14,3	3	37,5	5	62,5	
	Sıklıkla fibröz kıkırdak hücre	2	28,6	1	12,5	0	0,0	
	Biraz kıkırdak hücre	1	14,3	0	0,0	0	0,0	
	Tamamen non kartilaj hücreler	0	0,0	0	0,0	0	0,0	

Pearson ki-kare testi kullanıldı. (ab): Satır olarak ortak harf istatistiksel önemsizliği ifade etmektedir.

Defekt dolumu gruplar arasında incelendiğinde çalışma gruplarında kontrol grubuna göre %100 dolum oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışma grupları arasında defekt dolum oranları aynı bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. ($p=0.247$)

Osteokondral birleşimlerin gruplara göre dağılımları incelendiğinde dağılımlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p=0.058$) Çalışma Grubu 1’de osteokondral bileşke %50 oranında tamamen rekonstrükte olmuşken Çalışma Grubu 2’de bu oran %37.50 idi.

Matriks boyanma oranlarının gruplara göre dağılımı incelendiğinde, çalışma gruplarında matriks boyanması yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.009$).

Gruplara göre hücresel morfoloji (normal, hyalen kıkırdak ağırlıklı, fibröz kıkırdak ağırlıklı) dağılımı incelendiğinde fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P=0.321$). Kontrol grubunda %42.9 oranında normal morfolojik görünüm, Çalışma Grubu 1’de %50 oranında normal morfolojik görünüm vardı. Çalışma Grubu 2’de %62.5 oranında sıklıkla hyalen ve fibröz kıkırdak hücre popülasyonu görüldü.

5.TARTIŞMA

TME kompleksi, temporal kemiğin artiküler fossasına eklemlenen mandibular kondil; artiküler disk, retrodiskal doku; sinovyum; ligamentler ve ilişkili kaslardan oluşur. (Milorio, M, G.E. Ghali, P. Larsen, 2016).

TME'nin kranium ile bilateral artükülasyonu, TME pozisyonun mevcut oklüzyonu etkilemesi ve mevcut oklüzyondan etkilenmesi, artiküler yüzeylerin hyalin kartilaj yerine fibrokartilaj yapıda olması gibi özellikleri onu diğer sinoviyal eklemlerden farklı kılmaktadır. Bütün bu anatomik özellikler TME'yi ve hastalıklarını önemli kılmaktadır (Abendroth & Abendroth, 1995).

Temporomandibular eklem bozukluklarından biri olan osteoartrit TME'de lokal olarak ortaya çıkan kronik dejeneratif bir hastalıktır. Genellikle subkondral kemik ve diğer yumuşak ve sert dokulardaki patolojik değişikliklerin eşlik ettiği eklem kıkırdağının dejenerasyonu ve kaybı ile sonuçlanır (Wu ve ark., 2023). Bu semptomlar sonunda eklem yapısının tahrip olmasına neden olur ve böylece hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkiler.

Osteoartrit tedavisinde acil ve aktif müdahaleyi gerektiren esas olarak akut alevlenmeler ve hareket açıklığının azalmasıdır. Tedavide konservatif, non-invaziv veya cerrahi yöntemler tercih edilir (Z. Al-Ani, 2021).

Non-invaziv tedavilerden hasta eğitimi, oklüzal splint, termal tedaviler, lazer uygulamaları, fizyoterapi farmakolojik olmayan tedavi yöntemleridir (Kalladka ve ark., 2014). Ağrının giderilmesi, tedavinin önemli bir bölümünü oluşturur, eklem ağrısı olan hastalara non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) ve kas gevşeticiler reçete edilebilir.

Minimal invaziv tedavi seçenekleri arasında literatürde intra-artiküler olarak kök hücre kaynaklı ekzosom,(Y.-H. Lee ve ark., 2020.) trombosit zengin plazma (Wu ve ark., 2022), kortikosteroid, hyaluronik asit, orgotein, dekstroza proloterapisi, salin lavajı, lavajsız salin enjeksiyonu, analjezik ajanlar (bupivikain, morfin), NSAID'lerin (tenoksikam, indoprofen, fenilbutazon), enjeksiyonu artrit eklemlerin tedavisinde potansiyel terapötik olarak araştırılmıştır (Uthman ve ark., 2003).TME OA'sında yeni tedavi metodu çalışmaları devam etmektedir.

Genel diş hekimliği ve çene cerrahisi alanında lazer kullanımı oldukça yaygındır. Lazer terimi, İngilizce 'Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation' tanımının ilk harflerinden oluşturulmuştur. Lazerler düşük, orta ve yüksek güçte olmak üzere kendi içinde sınıflandırılırlar. Çalışmamızda kullanılan lazerler yeni nesil düşük enerjili ve geleneksel diod lazerdir. Düşük seviyeli lazer tedavisinin (DDL) TME-OA semptomlarını azalttığı ve eklem fonksiyonunu iyileştirdiği literatürde gösterilmiştir (Yanik ve ark., 2021). Literatür incelendiğinde TME OA üzerinde iki farklı lazerin tedavi amaçlı kullanılmadığı görüldü. Bu sebeple deneysel OA oluşturulup özgün bir lazer protokolü oluşturuldu. Çalışmamız bu açıdan özgünlük taşımaktadır.

Deneysel osteoartrit oluşturmak amacı ile çalışmamızda MIA (sodyum monoiodoasetat) kullanıldı. Literatürde MIA'nın eklemlerde osteoartritte görülen değişiklikleri oluşturduğunu gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (Artuzi ve ark., 2016; Duygu ve ark., 2011; Iturriaga ve ark.,2021.; Memis ve ark, 2018).

Güler ve arkadaşları 12 Yeni Zelanda beyaz erkek tavşanın her bir grubunun tek bir eklemine artrosentez yoluyla MIA (50 ml dozunda 1.5, 2, 2.5, 3 mg/ml konsantrasyonlarında) enjeksiyonu yapmışlardır. Enjeksiyon öncesi ve sonrası 2, 4 ve 6. haftalarda bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri elde etmişlerdir. Tavşan TME'sinde erken osteoartrit değişiklikler histolojik olarak 4. haftada ve 3 mg/ml MIA konsantrasyonunda bulmuşlardır. Subkondral kemik invazyonları ve kondrosit kümeleri (hipertrofik reaksiyon) ile bozulan osteokondral bağlantı ve subkondral kemikte artan trabeküleleşme yapısı 3 mg/ml MIA çözeltisi ile gözlemlenmiştir. Çalışmamızda literatüre uygun olarak OA belirtilerinin oluşması için 3mg/ml MIA uygulanıp 4 hafta

beklenmiştir. İyileşmenin takibi için defekt dolumu, osteokondral bileşke, matriks boyanması ve hücrel morfoloji değerlendirildi (Güler ve ark., 2011).

Çalışmamızda erkek beyaz ergin Yeni Zelanda tavşanı türü tercih edilmiştir. Yeni Zelanda tavşan eklemi anatomik olarak insan eklemine en çok benzeyen modeldir. OA ve yapılan tedaviler üzerinde hormonal etkinin bulunmaması için erkek tavşan tercih edilmiştir. Literatürdeki pek çok çalışmada erkek tür tercih edildiği görülmüştür (Artuzi ve ark., 2016; Güler ve ark., 2011; Iturriaga ve ark., 2021; Memis ve ark., 2018).

Çalışmamıza istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunabilmesi yeterli örnek oluşturmak ve etik kurallar göz önüne alınarak 30 adet ergin beyaz Yeni Zelanda erkek tavşan ile başlandı. Üç adet tavşan stres faktörü ile telef olup çalışmadan çıkarıldı. Bir adet tavşan, sağlıklı TME kesiti oluşturmak üzere işlem yapılmadan kurban edildi. Rastgele olarak; sekiz tavşan Kontrol Grubu'nu, dokuz tavşan Çalışma Grubu 1'i, dokuz tavşan Çalışma Grubu 2'yi, oluşturacak şekilde üç gruba ayrıldı. Tavşanlar sınıflandırıldıktan sonra literatürle uyumlu olarak ketamin xylazin karışımı genel anestezi oluşturmak amacıyla tavşanlara intramusküler olarak uygulandı (Artuzi ve ark., 2016). Tavşanlarda genel anestezi sonrası herhangi bir komplikasyon yaşanmadı.

Literatürdeki çalışmalarda MIA enjeksiyonu tavşanların göz lateralinden 1 cm uzaklıkta olacak şekilde cilt yüzeyinden yapılmıştır (Memis ve ark., 2018). Çalışmamızda ise enjeksiyonun doğrudan eklem kapsülü içerisine yapılması amacı ile insizyon ve yumuşak doku diseksiyonu temporomandibular eklem kapsülü ortaya çıkana kadar yapıldı ve sonrasında MIA enjekte edildi. Yara primer olarak kapatıldı.

Çalışma grubu 1'e, osteoartrit için gereken dört hafta beklendikten sonra sol eklem bölgesine yeni nesil çift dalga boylu lazer üreticinin belirttiği prosedüre göre uygulandı. Bu lazer 904-940 nm'lik dalga boyuna sahip 22 mW'lık IR (infra red, kızılötesi) LED ve 632-650 nm'lik dalga boyuna sahip 10 mW'lık GaAlAs (Galyum Alüminyum Arsenid) lazer kombinasyonu olan bir cihazdır. (GRR LAZER ®, 2000, Ankara, Türkiye)

Yeni nesil lazer cihazı ile literatürde daha önce yapılmış çalışma olmadığından bu çalışma OA amacı ile kullanımının ilk örneğidir. Üretici firmanın talimatı doğrultusunda art arda beş gün lazer uygulandı (pazartesten cumaya), diğer üç hafta ise pazartesi,

çarşamba, cuma günleri lazer uygulanarak 4 hafta boyunca toplamda 14 (5+9) seans yapıldı. Çalışma Grubu 2 osteoartrit için gereken dört hafta beklendikten sonra diod lazer uygulaması için cihaz 940 nm dalga boyu, 4 W güç ve aralıksız emüsyon değerlerine ayarlandı (EPIC™X Dental Diyet Lazer®). Sol eklem bölgesi için her tavşana 10 dk lazer uygulaması yapıldı. Lazer protokolü sonrasında tavşanlar eş zamanlı olarak sakrifiye edildi.

Çalışmamızda kullandığımız diod lazer osteoartrit ve diğer temporomandibular eklem bozukluklarında biyostimülasyon amacı ile sıklıkla kullanılmıştır. Çetiner ve arkadaşları orofasiyal ağrı, kısıtlı mandibular hareket, çiğneme güçlükleri ve hassas noktaları olan otuz dokuz hastada yaptıkları çalışma sonucunda DDLT alan hastaların maksimal ağız açma iyileşmesi, ağrı ve çiğneme güçlüğünde azalma istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. TMB için alternatif bir tedavi metodu olarak değerlendirmişlerdir (Çetiner ve ark., 2006).

Desai ve arkadaşları TME ağrısı şikâyeti olan ve öncesinde ağrının giderilmesinde başarısız olan kişisel tedavi, fizyoterapi, oklüzal splint tedavisi almış hastalara DDLT uygulamışlardır. 60 kişilik hasta popülasyonu iki gruba ayrılmış, çalışma grubuna 20 seans lazer, diğer gruba plasebo uygulamışlardır. Ağrı için görsel analog skala, ağız açıklığı ve lateral hareketler değerlendirilmiştir. Lazer grubunda daha iyi tedavi sonuçları elde edilmiştir (Desai ve ark., 2021). Çalışmamız hayvan çalışması olduğu için ağrı ve mandibular hareketler değerlendirilememiştir.

Çalışmamızda lazerlerin defekt dolumu, osteokondral bileşke rekonstrüksiyonu, matriks boyanması ve hücrel morfoloji dağılımı açısından etkileri incelendi. Defekt dolum oranlarına bakıldığında %100 dolum çalışma gruplarında altışar örnekte gözlenirken, kontrol grubunda üç örnekte gözlendi. Ayrıca kontrol grubunda iki örnekte defekt dolum oranı %0 idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,247$). Yüzdesel olarak bakıldığında lazer grubunda hücrel düzeyde doku iyileşme kapasitesinin daha iyi olduğu görüldü. Osteokondral bileşke rekonstrüksiyonu incelendiğinde kontrol grubunda tamamen rekonstrüksiyon %42,9, Çalışma Grubu 1’de %50, Çalışma Grubu 2’de %37,5 oranında idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı

fark bulunmadı ($p=0.058$). Yüzdesel olarak incelendiğinde çalışma gruplarındaki rekonstrüksiyon kontrol grubuna göre daha yüksekti.

Lemos ve arkadaşları yaptıkları çalışmada deneysel olarak OA oluşturulmuş ratlarda DDLT etkinliğini histolojik ve biyokimyasal analiz ile değerlendirmişlerdir. 24 adet OA oluşturulmuş rat iki gruba ayrılmış ve çalışma grubunda 12 adet rata 13 seans GaAlAs lazer uygulamışlardır, kontrol grubuna lazer uygulamamışlardır. Alınan eklem kesitlerinden MMP ve GAG seviyelerini ölçmüşlerdir. Lazer uygulanan grupta aktif MMP seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulmuşlardır. Çalışmamızın bulgularına uygun olarak DDLT'nin indüklenmiş artritli TME'de yeniden şekillenmeyi artırabileceğini ve doku onarımını geliştirebileceğini göstermişlerdir (Lemos ve ark., 2016).

Çalışmamızda alınan eklem örneklerinin matriks boyanma oranları incelendi. Kontrol grubunda hiçbir örnekte boyanma normal değildi. Dört örnekte (%57,1) anlamlı oranda boyanma azalmış bulundu. Çalışma Grubu 1'de altı örnekte (%75) boyanma normaldi. Çalışma Grubu 2'de ise dört örnekte (%50) boyanma normal bulundu. Çalışma ve kontrol grupları arasındaki boyanma farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.009$). Çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Çalışma gruplarında görülen matriks boyanma yüzdesinin fazla olmasını lazer biyostimülasyonunun doku rejenerasyonunu arttırması ile ilişkilendirebiliriz.

Cepera ve ark. hızlı maksiller genişletme prosedürlerinde düşük seviyeli lazer uygulamalarının kemik rejenerasyonu üzerindeki etkilerini değerlendirdiği çalışmada 8-12 yaş aralığında 27 hastada çalışma grubundaki 14 hastaya diod lazer (TWIN Lazer; MMOptics, São Carlos, Brezilya): 780 nm dalga boyu, 40 mW güç ve 10 J/cm² yoğunluk) midpalatal sütürün etrafında bulunan 10 noktaya uygulamışlardır. Maksilla oklüzal radyografileri, farklı zamanlarda dansitometri referansı olarak alüminyum ölçekli bir cetvel yardımıyla alınmıştır. Gruplar arasında oklüzal radyografilerdeki optik densite farklılıkları ölçülmüştür. Kemik yoğunluğunun değerlendirilmesinde, sonuçlar lazerin midpalatal sütürün açılmasını iyileştirdiğini ve kemik rejenerasyon sürecini hızlandırdığını göstermiştir (Cepera ve ark., 2012). Çalışmamızdaki bulgulara uyumlu olarak DDLT kemik rejenerasyon ve defekt dolum yüzdesini arttırmıştır.

Çalışmamızda lazer protokolü sonrasında oluşan hücresel morfoloji incelendi. Kontrol grubunda fibröz bağ dokusu ağırlıklı normal morfoloji 3 örnekte (%42,9), Çalışma Grubu 1’de 3 örnekte (%37,5), Çalışma Grubu 2’de 4 örnekte (%50) bulundu. Çalışma Grubu 1’de sıklıkla hyalen ve fibröz kıkırdak hücre popülasyonu beş örnekte (%62.5), Çalışma Grubu 2’de 3 örnekte (%37.5) görüldü.

Shanei ve arkadaşları tavşan kalvaryasında oluşturdukları defektin, düşük seviyeli lazer tedavisi ile lökosit ve trombosit zengin fibrinin (PRF) yeni kemik oluşumu üzerindeki ortak etkisini değerlendirmişlerdir. Cerrahiden bir ve iki ay sonra, kemik oluşumu, fibroblast ve osteoblast dahil olmak üzere histolojik ve histomorfometrik parametreler değerlendirmişlerdir. PRF ve DDLT kombine edildiği grupta kemik oluşumun yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçlarına paralel olarak ameliyattan bir ay sonra, kontrol grubunda daha yüksek derecede fibroblast görülürken, PRF VE DDLT kombine uygulandığı grupta fibroblast oranı en düşük bulunmuştur (Shanei ve ark., 2022).

Özdoğan ve arkadaşları 980nm dalga boyundaki diyot lazerin tip 2 diyabetik insan dermal fibroblast hücrelerinin çoğalma ve kollajen üretimine etkisini inceledikleri çalışmada lazer uygulamasının normoglisemik ve diyabetik hücrelerde Tip1 kollajen sentezini arttırdığını gözlemlemişlerdir (Özdoğan ve ark., 2021). Özdoğan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın sonuçlarına paralel olarak geleneksel lazer uygulamasının fibröz bağ dokusu ağırlıklı normal morfoloji yönünde rejenerasyonu yeni nesil lazere kıyasla daha çok arttırdığı görüldü.

Literatür incelendiğinde uygulanacak olan lazer biyostimülasyon terapilerinin kaç seans ve hangi enerji değerinde uygulanması gerekliliği üzerine bir kesinlik bulunmamaktadır. Memiş ve arkadaşları 21 adet ergin tavşan üzerinde MIA ile OA oluşturduktan sonra Çalışma Grubu 1’i oluşturan yedi adet tavşan TME’sine aralıksız emüsyon, 940 nm dalgaboyu, 5 W güç, 15 J/cm² yoğunlukta, 9 sn süreyle, 48 saat arayla 14 seans lazer uygulamışlardır, Çalışma Grubu 2’i oluşturan altı adet tavşana da aynı parametreler ile 24 saat aralıklarla 28 seans lazer uygulamışlardır. Kontrol grubunu oluşturan sekiz adet tavşana ise deneysel OA oluşturup herhangi bir lazer tedavi prosedürü uygulamamışlardır. Çalışma sonunda çalışma gruplarındaki normal doku

yüzdelерinin kontrol grubuna göre daha fazla oldukları görmüşlerdir ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır ($p>0.05$). (Memis ve ark., 2018). Çalışmamızda, çalışma grupları arasında lazer uygulama süreleri arasında farklılık yoktu, çalışmamızın bulgularına uyumlu olarak lazer uygulanan çalışma gruplarındaki iyileşme daha yüksek bulundu.

Peimani ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 32 adet rat üzerinde Komple Freund adjuvanı ile TME-OA oluşturduktan sonra ratları rastgele 16'şar iki gruba (çalışma ve kontrol) ayırmışlardır. 10 dakika süreyle, 100 mW gücünde 880 nm düşük seviyeli lazer ve 0,8 mm prob çapı ile çalışma grubuna lazer uygulamışlardır. Kontrol sıçanlarına lazer plasebo olarak uygulamışlardır. Kontrol ve çalışma grubundan 8 adet tavşanı deneyin 3. gününde, geri kalan sekizer tavşanı deneyin 7. gününde kurifiye etmişlerdir. Üç günlük tedaviden sonra çalışma grubundaki ratlarda kırıkta defektlerinin derecesi, inflamatuvar hücre sayısı, anjiyogenez, hücre katmanı sayısı ve artrit kontrol grubuna kıyasla anlamlı farklılık göstermemiştir ($P>0.05$). Yedi gün sonra, çalışma grubundaki kırıkta defektlerinin derecesi, inflamatuvar hücre sayısı, hücre katmanı sayısı ve artrit kontrollere kıyasla iyileşme oranı daha yüksek ve anlamlı bulmuşlardır ($P<0.05$) (Peimani & Sardary, 2014). İyileşmenin hücresel düzeyde görülebilmesi için lazer uygulamalarının en az 7 gün yapılması öngörülebilir. Çalışmamızda 14 seans lazer uygulaması yapıldı.

Lemos ve arkadaşları ise 100 adet erkek rat üzerinde Komple Freund adjuvanı uygulanarak OA oluşturmuşlardır. Hayvanları dört gruba ayırmışlardır. (Kontrol grubu (KG), Artrit grubu (AG), LG5, LG10 ve LG20 artritli ve sırasıyla 5, 10 ve 20 J/cm² dozlarında LLLT ile tedavi edilen hayvanlar). Ratlara 48 saat aralıklarla 10 seans lazer uygulamışlardır. TME histolojik kesitlerinin yanı sıra kırıkta, eklem diski ve çiğneme kaslarının histomorfometrik değerlendirmesi gerçekleştirmişlerdir. TME dokularının biyokimyasal analizi, sülfatlanmış glikozaminoglikanlar (GAG'lar), matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) 2 ve 9 zimografi ölçümleri ve IL-6, TNF- α ve IL-1 β sitokinleri için ELISA ölçümlerini yapmışlardır. Morfolojik analizler de DDLT'nin diskte daha iyi kollajen lifleri organizasyonunu ve disk ve eklem kırıktağında daha yüksek proteoglikan konsantrasyonunu desteklediğini göstermişlerdir. 3 ila 225 J/cm² arasındaki dozlarda uygulanan LLLT'nin inflamatuvar hücre sayısında azalma, daha az sinovyal hiperplazi, kollajen liflerinin daha iyi organizasyonu ve dağılımı ve anjiyogenez gibi

olumlu etkileri olduğunu göstermişlerdir. Lazer grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır. Çalışmamızda kullandığımız GRR lazer cihazının enerji aktarımı bu çalışmadaki enerji yoğunluğu ile uyumluydu (Lemos ve ark., 2019).

Artrosentez ve DDLT'nin kombine uygulandığı Yanık ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DC/TMD kriterlerine uygun TME-OA tanısı almış 36 hasta altı ay konservatif tedavi gördükten sonra iki gruba ayırmışlardır. Grup 1'e sadece artrosentez, Grup 2'ye artrosentez ile DDLT uygulamışlardır. GaAlAs diyot lazer 30 saniye süreyle (810 nm, 1,5 W, 400 m fiber, sürekli, yüzeyden 6 mm) altı seans uygulamışlardır. Grup 2'de Grup 1'e kıyasla kas palpasyon skorlarında ve mandibular hareketlerde daha fazla iyileşme gözlemlemişlerdir. Her iki tekniğin de eklem ağrısı ve fonksiyonunu iyileştirmiş olduğu, DDLT ile kombinasyonun miyofasiyal bileşenler için ek bir faydası olduğunu görmüşlerdir (Yanık ve ark., 2021). Çalışmamız hayvan çalışması olduğu için ağrı ve mandibular hareket parametreleri değerlendirilemedi ancak internal eklem bulguları çalışma gruplarında kontrol grubuna göre daha iyi sonuçlar gösterdi.

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. TME kompleksinin sadece kemik ve kıkırdak içeren belirli bir bölüm çalışmaya dahil edildi. Kas ve ligamentler incelemeye alınmadı. Hayvan çalışması olduğu için ağrı parametresi, maksimum ağız açıklığı, lateral hareketler gibi parametreler ölçülemedi. Histopatolojik incelemenin yanında histokimyasal inceleme, kondil başındaki ve eklem yüzeylerindeki kemik değişikliklerinin değerlendirilmesi için CBCT muayenesi bulgulara eklenebilirdi.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz histopatolojik sonuçlar ışığında lazer biyostimülasyon tedavisi sonucu hücre rejenerasyon kapasitesinin nicelik olarak arttığı görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmadı.

6. SONUÇ

Bu çalışmada 27 adet Yeni Zelanda beyaz tavşan kullanılarak TME’de deneysel osteoartrit oluşturulması planlandı. Histopatolojik incelemelerde Kontrol Grubu, Çalışma Grubu 1 ve Çalışma Grubu 2’yi oluşturan 26 adet tavşanda intra-artiküler olarak uygulanan 3 mg/ml’lik sodyum mono iyodoasetat solüsyonunun 1ml’lik miktarı ile OA bulgularının olduğu görüldü. Alınan temporomandibular eklem kesitlerinde, defekt dolum oranları, osteokondral bileşke rekonstrüksiyon yüzdesi, matriks boyanması ve hücrel morfoloji değerlendirilmiştir.

Matriks boyanma değerleri($p=0.009$) hariç çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da ($p >0.05$), çalışma gruplarındaki değerler kontrol grubuna göre daha yüksek olacak şekilde lazer grupları lehine idi. Yine yeni nesil çift dalga boylu lazer (904-940 nm’lik dalga boyuna sahip 22 mW’lık IR (kızılötesi) LED ve 632-650 nm’lik dalga boyuna sahip 10 mW’lık GaAlAs (Galyum Alüminyum Arsenid) geleneksel lazere (940 nm dalga boyu, 4 W güç, $10\text{J}/\text{cm}^2$ enerji yoğunluğu aralıksız emüsyon) göre matriks boyanması hariç diğer parametrelerden bir tanesinde (defekt dolumu) eşit bulgular ve diğer iki parametrede de (osteokondral bileşke rekonstrüksiyonu ve hücrel morfoloji) de istatistiksel olmasa da yeni nesil lazer lehine idi.

Elde edilen histopatolojik bulgular ışığında osteoartrit tedasında yeni nesil çift dalga boylu lazer (904-940 nm’lik dalga boyuna sahip 22 mW’lık IR (kızılötesi) LED ve 632-650 nm’lik dalga boyuna sahip 10 mW’lık GaAlAs (Galyum Alüminyum Arsenid) ve geleneksel diod lazer (940 nm dalga boyu, 4 W güç, $10\text{J}/\text{cm}^2$ enerji yoğunluğu ve aralıksız emüsyon) ile uygulanan 14 seans tedavi protokolü yeterli olmasa da faydalı olarak bulundu.

Temporomandibular eklem kompleksinin bütünü ile incelenemediği, klinik parametrelerin ölçülebildiği, farklı lazer biyostimülasyon protokollerinin uygulanabileceği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

OA belirtisi olan hastalarda doku onarım ve rejenerasyon kapasitesinin arttırmak, klinik semptomların azaltılması ve yaşam kalitesinin artırılması amacı ile farklı lazer biyostimülasyon tedavi protokollerinin oluşturulması ve bu konuda yeni çalışmaların yapılması gerektiği sonucuna varmaktayız.



KAYNAKLAR

- Abendroth, K., & Abendroth, B. (1995). Pathophysiology and epidemiology of osteoporosis. *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung*, 89(1), 5-11.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-33861-9_2
- AbuBakr, N., Salem, Z., Ali, Z., & El Assaly, M. (2018). Comparative evaluation of the early effects of the low-level laser therapy versus intra-articular steroids on temporomandibular joint acute osteoarthritis in rats: A histochemical, molecular and imaging evaluation. *Dental and Medical Problems*, 55(4), 359-366.
<https://doi.org/10.17219/DMP/96290>
- Al-Ani, M. Z., & Gray, R. J. M. (t.y.). *Temporomandibular disorders : a problem based approach*. Geliş tarihi 10 Kasım 2022, gönderen <https://www.wiley.com/en-us/Temporomandibular+Disorders%3A+A+Problem+Based+Approach%2C+2nd+Edition-p-9781119618744>
- Al-Ani, Z. (2021a). Temporomandibular Joint Osteoarthrosis: A Review of Clinical Aspects and Management. *Primary dental journal*, 10(1), 132-140.
https://doi.org/10.1177/2050168420980977/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_2050168420980977-FIG2.JPEG
- Al-Ani, Z. (2021b). Temporomandibular Joint Osteoarthrosis: A Review of Clinical Aspects and Management. *Primary dental journal*, 10(1), 132-140.
<https://doi.org/10.1177/2050168420980977>
- Alomar, X., Medrano, J., Cabratosa, J., Clavero, J. A., Lorente, M., Serra, I., Monill, J. M., & Salvador, A. (2007). Anatomy of the temporomandibular joint. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*, 28(3), 170-183.
<https://doi.org/10.1053/J.SULT.2007.02.002>
- Artuzi, F. E., Langie, R., Abreu, M. C. de, Quevedo, A. S., Corsetti, A., Ponzoni, D., & Puricelli, E. (2016). Rabbit model for osteoarthrosis of the temporomandibular joint as a basis for assessment of outcomes after intervention. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, 54(5), e33-e37.
<https://doi.org/10.1016/J.BJOMS.2016.01.022>
- Bag, A. K., Gaddikeri, S., Singhal, A., Hardin, S., Tran, B. D., Medina, J. A., & Curé, J. K. (2014). Imaging of the temporomandibular joint: An up-date. *World J Radiol*, 6(8). <https://doi.org/10.4329/wjr.v6.i8.567>
- Björdal, J. M., Couppé, C., Chow, R. T., Tunér, J., & Ljunggren, E. A. (2003). A systematic review of low level laser therapy with location-specific doses for pain from chronic joint disorders. *The Australian journal of physiotherapy*, 49(2), 107-116. [https://doi.org/10.1016/S0004-9514\(14\)60127-6](https://doi.org/10.1016/S0004-9514(14)60127-6)

- Blackwood, H. J. (1969). Pathology of the temporomandibular joint. *Journal of the American Dental Association* (1939), 79(1), 118-124.
<https://doi.org/10.14219/jada.archive.1969.0217>
- Blanksma, N. G., & van Eijden, T. M. G. J. (1990). Electromyographic heterogeneity in the human temporalis muscle. *Journal of dental research*, 69(10), 1686-1690.
<https://doi.org/10.1177/00220345900690101101>
- Burch, J. G. (1970). Activity of the accessory ligaments of the temporomandibular joint. *The Journal of prosthetic dentistry*, 24(6), 621-628. [https://doi.org/10.1016/0022-3913\(70\)90098-3](https://doi.org/10.1016/0022-3913(70)90098-3)
- Cascone, P., Nicolai, G., Vetrano, S., & Fabiani, F. (1999). TMJ biomechanical constraints: the disc and the retrodiscal tissue. *Bulletin du Groupement international pour la recherche scientifique en stomatologie & odontologie*, 41(1), 26-32.
- Cepera, F., Torres, F. C., Scanavini, M. A., Paranhos, L. R., Capelozza Filho, L., Cardoso, M. A., Siqueira, D. C. R., & Siqueira, D. F. (2012). Effect of a low-level laser on bone regeneration after rapid maxillary expansion. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 141(4), 444-450.
<https://doi.org/10.1016/J.AJODO.2011.10.023>
- Chen, D., Shen, J., Zhao, W., Wang, T., Han, L., Hamilton, J. L., & Im, H. J. (2017). Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. *Bone research*, 5. <https://doi.org/10.1038/BONERES.2016.44>
- Chen, K., Man, C., Zhang, B., Hu, J., & Zhu, S. S. (2013). Effect of in vitro chondrogenic differentiation of autologous mesenchymal stem cells on cartilage and subchondral cancellous bone repair in osteoarthritis of temporomandibular joint. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 42(2), 240-248.
<https://doi.org/10.1016/J.IJOM.2012.05.030>
- Coluzzi, D. J. (2004a). Fundamentals of dental lasers: Science and instruments. *Dental Clinics of North America*, 48(4), 751-770.
<https://doi.org/10.1016/j.cden.2004.05.003>
- Coluzzi, D. J. (2004b). Fundamentals of dental lasers: Science and instruments. *Dental Clinics of North America*, 48(4), 751-770.
<https://doi.org/10.1016/J.CDEN.2004.05.003>
- Cuccia, A. M., Caradonna, C., & Caradonna, D. (2011). Manual therapy of the mandibular accessory ligaments for the management of temporomandibular joint disorders. *Journal of the American Osteopathic Association*, 111(2), 102-112.
- Çetiner, S., Kahraman, S. A., & Yücetaş, Ş. (2006). Evaluation of low-level laser therapy in the treatment of temporomandibular disorders. *Photomedicine and laser surgery*, 24(5), 637-641. <https://doi.org/10.1089/PHO.2006.24.637>

- de Bont, L. G. M., & Stegenga, B. (1993). Pathology of temporomandibular joint internal derangement and osteoarthritis. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 22(2), 71-74. [https://doi.org/10.1016/S0901-5027\(05\)80805-7](https://doi.org/10.1016/S0901-5027(05)80805-7)
- de Felice, E. (2010). Shedding light: laser physics and mechanism of action. <https://doi.org/10.1258/phleb.2009.009036>, 25(1), 11-28. <https://doi.org/10.1258/PHLEB.2009.009036>
- de Nguyen, T., & Turcotte, J. Y. (1994). [Lasers in dentistry and in oral and maxillofacial surgery]. *Journal (Canadian Dental Association)*, 60(3), 227-228, 231. <https://europepmc.org/article/med/8156461>
- de Souza, R. F., Lovato da Silva, C. H., Nasser, M., Fedorowicz, Z., & Al-Muharraqi, M. A. (2012). Interventions for the management of temporomandibular joint osteoarthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2012(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007261.PUB2>
- Desai, A. P., Roy, S K, Ravinder, , Semi, S., & Balasundaram, T. (t.y.). Efficacy of Low-Level Laser Therapy in Management of Temporomandibular Joint Pain: A Double Blind and Placebo Controlled Trial. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 21. <https://doi.org/10.1007/s12663-021-01591-4>
- Diğ, Ğ. Ü., Fakültesi, H., Tezi, B., Danıgmanı, T., Sabri, D., & Ğğler, C. (t.y.). *TME ANKİLOZ ÇEŞİTLERİ VE TEDAVİLERİ UTKU MERİÇ OKÇU*.
- Dijkgraaf, L. C., de Bont, L. G. M., Boering, G., & Liem, R. S. B. (1996). Structure of the normal synovial membrane of the temporomandibular joint: a review of the literature. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 54(3), 332-338. [https://doi.org/10.1016/S0278-2391\(96\)90755-7](https://doi.org/10.1016/S0278-2391(96)90755-7)
- Dimitroulis, G. (2013). A new surgical classification for temporomandibular joint disorders. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 42(2), 218-222. <https://doi.org/10.1016/J.IJOM.2012.11.004>
- du Brul, P. (1980). Health politics, cost containment, and government efficiency. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 56(1), 103. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1808297/>
- Duygu, G., Güler, N., Çam, B., & Kürkcü, M. (2011). The effects of high molecular weight hyaluronic acid (Hylan G-F 20) on experimentally induced temporomandibular joint osteoarthritis: Part II. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 40(12), 1406-1413. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2011.07.909>

- Embree, M., Ono, M., Kilts, T., Walker, D., Langguth, J., Mao, J., Bi, Y., Barth, J. L., & Young, M. (2011). Role of subchondral bone during early-stage experimental TMJ osteoarthritis. *Journal of dental research*, 90(11), 1331-1338. <https://doi.org/10.1177/0022034511421930>
- Eriksson, P. O., Eriksson, A., Ringqvist, M., & Thornell, L. E. (1981). Special histochemical muscle-fibre characteristics of the human lateral pterygoid muscle. *Archives of oral biology*, 26(6), 495-507. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(81\)90008-X](https://doi.org/10.1016/0003-9969(81)90008-X)
- Fonseca RJ. (2017). No Title. İçinde *Oral and Maxillofacial Surgery-E-Book* (3., ss. 327-354). Elsevier Health Sciences.
- Fujisawa, T., Kuboki, T., Kasai, T., Sonoyama, W., Kojima, S., Uehara, J., Komori, C., Yatani, H., Hattori, T., & Takigawa, M. (2003). A repetitive, steady mouth opening induced an osteoarthritis-like lesion in the rabbit temporomandibular joint. *Journal of dental research*, 82(9), 731-735. <https://doi.org/10.1177/154405910308200914>
- Fuss, F. K. (1990). Kinematics and dynamics of the temporomandibular joint and of the movements of the mandible. *Gegenbaurs morphologisches Jahrbuch*, 136(1), 37-68.
- Giannakopoulos, H. E., Quinn, P. D., Granquist, E., & Chou, J. C. (2009). Posttraumatic temporomandibular joint disorders. *Cranio: the journal of craniomandibular practice*, 2(2), 91-101. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1215872>
- Gilheaney, Ó., Stassen, L. F. A., & Walshe, M. (2022). The epidemiology, nature, and impact of eating and swallowing problems in adults presenting with temporomandibular disorders. *Cranio : the journal of craniomandibular practice*, 40(6). <https://doi.org/10.1080/08869634.2020.1781453>
- Görür, D. İ. (2009). *Temporomandibuler eklemden (TME) disk deplasmanlarının düşük enerji seviyeli laser ile tedavisinin subjektif ve objektif olarak değerlendirilmesi*. <https://dspace.ankara.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12575/35840>
- Gray, R., & Al-Ani, Z. (2010). Risk management in clinical practice. Part 8. Temporomandibular disorders. *British dental journal*, 209(9), 433-449. <https://doi.org/10.1038/SJ.BDJ.2010.981>
- Gremillion, H. A., & Klasser, G. D. (2017). Temporomandibular disorders: A translational approach from basic science to clinical applicability. *Temporomandibular Disorders: A Translational Approach from Basic Science to Clinical Applicability*, 1-217. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-57247-5/COVER>
- Guzman, R. E., Evans, M. G., Bove, S., Morenko, B., & Kilgore, K. (2003). Mono-iodoacetate-induced histologic changes in subchondral bone and articular cartilage of rat femorotibial joints: an animal model of osteoarthritis. *Toxicologic pathology*, 31(6), 619-624. <https://doi.org/10.1080/01926230390241800>

- Güler, N., Kürkü, M., Duygu, G., & Am, B. (2011). Sodium iodoacetate induced osteoarthritis model in rabbit temporomandibular joint: CT and histological study (part I). *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 40(11), 1289-1295. <https://doi.org/10.1016/J.IJOM.2011.07.908>
- Han, M. D., & Liebllich, S. E. (2022). Anatomy and Pathophysiology of the Temporomandibular Joint. İçinde *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery* (ss. 1535-1550). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-91920-7_51
- Horst, O. v., Cunha-Cruz, J., Zhou, L., Manning, W., Mancl, L., & DeRouen, T. A. (2015). Prevalence of pain in the orofacial regions in patients visiting general dentists in the Northwest Practice-based REsearch Collaborative in Evidence-based DENTistry research network. *Journal of the American Dental Association* (1939), 146(10), 721-728.e3. <https://doi.org/10.1016/J.ADAJ.2015.04.001>
- Iturriaga, V., Bélgica Vásquez, & Bornhardt, T., & del Sol, M. (t.y.). *Effects of low and high molecular weight hyaluronic acid on the osteoarthritic temporomandibular joint in rabbit*. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03763-x/Published>
- Janal, M. N., Raphael, K. G., Nayak, S., & Klausner, J. (2008). Prevalence of myofascial temporomandibular disorder in US community women. *Journal of oral rehabilitation*, 35(11), 801-809. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2842.2008.01854.X>
- Jiao, K., Niu, L. N., Wang, M. Q., Dai, J., Yu, S. bin, Liu, X. D., & Wang, J. (2011). Subchondral bone loss following orthodontically induced cartilage degradation in the mandibular condyles of rats. *Bone*, 48(2), 362-371. <https://doi.org/10.1016/J.BONE.2010.09.010>
- Jonasson, T. H., Zancan, R., de Oliveira Azevedo, L., Fonseca, A. C., Silva, M. C. da, Giovanini, A. F., Zielak, J. C., & Araujo, M. R. de. (2017). Effects of low-level laser therapy and platelet concentrate on bone repair: Histological, histomorphometric, immunohistochemical, and radiographic study. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 45(11), 1846-1853. <https://doi.org/10.1016/J.JCMS.2017.08.008>
- Kabak, M., Erdem GÜLTİKEN, M., & Onuk, B. (2007). Yeni Zelanda tavşanında (*Oryctolagus cuniculus* L.) articulatio temporomandibularis ve çiğneme kaslarının anatomisi *. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 54, 149-154.
- Kalladka, M., Quek, S., Heir, G., Eliav, E., Mupparapu, M., & Viswanath, A. (2014). Temporomandibular joint osteoarthritis: diagnosis and long-term conservative management: a topic review. *Journal of Indian Prosthodontic Society*, 14(1), 6-15. <https://doi.org/10.1007/S13191-013-0321-3>

- Khadra, M., Lyngstadaas, S. P., Haanæs, H. R., & Mustafa, K. (2005). Effect of laser therapy on attachment, proliferation and differentiation of human osteoblast-like cells cultured on titanium implant material. *Biomaterials*, 26(17), 3503-3509. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2004.09.033>
- Laskin, D. M., Greene, C. S., & Hylander, W. L. (t.y.). *Temporomandibular Disorders An Evidence-Based Approach to Diagnosis and Treatment* Edited by.
- Lee, Y. H., Park, H. K., Auh, Q. S., Nah, H., Lee, J. S., Moon, H. J., Heo, D. N., Kim, I. S., & Kwon, I. K. (2020). Emerging Potential of Exosomes in Regenerative Medicine for Temporomandibular Joint Osteoarthritis. *International journal of molecular sciences*, 21(4). <https://doi.org/10.3390/IJMS21041541>
- Lee, Y.-H., Park, H.-K., Auh, Q.-S., Nah, H., Lee, J. S., Moon, H.-J., Heo, D. N., Kim, I. S., & Kwon, I. K. (t.y.). *Molecular Sciences Emerging Potential of Exosomes in Regenerative Medicine for Temporomandibular Joint Osteoarthritis*. <https://doi.org/10.3390/ijms21041541>
- Lemos, G. A., Rissi, R., Luiz De Souza Pires, I., Prado De Oliveira, L., Aparecida De Aro, A., Edson, & Pimentel, R., Evanisi, & Palomari, T. (1946). *Low-level laser therapy stimulates tissue repair and reduces the extracellular matrix degradation in rats with induced arthritis in the temporomandibular joint*. <https://doi.org/10.1007/s10103-016-1946-3>
- Lemos, G. A., Ulisses, A., Batista, D., Lopes, P., Da Silva, P., Araújo, D. N., Emmanuely, W., Sarmiento, A., Evanisi, & Palomari, T. (t.y.). *Photobiostimulation activity of different low-level laser dosage on masticatory muscles and temporomandibular joint in an induced arthritis rat model*. <https://doi.org/10.1007/s10103-019-02933-y>
- Li, H., Zhang, X. Y., Wu, T. J., Cheng, W., Liu, X., Jiang, T. T., Wen, J., Li, J., Ma, Q. L., & Hua, Z. C. (2013). Endoplasmic reticulum stress regulates rat mandibular cartilage thinning under compressive mechanical stress. *The Journal of biological chemistry*, 288(25), 18172-18183. <https://doi.org/10.1074/JBC.M112.407296>
- Martens, L. C. (2011). Laser physics and a review of laser applications in dentistry for children. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 12(2), 61-67. <https://doi.org/10.1007/BF03262781>
- McNamara, J. A. (1973). The independent functions of the two heads of the lateral pterygoid muscle. *The American journal of anatomy*, 138(2), 197-205. <https://doi.org/10.1002/AJA.1001380206>
- Memis, S., Candirli, C., & Kerimoglu, G. (2018). Short term histopathological effects of GaAlAs laser on experimentally induced TMJ osteoarthritis in rabbits. *Brazilian oral research*, 32. <https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2018.VOL32.0090>

- Miloro, M, G.E. Ghali, P. Larsen, and P. W. (2016). *Peterson ' s principles of oral and maxillofacial surgery , 3rd edition by Michael.*
- Nadhreen, A. A., Alamoudi, N. M., & Elkhodary, H. M. (2019a). Low-level laser therapy in dentistry: Extra-oral applications. *Nigerian journal of clinical practice*, 22(10), 1313-1318. https://doi.org/10.4103/NJCP.NJCP_53_19
- Nadhreen, A. A., Alamoudi, N. M., & Elkhodary, H. M. (2019b). *Low-level Laser Therapy in Dentistry: Extra-oral Applications.*
https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_53_19
- Netter's Head and Neck Anatomy for Dentistry - 9780323392280.* (t.y.). Geliş tarihi 08 Kasım 2022, gönderen <https://www.us.elsevierhealth.com/netters-head-and-neck-anatomy-for-dentistry-9780323392280.html>
- Okeson Jeffrey P. (2019). *Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion - Jeffrey P. Okeson - 8th Edition.* 260-284.
- ÖZCAN, A., & SEVİMAY, M. (2016). Diş Hekimliğinde Lazer. *Türkiye Klinikleri Diş Hekimliği Bilimleri Dergisi*, 22(2), 122-129.
<https://doi.org/10.5336/DENTALSCI.2011-24051>
- Peimani, A., & Sardary, F. (2014). Effect of Low-Level Laser on Healing of Temporomandibular Joint Osteoarthritis in Rats. *Journal of Dentistry*, 11(3).
www.jdt.tums.ac.ir
- Polur, I., Lee, P. L., Servais, J. M., Xu, L., & Li, Y. (2010). Role of HTRA1, a serine protease, in the progression of articular cartilage degeneration. *Histology and histopathology*, 25(5), 599-608. <https://doi.org/10.14670/HH-25.599>
- Rayne, J. (1987). Functional anatomy of the temporomandibular joint. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 25(2), 92-99. [https://doi.org/10.1016/0266-4356\(87\)90002-7](https://doi.org/10.1016/0266-4356(87)90002-7)
- Shanei, F., Khoshzaban, A., Taleghani, F., Tehranchi, M., & Tayeed, M. H. (2022). The Effect of Low-Level Laser Therapy in Combination with Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin on Bone Regeneration in Rabbits' Calvarial Defects: Histologic and Histomorphometric Studies. *Cell Journal (Yakhteh)*, 24(6), 346.
[/pmc/articles/PMC9315208/](https://pmc/articles/PMC9315208/)
- Shen, M., Luo, Y., Niu, Y., Chen, L., Yuan, X., Goltzman, D., Chen, N., & Miao, D. (2013). 1,25(OH)2D deficiency induces temporomandibular joint osteoarthritis via secretion of senescence-associated inflammatory cytokines. *Bone*, 55(2), 400-409.
<https://doi.org/10.1016/J.BONE.2013.04.015>
- Smith, S. B., Maixner, D. W., Greenspan, J. D., Dubner, R., Fillingim, R. B., Ohrbach, R., Knott, C., Slade, G. D., Bair, E., Gibson, D. G., Zaykin, D. v., Weir, B. S., Maixner, W., & Diatchenko, L. (2011). Potential genetic risk factors for chronic

- TMD: genetic associations from the OPPERA case control study. *The journal of pain*, 12(11 Suppl). <https://doi.org/10.1016/J.JPAIN.2011.08.005>
- Stegenga, B., de Bont, L. G. M., Boering, G., & van Willigen, J. D. (1991). Tissue responses to degenerative changes in the temporomandibular joint: a review. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 49(10), 1079-1088. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(91\)90143-A](https://doi.org/10.1016/0278-2391(91)90143-A)
- Stein, A., Benayahu, D., Maltz, L., & Oron, U. (2005). Low-level laser irradiation promotes proliferation and differentiation of human osteoblasts in vitro. *Photomedicine and laser surgery*, 23(2), 161-166. <https://doi.org/10.1089/PHO.2005.23.161>
- Stocum, D. L., & Roberts, W. E. (2018). Part I: Development and Physiology of the Temporomandibular Joint. *Current Osteoporosis Reports*, 16(4), 360-368. <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0447-7>
- Şakul BU, B. B. (2009). *No Title* (1.baskı). Özkan Matbacılık.
- Tanaka, E., Detamore, M. S., & Mercuri, L. G. (2008). Degenerative disorders of the temporomandibular joint: etiology, diagnosis, and treatment. *Journal of dental research*, 87(4), 296-307. <https://doi.org/10.1177/154405910808700406>
- Toller, P. A. (1973). Osteoarthritis of the mandibular condyle. *British dental journal*, 134(6), 223-231. <https://doi.org/10.1038/SJ.BDJ.4802982>
- Ujin Yap, A., Cao, Y., Zhang, M. J., Lei, J., & Fu, K. Y. (2021). Age-related differences in diagnostic categories, psychological states and oral health-related quality of life of adult temporomandibular disorder patients. *Journal of oral rehabilitation*, 48(4), 361-368. <https://doi.org/10.1111/JOOR.13121>
- Uthman, I., Raynauld, J. P., & Haraoui, B. (2003). Intra-articular therapy in osteoarthritis. *Postgraduate Medical Journal*, 79(934), 449-453. <https://doi.org/10.1136/PMJ.79.934.449>
- Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, K., Yılmaz Özdoğan, C., Kenar, H., Üniversitesi, K., ve Klinik Araştırmalar Merkezi, D., ve Obezite Araştırma Laboratuvarı, D., Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, A., Fakültesi, M., Mühendisliği Bölümü, T., Yazar, S., & Author, C. (2021). DİYOT LAZERİN TİP 2 DİYABETİK İNSAN DERMAL FİBROBLAST HÜCRELERİNİN ÇOĞALMA VE KOLLAJEN ÜRETİMİNE ETKİSİ EFFECTS OF DIODE LASER ON TYPE 2 DIABETIC HUMAN DERMAL FIBROBLAST PROLIFERATION AND COLLAGEN SYNTHESIS. *KOU Sag Bil Derg*, 7(2), 174-180. <https://doi.org/10.30934/kusbed.884859>
- Valesan, L. F., Da-Cas, C. D., Réus, J. C., Denardin, A. C. S., Garanhani, R. R., Bonotto, D., Januzzi, E., & de Souza, B. D. M. (2021). Prevalence of temporomandibular joint disorders: a systematic review and meta-analysis.

- Clinical oral investigations*, 25(2), 441-453. <https://doi.org/10.1007/S00784-020-03710-W>
- Wang, X. D., Cui, S. J., Liu, Y., Luo, Q., Du, R. J., Kou, X. X., Zhang, J. N., Zhou, Y. H., & Gan, Y. H. (2014). Deterioration of mechanical properties of discs in chronically inflamed TMJ. *Journal of dental research*, 93(11), 1170-1176. <https://doi.org/10.1177/0022034514552825>
- Wang, X. D., Kou, X. X., He, D. Q., Zeng, M. M., Meng, Z., Bi, R. Y., Liu, Y., Zhang, J. N., Gan, Y. H., & Zhou, Y. H. (2012). Progression of cartilage degradation, bone resorption and pain in rat temporomandibular joint osteoarthritis induced by injection of iodoacetate. *PloS one*, 7(9). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0045036>
- Wang, X. D., Zhang, J. N., Gan, Y. H., & Zhou, Y. H. (2015). Current understanding of pathogenesis and treatment of TMJ osteoarthritis. *Journal of dental research*, 94(5), 666-673. <https://doi.org/10.1177/0022034515574770>
- Wu, C. bin, Sun, H. J., Sun, N. N., & Zhou, Q. (2023). Analysis of the Curative Effect of Temporomandibular Joint Disc Release and Fixation Combined with Chitosan Injection in the Treatment of Temporomandibular Joint Osteoarthritis. *Journal of Clinical Medicine*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/JCM12041657/S1S2>
- Wu, C. bin, Sun, N. N., Zhang, D., Wang, Q., & Zhou, Q. (2022). Efficacy analysis of splint combined with platelet-rich plasma in the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 4540. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2022.996668/BIBTEX>
- Yalçın, S., & Aktaş, İ. (2011). *Dişhekimliğinde Temporomandibular Eklem Hastalarına Yaklaşım*.
- Yale, S. H., Allison, B. D., & Hauptfuehrer, J. D. (1966). An epidemiological assessment of mandibular condyle morphology. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 21(2), 169-177. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(66\)90238-6](https://doi.org/10.1016/0030-4220(66)90238-6)
- Yamaguchi, T., Nakaoka, H., Yamamoto, K., Fujikawa, T., Kim, Y. I., Yano, K., Haga, S., Katayama, K., Shibusawa, T., Park, S. B., Maki, K., Kimura, R., & Inoue, I. (2014). Genome-wide association study of degenerative bony changes of the temporomandibular joint. *Oral diseases*, 20(4), 409-415. <https://doi.org/10.1111/ODI.12141>
- Yanik, S., Polat, M. E., & Polat, M. (2021a). Effects of arthrocentesis and low-level laser therapy on patients with osteoarthritis of the temporomandibular joint. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, 59(3), 347-352. <https://doi.org/10.1016/J.BJOMS.2020.08.110>
- Yanik, S., Polat, M. E., & Polat, M. (2021b). Effects of arthrocentesis and low-level laser therapy on patients with osteoarthritis of the temporomandibular joint. *The*

- British journal of oral & maxillofacial surgery*, 59(3), 347-352.
<https://doi.org/10.1016/J.BJOMS.2020.08.110>
- Zarb GA CG. (1995). No Title. İçinde *Osteoarthrosis/osteoarthritis; Temporomandibular Joint and Masticatory Muscle Disorders 2. Edition*. Mosby.
- Ziad al-ani. (1973). <https://doi.org/10.1177/2050168420980977>

