



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**GALLIUM ALUMINIUM ARSENİDE DIODE
LAZERİN TEMPOROMANDİBULAR
EKLEMDE OLUŞTURULAN DENEYSEL
OSTEOARTRİT ÜZERİNE ERKEN
DÖNEMDEKİ BİYOSTİMÜLASYON
ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Sadi MEMİŞ

DOKTORA TEZİ

Doç. Dr. Celal ÇANDIRLI

TRABZON-2016



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**GALLIUM ALUMINIUM ARSENİDE DIODE
LAZERİN TEMPOROMANDİBULAR
EKLEMDE OLUŞTURULAN DENEYSEL
OSTEOARTRİT ÜZERİNE ERKEN
DÖNEMDEKİ BİYOSTİMÜLASYON
ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Sadi MEMİŞ

DOKTORA TEZİ

Doç. Dr. Celal ÇANDIRLI

TRABZON-2016

ONAY

Bu tez Yüksek Lisans/Doktora Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur.

Doç. Dr. Celal ÇANDIRLI

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı



(İmza)

Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Sadi MEMİŞ'in hazırladığı "Gallium Aluminium Arsenide Diode Lazerin Temporomandibular Eklemden Oluşturulan Deneysel Osteoartrit Üzerine Erken Dönemdeki Biyostimülasyon Etkisinin Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi" başlıklı tez KTÜ Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman Doç. Dr. Celal ÇANDIRLI



Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Celal ÇANDIRLI

Yrd. Doç. Dr. Yavuz Tolga KORKMAZ

Yrd. Doç. Dr. Esra ERCAN

Doç. Dr. Bozkurt Kubilay IŞIK

Doç. Dr. Sabri Cemil İŞLER



Tarih: 07.04/2016..

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

.....

Prof. Dr. Ali Osman KILIÇ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

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

07.04.2016

Sadi MEMİŞ

İthaf

Doktora tezimi bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim anneme, babama, kardeşime ve Dark'a ithaf ediyorum...



TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bilgisini paylaştan, eğitimime yaptığı katkılardan dolayı minnettar olduğum sevgili hocam ve danışmanım Sayın Doç. Dr. Celal ÇANDIRLI'ya,

Sonsuz destekleri için Karadeniz Teknik Üniversitesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı hocalarım Yrd. Doç. Dr. Yavuz Tolga KORKMAZ'a, Yrd. Doç. Dr. Nuray Yılmaz ALTINTAŞ'a, üzerimde büyük emeği olan Prof. Dr. Figen Çizmecici ŞENEL'e, asistan arkadaşlarıma ve klinik çalışanlarıma,

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi A.D.'na araştırma görevlisi olarak başladığım ilk günden beri her konuda yardıma koşan Dr. Ezher Hamza DAYISOYLU'ya,

Tezimin deney aşamasında yardımlarıyla katkıda bulunan Dt. Emre BALABAN'a, Dt. Onur YILMAZ'a, Stj. Dt. Gamze ERGİN'e ve değerli arkadaşım Yrd. Doç. Dr. Burak CEZAIRLİ'ye,

Çalışmamızın histolojik incelemesini yapan Karadeniz Teknik Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Gökçen KERİMOĞLU'na,

Ayrıca bu tez çalışmasını destekleyen Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne (Proje Kodu: HDP - 13482),

sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Araş. Gör. Sadi MEMİŞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İç Kapak Sayfası	
KABUL ve ONAY	
BEYAN	
İthaf	
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ	xi
KISALTMA, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ	xii
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Temporomandibular Eklem ve Çiğneme Kaslarının Embriyolojisi	5
4.2. Temporomandibular Eklem ve Anatomisi	6
4.2.1. Temporomandibular Eklem Kemik Yapıları	7
4.2.2. Sinoviyal Membran ve Sinoviyal Sıvı	9
4.2.3. Eklem Kapsülü	10
4.2.4. Eklem Diski	11
4.2.5. Temporomandibular Eklem Ligamanları	12
4.2.5.1. Kollateral Ligamanlar	12
4.2.5.2. Kapsüler Ligaman	13
4.2.5.3. Temporomandibular Ligaman	13
4.2.5.4. Sfenomandibular Ligaman	13
4.2.5.5. Stilomandibular Ligaman	14
4.2.5.6. Retinaküler Ligaman	14
4.2.5.7. Oto-Mandibular Ligaman	14
4.2.6. Çiğneme Kasları	15

4.2.6.1. Masseter Kas	15
4.2.6.2. Temporal Kas	15
4.2.6.3. Medial Pterigoid Kas	15
4.2.6.4. Lateral Pterigoid Kas	16
4.2.6.5. İnframandibular Kas Grubu	16
4.2.7. Artiküler Yüzeylerin Histolojisi	17
4.2.8. Temporomandibular Eklem Vaskülarizasyonu	18
4.2.9. Temporomandibular Eklem İnervasyonu	18
4.2.10. Temporomandibular Eklem Biyomekaniği	18
4.2.11. Tavşan Temporomandibular Eklem Anatomisi	20
4.3. Temporomandibular Eklem Düzensizlikleri	21
4.3.1. Temporomandibular Eklem Düzensizliklerinin Epidemiyolojisi	21
4.3.2 Temporomandibular Eklem Düzensizliklerinin Sınıflaması	22
4.4. Osteoartrit	24
4.4.1. Osteoartritin Etiyolojisi	25
4.4.2. Osteoartrit Patolojisi	26
4.4.3. Osteoartritin Klinik Özellikleri	26
4.4.4. Temporomandibular Eklemde Osteoartrit Tutulumu	27
4.4.5. Osteoartrit Teşhisi	32
4.4.6. Osteoartrit Tedavisi	32
4.4.7. Deneysel Osteoartrit Hayvan Modelleri	33
4.4.8. Deneysel Osteoartrit Mekanizması	33
4.5. Lazer	34
4.5.1. Lazerin Tanımı, Tarihçesi ve Diş Hekimliğinde Gelişimi	34
4.5.2. Lazer Fiziği	35
4.5.3. Lazerin Fiziksel Özellikleri	36
4.5.3.1. Monokromatiklik	36
4.5.3.2. İstikametsellik	36
4.5.3.3. Koherens	36
4.5.3.4. Parlaklık	36
4.5.4. Lazerin Fotobiyolojisi	37
4.5.5. Doz ve Radyasyon Parametreleri	38

4.5.6. Lazerlerin Sınıflandırılması	38
4.5.6.1. Lazerlerin Genel Sınıflaması	39
4.5.6.2. Lazerlerin Elde Edildikleri Aktif Maddelerine Göre Sınıflaması	40
4.5.6.3. Uygulamalara Göre Lazer Sınıflaması	41
4.5.6.4. Tesir Yöntemine Göre Lazer Sınıflaması	41
4.5.6.5. Radyant Enerji Üretimine Göre Lazer Sınıflaması	41
4.5.6.6. Enerji Emisyon Seviyelerine Göre Tıbbi Lazer Sınıflaması	41
4.5.7. Sınıf 4 Terapi Lazerlerinin Özellikleri	42
4.5.8. Gallium Aluminium Arsenide Lazerler	43
4.6. Biyostimülasyon	44
4.6.1. Lazerin Biyostimülasyonunun Primer, Sekonder ve Tersiyer Etkileri	44
4.6.2. Lazer Biyostimülasyonun Klinik Kullanımı ve Endikasyonları	45
5. GEREÇ ve YÖNTEM	47
5.1. Deney Hayvanlarının Hazırlanması	47
5.2. Deney Gruplarının Oluşturulması	47
5.3. Deneye Hazırlık	48
5.4. Sodyum Mono İyodoasetat Hazırlanması ve Enjeksiyon Protokolü	49
5.5. Gallium Aluminium Arsenide Lazer Biyostimülasyon Terapisi Protokolü	50
5.6. Sakrifikasyon	52
5.7. Örneklerin Hazırlanması	52
5.8. Histopatolojik Değerlendirme	53
5.9. İstatistiksel Analiz	54
6. BULGULAR	55
7. TARTIŞMA	66
8. SONUÇLAR	80
9. KAYNAKLAR	81
10. ETİK KURUL ONAYI	101
11. ÖZGEÇMİŞ	102

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1. De Bont ve arkadaşlarının oluşturduğu temporomandibular eklem düzensizlikleri genel sınıflaması tablosu.	23
Tablo 2. Lazer teknolojinin zamana bağlı değişimi.	35
Tablo 3. Gruplara göre eklem kartilajı, osteokondral birleşim kondrosit görünümü ve subkondral kemik dağılımları.	61



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1. Eklem kartilajı durumunun gruplara göre dağılımı.	62
Şekil 2. Osteokondral birleşimin gruplara göre dağılımı.	63
Şekil 3. Kondrosit görünümünün gruplara göre dağılımı.	64
Şekil 4. Subkondral kemiğin durumunun gruplara göre dağılımı.	65



RESİMLER DİZİNİ

Resim	Sayfa
Resim 1. Çalışmada kullanılan tavşanlar ve tavşanların barındırılması.	47
Resim 2. Tavşanların TME bölgelerinin tıraş edilmesi ve antisepsisi.	49
Resim 3. Osteoartrit oluşturmak amacıyla kullanılan ajan ve ölçümü.	49
Resim 4. Tavşanların TME'lerine enjeksiyon yapılması.	50
Resim 5. Lazer cihazının deneye hazırlanması.	51
Resim 6. Tavşanlara lazer biyostimülasyon uygulanması.	52
Resim 7. Tavşan TME'lerinin <i>en bloc</i> eksizyonu.	53
Resim 8. Kontrol grubu örneği TME kartilajı mikroskopik görüntüsü.	55
Resim 9. Kontrol Grubu TME kesiti mikroskopik görüntüsü.	56
Resim 10. Çalışma Grubu 1 TME kesitinde kartilaj incelmesi ve fibrilasyon.	57
Resim 11. Çalışma Grubu 2 TME kesitinde osteokondral invajinasyon.	58
Resim 12. Kontrol Grubu kondrositlerinde kümeleşme ve kartilajda kalınlaşma.	59
Resim 13. Çalışma Grubu 1 TME'sinde kartilaj incelmesi.	60

KISALTMA, SİMGE VE FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

AB	Anterior Band
ark	Arkadaşları
BT	Bilgisayarlı Tomografi
cm²	Santimetre Kare
DESL	Düşük Enerji Seviyeli Lazer
DNA	Deoksiribonükleik Asit
Er:YAG	Erbiyum:Yitrium-Alüminyum-Garnet
FDA	Food and Drug Administration
GaAlAs	Galyum-Alüminyum-Arsenid
gr	Gram
He-Ne	Helyum-Neon
H&E	Hematoksilen ve Eozin Boyama
Hz	Hertz
IL-1	İnterlokın 1
IL-6	İnterlokın 6
IZ	Intermediate Zone (Orta Alan)
J	Joule
Lig	Ligaman
M	Musculus, Kas
mJ	Milijoule
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
KTÜ	Karadeniz Teknik Üniversitesi
mW	Miliwatt
nm	Nanometre
Nd:YAG	Neodyum:Yitrium-Alüminyum-Garnet
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-İnflamatuar İlaçlar
OA	Osteoartrit
Ör	Örnek
PB	Posterior Band
RA	Romatoid Artrit

RNA	Ribonükleik Asit
sn	Saniye
TME	Temporomandibular Eklem
TMD	Temporomandibular Eklem Düzensizlikleri
W	Watt

Simgeler

μm	Mikrometre
π	Pi Sayısı
&	Ve

Formüller

Ca	Kalsiyum
CO₂	Karbondiyoksit
NaCl	Sodyum Klorür
P2G	Fenol-Gliserin-Glikoz

1. ÖZET

Gallium Aluminium Arsenide Diode Lazerin Temporomandibular Eklemdede Oluşturulan Deneysel Osteoartrit Üzerine Erken Dönemdeki Biyostimülasyon Etkisinin Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi

Osteoartrit (OA); eklem kartilajlarını ve kemik yapılarını etkileyen kronik non-inflamatuar bir hastalıktır. Osteoartritin temporomandibular eklem (TME) tutulumunda tedaviye aşırı miktarda olan ya da tekrarlayan travmayı uzaklaştırma ile başlamak gerekmektedir. Hastalığın ilerleyen durumlarında non-steroidal anti-enflamatuar ilaç kullanımı, termal tedaviler, ultrason, kızılötesi ısı terapisi, serbest cisimlerin debridmanı, osteotomi ve protetik replasmana varan tedaviler uygulanmaktadır.

Literatürde OA'nın TME tutulumunda Gallium Aluminium Arsenide diode lazer (Düşük Seviyeli Lazer) biyostimülasyonunun uygulandığı başka bir çalışma bulunmadığından tavşan eklemleri üzerinde deneysel olarak oluşturulmuş OA'ya lazer biyostimülasyonun kısa dönem histopatolojik etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu sebeple 21 adet ergin tavşan TME'sine sodyum mono iyode asetat enjeksiyonu ile bir ay sürede deneysel OA oluşturulmuştur. Çalışma Grubu 1'i oluşturan yedi adet tavşanın TME'lerine aralıksız emüsyon, 940 nm dalgaboyu, 5 W güç, 15 J/cm² yoğunlukta, 9 sn süreyle, 48 saat arayla 14 seans lazer uygulanmıştır. Çalışma Grubu 2'i oluşturan altı adet tavşana da aynı parametreler ile 24 saat aralıklarla 28 seans lazer uygulanmıştır. Kontrol grubunu oluşturan sekiz adet tavşana ise deneysel OA oluşturup herhangi bir lazer tedavi prosedürü uygulanmamıştır. Deney prosedürü bitiminde bütün tavşanlar eş zamanlı olarak sakrifiye edilip TME'lerinin eklem kartilajları, osteokondral birleşimleri, kondrosit görünimleri ve subkondral kemikleşmeleri histopatolojik olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma sonunda lazer uygulanan çalışma gruplarındaki normal doku yüzdelerinin kontrol grubuna göre daha fazla oldukları görülmüştür ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$). Sonuç olarak, çalışmada kullanılan lazer biyostimülasyon protokolleri etkin bulunmamıştır. Osteoartrit tedavisinde daha etkili olabilecek lazer biyostimülasyon protokollerinin belirlenmesi için daha kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Enjeksiyon, Kemikleşme, Kıkırdak, Kondrosit, Tavşan

2.SUMMARY

The Short Term Biostimulation Effects of Gallium Aluminium Arsenide Diode Laser on Experimentally Induced Temporomandibular Joint Osteoarthritis: A Histopathologic Study

Osteoarthritis (OA) is a chronic noninflammatory disease, which affects the articular cartilages and bone structures of joints. Treatment of OA with temporomandibular joint (TMJ) involvement must begin with removal of extreme or recurrent trauma. Usage of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, thermal therapy, ultrasound, infrared heat therapy, debridement of loose bodies, osteotomy and prosthetic replacement is applied in the later stages of the disease.

In the literature there is no any other study Gallium Aluminium Arsenide diode laser (low level laser) biostimulation have applied to TMJ with OA involvement so; we aimed to investigate the short term histopathological effects of biostimulation on rabbits' TMJs which had experimentally induced. Therefore in the period of one month experimental OA was created with injection of sodium mono iodoacetate to 21 adult rabbits' TMJs. The Study Group 1 which contains seven rabbits were applied 14 sessions with continuous emulsion of laser with 940 nm wavelength, 5 W power, 15 J/cm² density, 9 seconds long, 48 hours apart and the Study Group 2 also contains six rabbits were administered 28 sessions laser at 24 hours intervals with the same parameters. Control group which contains eight rabbits weren't applied any kind of laser treatment procedure except creating experimental OA. At the end of the experimental procedure all of the rabbits were sacrificed simultaneously whether joint cartilages, osteochondral junctions, chondrocyte appearances and subchondral ossification of TMJs were evaluated histopathologically.

At the end of the study although normal tissue percentage was higher at laser applied study groups against control group but there's no significant difference seen statistically between groups ($p>0.05$). Consequently, the laser biostimulation protocols used in the study were not found effective. It was concluded that more comprehensive studies needed to apply to determine more effective laser biostimulation protocols for treatment of OA.

Key Words: Injection, Ossification, Cartilage, Chondrocyte, Rabbit

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Temporomandibular eklem (TME); artiküler boşluğu fibrokartilagenöz bir disk ile bölünmüş sinoviyal bir eklemdir (1). İnsanlarda nispeten yaygın bulunan TME disfonksiyonuna sıklıkla disk deplasmanı (internal düzensizlikler) ve mandibula kondilini saran artiküler kartilajda osteoartrit (OA) benzeri değişikliklerin gelişmesi yol açmaktadır (1-3).

Osteoartrit; yavaş ilerleme gösteren monoartiküler veya poliartiküler tutulumlu sinoviyal, diartrodial ve yük taşıyan eklemlerde spesifik olan, progresif şekillerde ortaya çıkan, kartilaj harabiyeti, osteofit formasyonu ve subkondral skleroz ile karakterize, kronik, non-inflamatuvar, dejeneratif bir hastalıktır (4, 5).

Osteoartrit klinik bulgularını; ağrı, kısıtlı çene hareketleri ya da krepitasyon adı verilen ağız açma kapama sırasında duyulan sesler oluşturmaktadır (6). Osteoartrit tutulumunda eklem yüzeylerinde erozyon, sklerozis, düzleşme ve osteofit oluşumu görülebilmektedir (6). Ayrıca OA tutulumlu TME'nin eklem içi sıvısının serbest radikaller ya da interlokin (IL) 1B, tümör nekroz faktör (TNF) A ve IL 6 gibi inflamatuvar mediyatörler içerdiği bilinmektedir (6).

Osteoartritin TME tutulumunda hastalara konservatif tedavilerden cerrahi tedavi seçeneklerine uzanan çeşitli tedavi prosedürleri uygulanmaktadır. Primer olarak dinlenme tedavisi ile hastalara çene hareketlerinde kısıtlama yapması önerilmektedir (6). Analjezik ve antienflamatuvar ilaç kullanımı, splint terapi, termal terapi ya da minimal invaziv terapiler hastalara uygulanan diğer tedavi seçeneklerindendir (6). Temporomandibular eklem OA tutulumunda bütün terapötik tedavi seçenekleri denenip başarısız olunduğu takdirde açık eklem cerrahisi (artroplasti) ve TME replasmanı tedavilerine kadar uzanan radikal tedavi prosedürleri hastalara uygulanabilmektedir (6). Osteoartrit tedavi prensiplerinin ana esasını predispozan faktörlerin uzaklaştırılması oluşturmaktadır (6-13). Osteoartritin konvansiyonel tedavilerinde ağrıyı ortadan kaldırmak, fonksiyonu geliştirmek, kartilaj hasarını modifiye etmek amaçlı çeşitli non-invaziv solusyonlar TME'ye enjekte edilmektedir. Bunlar arasında; orgotein, dekstroz ile proloterapi, izotonik, analjezik ajanlar, nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar, somatostatin, sodyum pentosan polysülfat, mukopolisakkarit, polisülfürik asit ester, laktik asit solusyonu, tiyotepa siyostatik, kortikosteroid, glukozamin, kondroitin sülfat,

hyalüronik asit ve trombosit zengin plazma bulunmaktadır (14, 15). Buna rağmen OA'da genel olarak bölgede iyileşmeyi provoke eden mutlak non-invaziv bir tedavi prensibi bulunmamaktadır.

Lazer (LASER) terimi, İngilizce 'Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation' tanımının ilk harflerinden oluşturulmuştur (16). Dilimize "uyarılmış ışınım yayını ile ışığın yoğunlaştırılması" veya "uyarılmış elektromanyetik ışınım yayan yükseltici" şeklinde çevrilebilir. Lazerler güçlerine, enerjilerine veya dalga boylarına göre sınıflandırılabilir. Güçleri dikkate alınırsa; düşük, orta ve yüksek güçte lazerler olarak sınıflandırılabilirler.

Lazer tıbbi cihazları ağrı kesici, teröpodik, biyostimülasyon ve cerrahi amaçlar için gittikçe artan oranlarda kullanılmaktadır (17). Literatür incelendiğinde TME ve vücudun diğer eklemleri üzerinde yapılan çalışmalarında biyostimülasyon amacıyla uygulanan lazer terapilerinin standardize edilmemiş olduğu ve kesin bir tedavi protokolünün bulunmadığı görülmektedir.

Literatürde OA'nın TME tutulumunda Gallium Aluminium Arsenide (GaAlAs) lazer (Düşük Seviyeli Lazer) biyostimülasyonu uygulanarak yapılan histopatolojik bir çalışma mevcut değildir.

Bu çalışmada; GaAlAs lazer biyostimülasyonunun tavşan TME'lerinde deneysel olarak oluşturulan OA üzerine erken dönemde histopatolojik etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. İnsanda TME osteoartrit tutulumunda, her hangi bir GaAlAs lazer biyostimülasyonu tedavi prosedürü mevcut değildir. Bu çalışma sonuçlarına göre tavşan TME'leri üzerinde lazer biyostimülasyonun OA tedavisinde başarılı olduğu takdirde OA tutulumu olan insan TME'leri üzerinde klinik kullanımının da yakın gelecekte düşünülebileceği ve cerrahi tedaviler öncesi hastalara uygulanabilecek non-invaziv bir tedavi seçeneğini oluşturmasının avantaj yaratacağı düşünülmektedir.

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

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Temporomandibular Eklem ve Çiğneme Kaslarının Embriyolojisi

Artiküler fossa, temporomandibular eklem (TME) gelişimi sırasında yedinci ve sekizinci haftada görülmeye başlayan ve tanımlanabilen ilk yapıdır (18, 19). Daha sonradan eklem diski ve kapsülü içine değişecek olan dokunun üzerinde mezenşimal hücre konsantrasyonu olarak görülmektedir (19). Artiküler fossa on ve on birinci haftalar arasında kemikleşmeye başlamaktadır (19). Artiküler fossada kortikal tabaka ve kemik trabeküllerinin gelişmesi kondile oranla daha hızlı olmaktadır (19). Artiküler fossa ilk olarak zigomatik arkten orijin aldığı kısımdan protrüzyon göstererek mediale ve anteriora doğru büyüme göstermektedir (19, 20). Aynı zamanda artiküler eminens de gelişmeye başlamaktadır (19). Meckel kıkırdağının lateraline mezenşimal hücre akümülyasyonundan oluşan ve ilk başta kartilagenöz yapıda bulunan kondil, onuncu ve on birinci haftalar arasında gelişim göstermektedir (18, 19). Enkondral kemikleşme apikal yönde ilerleme göstermektedir ve mandibula gövdesi ile kemik füzyonu yapmaktadır (19). Kondrositler on beşinci haftadan sonra yeteri kadar diferansiyasyon göstermektedir (19). Eklem kıkırdağı da postnatal yapı organizasyonunu sergilemeye bu sürede başlamaktadır (19, 21). Süreç prenatal yirmi birinci haftadan sonra sadece kartilajı içeren süperfisiyal kısmı kapsamaktadır (19).

Eklem diski intrauterin olarak en az 7.5 hafta geçmesinin ardından horizontal mezenşimal hücre konsantrasyonu şeklinde tespit edilebilmektedir (18, 19). On dokuzuncu ve yirminci haftalar arasında eklem diskinin normal fibrokartilagenöz yapısı belirginleşmiştir (19).

Eklem kapsülü ilk defa dokuzuncu ve on birinci haftalar arasında gelecekte oluşacak olan eklem bölgesinde ince çizgiler halinde görünmeye başlamaktadır (18, 19). On yedinci haftadan sonra eklem kapsülünün sınırları net bir şekilde çizilmiş gibidir (19). Yirmi altı hafta geçmesinin ardından eklem kapsülünün bütün hücresel ve sinoviyal kısımları diferansiyasyon göstermiş olmaktadır (19).

Lateral pterigoid kas dokuzuncu ve onuncu haftalar arasında ayırt edilebilmeye başlamaktadır (19). Bu süre içinde kasın superior başı eklem diskine ve eklem kapsülüne tutunmuş görünürken, kasın inferior başı kondile tutunmuş görünümündedir

(19). Ayrıca dokuzuncu ve onuncu haftalar arasında masseter kas ve temporal kasın lifleri de eklem diskine tutunmuş durumdadır (19, 22).

Temporomandibular eklem etrafında kan damarlarının organize olması ilk olarak onuncu haftada fark edilmeye başlanmaktadır (19). Eklem diskinin sadece periferisinde ufak kan damarları görülmektedir ancak diskin kendisi avasküler yapıdadır (19, 23). Yirminci haftada trigeminal sinir ve aurikulotemporal sinirin dalları net şekilde görünür duruma gelmektedir (19, 24). Yirminci haftada disk içerisinde çok sayıda sinir sonlanmaları görülmektedir ancak sayıları bu dönemde hızla azalmaya başlamaktadır (19, 25). Doğumdan sonra eklem diski innervasyonu bulunmamaktadır (19, 25).

Alt eklem boşluğu onuncu haftada embriyonun baş-popo mesafesi 50-65 mm kadarken üst eklem boşluğundan daha önce belirmektedir (18, 19). Ancak daha sonra üst eklem boşluğu alt eklem boşluğu gelişimini geçmektedir (18, 19). On dört haftadan sonra alt ve üst eklem boşluklarının ikisi de tamamen oluşmaktadır (19). Alt ve üst eklem boşlukları on altıncı ve yirmi ikinci haftalar arasında etraflarındaki kemiklerin konturunu almaktadır (19). Fibrokartilagenöz eklem diski iki eklem boşluğu arasında yoğunlaşmış mezenşimden gelişmektedir (19). Eklem diski kendi gelişiminin başında kondiler prosese, gelecekte oluşacak olan eklem fossasından daha yakın konumda bulunmaktadır (19). Bu oluşum aşamasında temporal kemik ile üst eklem boşluğu arasında serbest mezenşim katmanı mevcuttur (19). Fetüsün baş-popo mesafesi 95 mm'yi aştıktan sonra kondiler proses ve eklem fossası yaklaşmaktadır (19). Bu yaklaşma ile beraber mezenşimal katman kaybolmaktadır (19).

4.2. Temporomandibular Eklem ve Anatomisi

Temporomandibular eklem; dış kulak yolunun anteriorunda, temporal kemiğin glenoid fossası ile mandibula kondili tarafından oluşturulan diartrodial bir eklem olup, morfolojisi bireyler arasında ve aynı bireyin sağ ve sol eklemleri arasında farklılık gösterebilmektedir (26).

Temporomandibular eklem ginglimus ve plana tipi eklemlerin bir arada görüldüğü bir eklemdir. Eklem bir kısmının kranyum kemikleri, diğer tarafının ise hareketli bir kemik olan mandibula tarafından oluşmuş olması insan vücudunda sadece bu ekleme özgü bir özelliktir. Mandibulanın sağ ve sol çene eklemlerinin ikisinin yapısına birden

katılan yekpare bir kemik olması bu eklemden meydana gelen vektörel kuvvetlerin çok çeşitli olmasına neden olmaktadır (27).

Temporomandibular eklemi oluşturan yapılar; kemikler, ligamanlar, kas grupları, eklem diski ve eklem kapsülüdür (27).

4.2.1. Temporomandibular Eklemde Kemik Yapıları

Temporomandibular eklemi oluşturan kemik yapılar; temporal kemik ve mandibula kondilidir.

Kondil, corpus ve ramus denilen iki bölümden oluşan mandibula ramusunun arka üst ucuna verilen isimdir. Kondile ön taraftan bakıldığında kutup denilen medial ve lateral çıkıntıları vardır. Medial kutup, lateral kutuptan genellikle daha belirgindir. Mandibular kondilin üst ve ön yüzeyleri, kondilin eklem yüzeyini oluşturmaktadır. Eklem katılan yüzey, kondilin en üst kısmında olup antero-posterior yönde uzanır. Kondilin eklem yüzeyi antero-posterior yönde daha fazla olmakla birlikte, medio-lateral olarak daha az konveks görünüm sergilemektedir (27). Yukarıdan bakıldığında kondil başı yuvarlak ya da düz görünebilir. Yetişkinlerde kondil başı antero-posterior yönde 8-10 mm uzunluğunda olup, medio-lateral yönde 15-20 mm kalınlığındadır (28). Sağ ve sol kondiller karşılaştırıldığında sıklıkla asimetri görülebilmektedir. Kondil başının şekli üzerini örten bağ dokusu tabakasının kalınlığına bağlı olarak değişebilmektedir. Kondil başının öne eğimli bölgesinde bağ dokusu arkaya göre daha kalındır (28).

Eklem yüzeylerinin kalınlığının üzerlerine gelen kuvvetlerle ilişkili ve orantılı olduğu düşünülmektedir. Bu mantık doğrultusunda daha kalın eklem yüzeylerine daha fazla kuvvet tekamül etmektedir. Kondil başının daha fazla kuvvete maruz kalan kısmı öne eğimli olan bölgesidir (28).

Mandibular kondil, temporal kemiğin alt yüzündeki fossa mandibularis ile eklem yapmaktadır. Bu çukur alana artiküler fossa ya da glenoid fossa da denilmektedir. Bu yapı temporal kemiğin skuamoz kısmının alt yüzeyinde kalan konkav bir alandır. Fossa mandibularisin arka sınırında medio-lateral olarak uzanan fissura petrotympanica (Glazer yarığı) bulunmaktadır. Fossa mandibularisin hemen önünde artiküler eminens (eminentia articularis ya da tuberculum articulare) adında konveks bir çıkıntı vardır (27).

Glenoid fossanın kemik tepesi çevre kemiklere oranla oldukça incedir. Tavan yapının ince olması, aşırı kondiler yüklemelere engel oluşturup gelen kuvvetleri artiküler eminensin arka sınırına yönlendirecek şekildedir. Glenoid fossanın artikülasyon hareketlerine katılmayan arka ve tepe kısımları periost benzeri damar yapıdan zengin ince fibröz bağ dokusu ile kaplıdır (28).

Glenoid fossanın, artiküler dokuyla kaplı asıl fonksiyon gören kısmı artiküler fossadır. Artiküler fossanın genel olarak düzenli bir şekli yoktur aynı zamanda kondil başıyla uyumlu da değildir. Medio-lateral ve antero-posterior yönlerde konkav bir yapısı vardır. Yine artiküler fossa medio-lateral yönde daha geniş bir yapı sergilemektedir. Artiküler fossa; dış kulak yolunu TME bölgesinden ayıracak şekilde; anteriorda artiküler eminensin arka eğimiyle, medial ve superiorda temporal kemik duvarıyla, posteriorda postglenoid alan ile sınırlanmıştır. Temporomandibular eklem ile dış kulak yolu arasında timpanoskuamozal yarık bulunmaktadır. Timpanoskuamozal yarık, medio-anteriorda petroskuamozal yarığa, medio-posteriorda petrotimpanik yarığa ayrılır. Petrotimpanik yarık içerisinde ufak boyutlu damar yapı ile dilin 2/3 ön kısmına tat alma duyusu kazandıran chorda tympani geçmektedir. Petrotimpanik yarık eklem hareketlerinin gerçekleştiği bölgenin posteriorunda bulunduğu için bu bölgede kondil kaynaklı sıkışmalar görülmemektedir. Temporomandibular eklem asıl fonksiyonda bulunan ön bölgesi arka bölgeye oranla daha geniş yapıdadır. Arka bölge, bağ dokusu, yağ, damar ve sinirden oluşan gevşek retrodiskal dokuya destek oluşturmaktadır (28).

Posterior artiküler lip denilen artiküler fossanın posterior kısmında hafif bir yükseklik bulunabilmektedir. Birçok insanda lateral kısımda daha superiorda konumlanmakla birlikte bu yapıya eklem kapsülü tutunmaktadır (28).

Zygomatic arkın posterior kökünü, artiküler fossanın anterior duvarını artiküler eminens oluşturmaktadır. Bu yapının geniş bir artiküler yüzeyi bulunur. Bu yüzeyin artiküler tüberkül ismi verilen, lateralinde görülen ufak bir kemik çıkıntısı vardır ve bu tüberkülün, eklem yüzeyi bulunmamaktadır.

Artiküler eminens yandan bakıldığında konveks, önden ve arkadan bakıldığında hafif konkav görünümündedir. Temporal kemiğin skuamoz parçasının infratemporal yüzeyinden oluşan preglenoid düzlem isimli bir kısmı bulunmaktadır. Ağız çok

açıldığında disk ve kondil eminensin tepe noktasının önüne doğru hareket ederek preglenoid düzlem üzerine gelmektedir (28).

Artiküler eminensin yüzeyi doğumda düz veya yassı şekildedir, fonksiyon ile dikleşme gösterir. Gelişim ile beraber eğimi artmaktadır ve dişler kaybedildikçe zamanla düzleşme eğilimi taşımaktadır. Devamlı yük altında olmasına bağlı olarak artiküler eminensi kalın ve fibröz bir doku örtmektedir.

4.2.2. Sinoviyal Membran ve Sinoviyal Sıvı

Sinoviyal membran TME'yi oluşturan kemiklerin eklem bakan kısımlarını ve kapsülün iç yüzeyini sarmaktadır. Sinoviyal membran hücreleri her iki eklem boşluğunu dolduran sinoviyal sıvıyı üretmektedir (4). Sinoviyal sıvı kan plazmasının diyalizatıdır ve ultrafiltresidir (29). Synovial sıvının iki önemli görevi vardır. Bunlar:

1. Eklem yüzeylerinin metabolik ihtiyaçlarını karşılamak,
2. Eklem yüzeyleri arasında sürtünmeyi azaltmak ve eklem yüzeylerinin kolay kaymasını sağlamaktır.

Sinoviyal membran iki tabakadan oluşmaktadır. Eklem boşluğuna bakan hücre tabakası olan “sinoviyal intima” ve destekleyici tabaka olan “subintimal (subsinoviyal) tabaka”dır (30). Sinoviyal intima tabakası ekstrasellüler matriks ve hücrelerden oluşmaktadır. Sinoviyal intima hücreleri birbirine ve ekstrasellüler matrikse sıkı bir şekilde bağlı olup, kuvvetli eklem hareketleri sırasında sinoviyal sıvının yüzeyden hızlı çıkışını önlemektedir. Sinoviyal intima hücreleri iki tiptir. Tip A ve tip B olarak adlandırılan bu hücrelerden tip A'lar genelde makrofaj benzeri, tip B' ler ise fibroblast benzeri hücreler olarak nitelendirilmektedir (30).

Sinoviyal membranın diğer tabakası olan subintimal tabakada, fibroblast, makrofaj ve mast hücreleri bulunur ve kan damarlar ile lenfatiklerden zengindir.

Sinoviyal membranın, normal eklem fizyolojisindeki bazı fonksiyonları vardır, bunlar şöyle sıralanabilir:

- 1) Fonksiyonel hareketler sırasında, deformiteyi önlemek amacıyla, sürtünmeyi azaltmak,
- 2) İntimal hücrelerin salgılayıcı özelliğiyle, sinoviyal sıvı komponentlerinin üretimini yapmak,

- 3) Tip A hücrelerinin oluşturduğu artık maddelerin, fagositik etkiyle uzaklaştırılmasını sağlamak,
- 4) Kondrositler için gerekli besin ve elektroliti sağlamak,
- 5) Eklem yüzeylerinin yapışmasını önlemek (30).

Temporomandibular eklem artiküler yüzeylerinin vücudun diğer sinoviyal eklemlerinden farklı olarak fibrokartilajdan oluştuğu ve bu özelliğinin de biyomekanik ve yapısal olarak farklılıklara neden olduğu bilinmektedir. Eklem kırırdağının, fonksiyonel adaptasyon düzenlenmesi ve subkondral kemiğe gelen yüklerin absorpsiyonunun sağlanması gibi özellikleri bulunmaktadır. Bu nedenle eklem kırırdağının TME fonksiyonlarında önemli rolü olduğu bildirilmiştir (31, 32).

İnsan vücudunun birçok sinoviyal eklemi TME'nin aksine hyalin kartilajdan oluşmaktadır (27). Synoviyal eklemlerin eklem yüzeylerini döşeyen hyalin kartilaj düşük sürtünme özelliği ile iyi bir darbe emici yüzey işlevi görmektedir. Erişkin kondrositlerin mitoz bölünme yeteneği bulunmaması dolayısıyla hasar görmüş hyalin kartilaj onarılması mümkün olamamaktadır (33). Genel olarak iki kartilaj özellikleri değerlendirildiğinde fibrokartilajın TME için hyalin kartilaja göre avantajlarının daha fazla olduğu görülmektedir (27).

4.2.3. Eklem Kapsülü

Temporomandibular eklem katılan kemik yüzeyleri ince bir fibröz kapsülle çevrilidir. Bu yapıya eklem kapsülü denir. Eklem kapsülünün lateral, medial ve arka duvarlarına ek olarak, TME'yi üst ve alt kısımlara ayrılabilen bir ön duvarı vardır. Medial ve lateral duvarlar benzer şekilde isimlendirilmiş medial ve lateral ligamanlarca güçlendirilmiştir (34, 35). Kondilin lateral ve medial kutuplarına bağlanacak olan eklem diskinin ataçmanı kapsüler yapıdan bağımsızdır (19). Anterior kapsül kısmı gevşek bağ dokusundan oluştuğundan dolayı kuvvetlere karşı kapsülün diğer kısımları kadar dayanıklı değildir (19).

Eklem kapsülü, geniş kısmı yukarıda bulunan bir huniye benzer. Kapsülün üst kısmı anteriorda artiküler eminensi, posteriorda ise fissura petrotympanicayı dışarıda bırakacak şekilde, mandibular fossayı çevrelemektedir. Kapsülün dar olan alt kısmı mandibula boynuna (collum mandibulae) yapışmaktadır. Kapsülün arka kısmı daha uzundur ve diğer bölümlerine oranla daha fazla elastik lif

içermektedir. Bu nedenle çenenin açılması esnasında uzayarak mandibula başının (caput mandibulae) ön tarafa hareketine engel olmamaktadır. Bu elastikiyeti sayesinde çenenin kapanması esnasında mandibula başının tekrar yerine gelmesine de yardımcı olmaktadır (36).

Artiküler kapsülün önemli bir görevi propriyoseptif duyu almasıdır. Propriyoseptif duyuyu alan bu reseptörler dört farklı tiptedir:

Tip 1: Düşük eşikli, yavaş uyarımlı reseptörlerdir. Postural bilgi elde ederler, antagonist kasları rahatlatıcı etki yaptırırlar.

Tip 2: Düşük eşikli ama hızlı uyarımlı reseptörlerdir. Hareketler hakkında bilgi elde ederler.

Tip 3: Yüksek eşikli yavaş uyarımlı reseptörlerdir.

Tip 4: Ağrı reseptörleridir. Normal durumlarda çalışmazlar (37, 38).

4.2.4. Eklem Diski

Eklem diski, TME kapsülü ve lateral pterigoid kas gibi mezenşim kaynaklıdır. Bu doku gelişmekte olan temporal kemiğin mandibular fossası, artiküler eminensi ve mandibula kondili arasında yer alan oval, sıkı, fibröz bir plaktır (19). Eklem diski avasküler olmakla beraber, periferel bölgeleri haricinde sinir içermemektedir (27). Eklem diski anteriora doğru, eklem kapsülüyle ve kısmen lateral pterigoid kasa, posteriora doğru ise retrodiskal doku ile kaynaşmıştır ayrıca kondilin medial ve lateral kutuplarına tutunmaktadır. Bu sebeple ağız açma kapama hareketleri esnasında kondil ile beraber uyumlu hareket edebilmektedir. Eklem diski periferde gevşek dokularla eklemi kavrayan eklem kapsülüne tutunmaktadır ayrıca eklem boşluğunu tamamen ayrı olan üst ve alt iki kompartmana ayırmaktadır. Üst eklem boşluğuna diskotemporal boşluk, alt eklem boşluğuna diskomandibuler boşluk adı verilmektedir (28).

Anteriordan bakıldığında diskin alt konkav yüzeyi kondil başının artiküler yüzeyi ile uyumludur. Eklem diskinin üst yüzeyi ise artiküler fossanın konkav eklem yüzeyi ile uyumludur. Medial ve lateral kısımlarda kollateral ligamanlar aracılığıyla kondile sıkı tutunan eklem diski medio-lateral yönde fazla hareket edememektedir (28).

Eklem diskine yandan bakıldığında, önde kalın olan Anterior Band (AB) , ortada ince görünen orta alan (intermediate zone, IZ), arkada en kalın görünen Posterior Band

(PB) izlenir. Anterior band, orta alan ve posterior band kalınlıklarının oranları sırasıyla 2:1:3 şeklindedir (28). Eklem diskinin en ince olan yeri yaklaşık 0.4 mm kalınlığında olan IZ'nin en lateral kısmıdır. Anterior band, medio-lateral yönde eşit kalınlıkta gözlenmektedir.

Erişkinlerde eklem diskinin artiküler yüzeylerinde herhangi bir duyu siniri bulunmamaktadır. Eklem diski erken post-natal gelişim sırasında yayılım alanı boyunca vaskülerizedir. Büyüme sırasında eklem diskinin merkezi avasküler hale gelmektedir ve diskin innervasyonu kalmamaktadır. Diskte tip I kollajen fibriller, elastik fibriller ve kondroitin sülfat, dermatan sülfat, hyalüronik asit ve keratin sülfat içeren glikozaminoglikanların rastgele dizilimi mevcuttur. Kartilajdaki kollajen lif ağı, gerilme direncini korurken, proteoglikanlar, hidrofilik glikozaminoglikan zincirleriyle dokuya ozmotik şişme basıncı sağlamaktadır (28).

4.2.5. Temporomandibular Eklem Ligamanları

Ligamanlar, eklem yapıların korunmasında önemli rol oynamaktadır. Temporomandibular eklem ligamanları kollajen bağ dokudan meydana gelmiştir ve belli uzunluktadır, esnemezler. Ancak ligamana ani ya da uzun zamanlı aşırı kuvvetler uygulandığında ligamanda uzamalar görülebilmektedir. Bu durumda ligamanın fonksiyonu tehlikeye girmektedir ve eklem fonksiyonu değişmektedir (27). Ligamanlar TME fonksiyonunda aktif görev yapmamaktadır, sadece eklem hareketlerini kısıtlayıcı pasif rol oynamaktadır (27).

4.2.5.1. Kollateral Ligamanlar

Kollateral ligamanlar (Lig. Collaterale) eklem diskinin medial ve lateral uçları ile kondilin medial ve lateral kutuplarına tutunmaktadır. Diskal ligaman olarak da isimlendirilen bu ligaman medial diskal ligaman ve lateral diskal ligaman olarak iki kısımdan oluşmaktadır. Medial diskal ligaman eklem diskinin mediali ile kondilin medial kutbuna, lateral diskal ligaman ise eklem diskinin laterali ile kondilin lateral kutbuna tutunmaktadır. Kollateral ligamanlar, eklemi medio-lateral olarak, alt ve üst eklem boşluklarına ayırmaktadır. Diskal ligamanlar TME'nin esas ligamanlarından olup kollajen bağ doku liflerinden oluşmaktadır ve gerilmemektedir. Diskal ligamanların fonksiyonu, eklem diskinin kondilden uzaklaşmasını önlemektir (27). Ayrıca ağzın

açılması (ekstensiyon) ve ağzın kapanması (fleksiyon) hareketlerinde sınırlayıcı görevleri vardır (39).

4.2.5.2. Kapsüler Ligaman

Temporomandibular eklem kapsülüdür ve eklem tutunan bütün bağlara kapsüler ligaman ismi verilmektedir (39). Kapsüler ligaman, superior yönde temporal kemiğin artiküler eminensi ve inferior yönde kondilin eklem yüzeylerini kapsayacak şekilde eklem tutunmaktadır. Kapsüler ligaman, medial, lateral ve inferior yönden eklem gelen kuvvetlere karşı eklem dislokasyonunu önlemede görev yapmaktadır. Sinoviyal sıvının eklem dışına çıkmasını önlemektedir. Ayrıca hassas bir innervasyona sahiptir. Kapsüler ligamandan eklem pozisyonu ve hareketine bağlı olarak proprioseptif bilgi sağlanmaktadır (27).

4.2.5.3. Temporomandibular Ligaman

Temporomandibular ligaman (Lig. Temporomandibulare, Lig. Laterale), eklem kapsülünün lateralini destekler ve sağlamlaştırır. İki kısımdan oluşmaktadır: Derin ve horizontal kısım, yüzeyel ve vertikal olan kısım (40-42). Horizontal kısım retrüzyonu (43) ve laterotrüzyonu sınırlamaktadır (44). Vertikal kısım çenenin açılmasını kısıtlamaktadır (45, 46). Yüzeyel kısımda Golgi tendon organları mevcuttur (47). Bu hassas sinir uçları çene hareketlerini algılamaktan sorumlu olduğundan muskulosensoryal sistem için çok fazla önem teşkil etmektedir (48, 49). Bu sebeple TME lateraline yapılan anestezik solüsyon enjeksiyonu sonrası ağız açıklığı %10-15 kadar artmaktadır (50).

4.2.5.4. Sfenomandibular Ligaman

Sfenomandibular ligaman (Lig. Sphenomandibulare), sfenoid kemiğin korpusundan ve malleusundan başlamakta, inferiora uzanırken genişleyerek mandibula ramusunun iç yüzeyindeki foramen mandibulanın anteriorunda bulunan lingula mandibulaya tutunmaktadır. Ligamanın lateral yüzü lateral pterigoid kas, medial yüzü medial pterigoid kas ile komşuluk yapmaktadır. Sfenomandibular ligaman ile mandibula boynu (collum mandibulae) arasında meningeal medial arter, maksiller arter, maksiller ven ile inferior alveoler arter, inferior alveoler ven, ve inferior alveoler sinir geçmektedir. Ayrıca ligamanın superiorundan aurikulotemporal sinir ve chorda tympani geçmektedir.(39).

4.2.5.5. Stilomandibular Ligaman

Stilomandibular ligaman (Lig. Stylomandibulare) stiloid çentikten mandibula ramusunun arka kısmına uzanan stiloid çentik ve stilohyoid ligamana tutunan derin boyun fasyasıdır (27, 28). Birçok lifi mandibula ramusunun alt arka köşesine tutunurken bir kısmı da medial pterigoid kasın iç yüzeyindeki derin fasyaya tutunmaktadır (28, 41). Ağız açık ve kapalı pozisyonda gevşek olan bu ligaman sadece aşırı protruziv harekette kısıtlamaya neden olmaktadır (28).

4.2.5.6. Retinaküler Ligaman

Yaklaşık beş cm uzunluğunda ve iki cm genişliğinde olan retinaküler ligaman (Lig. Retinaculare) 1995 yılında bulunmuştur (39). Parotis bezi ile mandibula ramusu arasında bulunmaktadır ve superior-inferior doğrultuda uzanmaktadır (39). Superiorda artiküler eminensin anterior ve posterior yüzlerine, dış kulak yolu kartilajına, lateral pterigoid kasın posterior ucuna, temporomandibular ligamanın dış kısmına, kondile ve arkada retrodiskal dokuya yapışarak başlayan bu ligaman, inferiora doğru indikçe incelerek mandibula angulusu (angulus mandibulae) hizasında masseter kasın fasyasına tutunmaktadır (39).

Retinaküler ligaman tamamen fibröz yapıda olup, sınırları birbirinden kesin olarak ayırt edilemeyen iki bölümden oluşmaktadır. Posterolateral bölüm, yüzeysel ve derin olmak üzere iki tabakadan meydana gelmiştir (39). Posterolateral kısmın bu iki bölümü de arka taraftaki retrodiskal dokuda bulunan yağ kitlesine tutunmuşlardır (39). Lateral kısmı ise temporomandibular ligamanın dış oblik kısmına tutunarak sonlanmaktadır (39). Masseter kasın kontraksiyonu sırasında oluşan kuvveti retrodiskal dokuya ve ekleme retinaküler ligaman iletmektedir (39).

4.2.5.7. Oto-Mandibular Ligaman

Diskomalleolar ve anterior malleolar ligamanlar oto-mandibular ligamanlar olarak isimlendirilmektedir (51, 52). İlk defa Pinto tarafından 1962’de tanımlanmış olan anterior malleolar ligaman malleusta bir kas başlangıcı olarak düşünülmüştür (53). Ancak günümüzde fibroelastik bir ligaman olduğu, anterior malleolar ligaman ile sfenomandibular ligamanın ayrı morfolojiye sahip olduğu ve malleus ile lingula mandibula arasındaki bağlantıyı sağladığı bilinmektedir (51, 52, 54).

Diskomalleolar ligaman malleustan başlayarak TME'nin medial retrodiskal dokusunda sonlanmaktadır (51, 52).

4.2.6. Çiğneme Kasları

4.2.6.1. Masseter Kas

Masseter kas (m. massetericus), zigomatik arkten başlayıp, mandibula ramusu boyunca inferiora doğru uzanarak mandibula alt sınırının laterale yapışan dörtgen şeklinde bir kastır (28). Ön tarafta ikinci molar diş hizasıyla mandibula angulusundaki tuberositas masseterica arasını tamamen doldurmaktadır. Derin ve yüzeysel olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Derin kısmının lifleri vertikal seyrederken, yüzeysel kısmının lifleri inferior ve hafif posteriora doğru seyretmektedir. Masseter kas kasıldığında çeneye kapatma hareketi yaptırarak dişlerin temas etmesini sağlamaktadır. Yüzeysel kısmı mandibulaya protrüzyon hareketi yaptırmaktadır (28).

4.2.6.2. Temporal Kas

Temporal kas (m. temporalis) temporal fossa ve kafatasının lateral yüzeyinden kaynağını alan yelpaze şeklinde büyük bir kastır. Lifleri zigomatik arkten inferior yönde koronoide ve mandibula ramusunun anterior sınırına yapışmaktadır (28). Temporal kas liflerinin yönüne göre ön, orta ve arka olmak üzere üç bölüme ayrılmaktadır (55). Anterior kısım kasıldığında çeneyi kaldırıcı etki göstererek çeneyi kapatmayı sağlamaktadır (56). Orta kısım da çeneyi kapatıcı etki yapmaktadır ayrıca kasın posterior vektörü retrüzyon harekete olanak sağlamaktadır (57). Posterior kısım asıl olarak çeneyi kapatıcı hareket yaptırmaktadır ancak çeneye hafif retrüzyon yaptırma etkisi de vardır (44).

4.2.6.3. Medial Pterigoid Kas

Medial pterigoid kas (m. pterygoideus medialis); masseter kas ve temporal kas ile birlikte çeneyi kapatıcı rol oynamaktadır (19). Medial pterigoid kas, mandibula ramusunun iç tarafında bulunmaktadır ve ramusun dış tarafındaki masseter kasa paralel olarak uzanmaktadır. Medial pterigoid kas ve masseter kas mandibula ramusunu asan kaslar olarak bilinmektedir. Sfenoid kemiğin lateral laminasının pterigoid prosesinin (proc. pterygoidei) medial yüzünden, fovea pterygoidea'dan ve palatinal kemiğin proc. pyramidalisinden başlamaktadır. Tüber maksilladan başlayan lifleri de

bulunabilmektedir. Önce lateral pterigoid kasın medial kısmında aşağıya inmektedir, daha sonra posteriora ve laterale doğru ilerleyerek kuvvetli tendinöz bir yapı ile mandibula angulusunun medial yüzünde tuberositas pterygoideada sonlanmaktadır. Asıl fonksiyonu çeneyi kapatmak olan bu kas, masseter kasla birlikte çeneyi askıya almaktadır. Medial pterigoid kasın innervasyonu, n. trigeminus'un n. mandibularis dalından ayrılan n. pterygoideusmedialis ile sağlanmaktadır (39).

4.2.6.4. Lateral Pterigoid Kas

Lateral pterigoid kas, pars superior ve pars inferior olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Lateral pterigoid kasın (m. pterygoideus lateralis), inferior bölümü superior bölümünün yaklaşık üç katı büyüklüğündedir. Superior bölüm, ala majoris ossis sphenoidalisin facies maxillarisinden, inferior bölümü ise proc. pterygoideusun lateral laminasından başlamaktadır. Kasın lifleri bir araya toplanarak horizontal yönde posteriora ve laterale doğru ilerleyerek, mandibula kondilinin ön yüzünde bulunan fovea pterygoideada sonlanmaktadır. Superior bölümün en yukarıda kalan lifleri, eklem kapsülü ve eklem diskinin ön kısmında sonlanmaktadır. Superior bölümün sonlanışı daha çok tendinöz yapıdadır. Kas çift taraflı kasıldığında, mandibula başını ve eklem diskini anteriora doğru çekerek ağzın açılmasını başlatmaktadır. Kas tek taraflı kasıldığında ise, çene ucunu karşı tarafa kaydırmaktadır. Lateral pterigoid kasın innervasyonu, n. trigeminusun n. mandibularis dalının ön kökünden ayrılan n. pterygoideus lateralis ile sağlanmaktadır (39). Sağ ve sol inferior lateral pterigoid kas beraber kasıldığında kondiller inferior yöne artiküler tüberküle doğru çekilmektedir ve mandibula protrüzyona geçmektedir (28). Kas tek taraflı kasıldığında kondilde mediotrüziv hareket yaptırmaktadır ayrıca mandibulada karşıt tarafa doğru lateral hareket de görülmektedir (28).

4.2.6.5. İnframandibular Kas Grubu

“İnframandibular kas grubu” adı verilen mandibula hareketlerinden sorumlu yardımcı kaslar vardır. Bu kaslar: Suprahyoid grup ve infrahyoid grup kaslarından oluşmaktadır.

Suprahyoid grup kasları digastrik, geniohyoid, mylohyoid ve stilohyoid kaslar oluşturur. Bu grup kaslar mandibula ile hyoid kemik arasında uzanmaktadır. Supramandibular kaslar ile mandibula sabit durduğunda hyoid kemiği kaldırarak görev

yapmaktadır. Ayrıca bu grubu oluşturan kaslar hyoid kemik infrahyoid kaslar ile sabit durduğunda mandibulayı düşürerek görev yapmaktadır (58).

İnfrahyoid grup kaslar; sternohyoid, omohyoid, sternotiroid ve tirohyoid kaslardan oluşmaktadır. Bu grup kaslar hyoid kemiğin superioruna ve sternuma tutunarak, klavikula ve skapulanın inferioruna doğru uzanmaktadır (58). Bu grubu oluşturan kaslar mandibulanın hareketlerine bağlı olarak hem hyoid kemiği aşağı çekerek hem de hyoid kemiği yerinde tutarak görev yapabilmektedir (58).

4.2.7. Artiküler Yüzeylerin Histolojisi

Mandibuler kondil ve mandibuler fossanın eklem yüzeyleri dört farklı tabaka ya da bölgeden oluşmaktadır (27).

Artiküler bölge en yüzeysel tabakadır (27). Eklem fonksiyonel yüzeyinin en dış kısmını oluşturmaktadır ve eklem kavitesine komşuluk yapmaktadır (27). Diğer birçok sinoviyal eklemden farklı olarak artiküler tabaka yoğun fibröz bağ dokusu yerine hyalin kartilajdan oluşmuştur (27). Kollajen fibrillerin büyük bir kısmı artiküler yüzeye paralel şekilde yönlendirilmiş olup; bantlar şeklinde düzenlenmiştir (59, 60). Fibriller harekete karşı kuvvet olarak direnebilecek şekilde sıkı istiflenmiştir (27). Fibröz bağ dokusunun hyalin kartilaja göre avantajlarının olduğu bilinmektedir (27).

Sağlıklı mandibuler kondilin histolojik kesiti dört alan göstermektedir: artiküler, proliferatif, fibrokartilagenöz ve kalsifiye alanlar (61).

Proliferatif bölge çoğunlukla selüler özelliktedir (27). Bu bölgede non-diferansiye mezenşimal doku bulunmaktadır (27). Bu doku yükleme sırasında artiküler yüzeyler üzerine gelen fonksiyonel kuvvetlerin gereksinimlerine bağlı oluşan eklem kartilajı proliferasyonundan sorumludur (27).

Fibrokartilagenöz Bölge bazı kollajen fibrillerin radyal doğrultuda bulunmasına rağmen çaprazlayan demetler halinde düzenlenmiştir (27). Fibrokartilaj basınç ve lateral kuvvetlere karşı koyacak şekilde üç boyutlu bir ağ gibi rastgele dağılmış bir görüntü vermektedir (27).

Kalsifiye Kartilaj Bölge dördüncü ve en derindeki kısımdır. Bu bölge eklem kartilajı boyunca dağılmış kondrosit ve kondroblastlardan oluşmaktadır (27).

4.2.8. Temporomandibular Eklem Vaskülarizasyonu

Temporomandibular eklem arteriyel kan desteği birincil olarak maksiller arter ve süperfisiyal temporal arter ile sağlanır (62). Eklem beslenmesinde posteriora süperfisiyal temporal arter, anteriorda orta meningeal arter, inferiorda internal maksiller arter daha baskın rol oynamaktadır (27). Bölgede önemli olan diğer arterler ise derin aurikuler, anterior timpanik ve yükselen faringeal arterlerdir (27). Bölgenin venöz drenajı; süperfisiyal temporal vene, maksiller pleksusa ve pterigoid pleksusa geçmektedir (19).

4.2.9. Temporomandibular Eklem İnnervasyonu

Temporomandibular eklem; kendisini kontrol eden kasların motor ve sensitif innervasyonunu yapan n. trigeminus tarafından innerve edilmektedir (27). Temporomandibular eklem innervasyonunda ağırlıklı olarak aurikulotemporal, masseter ve temporal sinirler görev yapmaktadır.(63, 64). Ayrıca bölgede n. mandibularisin dalları afferent bir innervasyon sağlamaktadır (27).

4.2.10. Temporomandibular Eklem Biyomekaniği

Sağ ve sol temporomandibular eklemler tek ve aynı kemik olan mandibula ile bağlantılı olduğundan dolayı kompleks bir yapı göstermektedir. Sağ ve sol TME'ler tamamen birbirinden bağımsız olmamakla beraber birbirinden ayrı olarak hareket edebilmektedir ve bu durum TME biyomekaniğini vücudun diğer eklemlerinden daha farklı ve özel kılmaktadır (27).

Temporomandibular eklem birleşik bir eklem olduğundan yapı ve fonksiyonu iki farklı sisteme bölünüp incelenebilmektedir:

1. Birinci eklem sistemi inferior sinoviyal kaviteyi kaplayan dokulardan (kondil ve eklem diski) oluşmaktadır. Bu sistem TME'nin rotasyonel hareketlerinden sorumludur.
2. İkinci sistem kondil, eklem diski kompleksinin mandibular fossa ile fonksiyonundan oluşmaktadır. Artiküler diskin superior yüzeyi ile mandibular fossa arasında çok sıkı bir bağlantı olmadığından üst eklem kavitesinde translasyon hareketi görülmektedir (27).

Çene açılırken suprahoid kaslar rotasyon, lateral pterigoid kas ise translasyon hareketini yaptırmaktadır (19). Sentrik kondiler pozisyonda TME elastik fibrilleri dengededir. Çenenin açılma hareketi her zaman ilk olarak rotasyonla başlayıp translasyon ile devam etmektedir (19, 65). Kondilin açma rotasyonu, her zaman diskin daha stabil olduğu kondilin en posterior bölgesine konumlanmasına neden olmaktadır (19). Translasyon sırasında disk pasif olarak anterior yönde seyir göstermektedir (66, 67). Çene açılırken üst eklem boşluğunda ve alt anterior eklem kapsülü duvarında gerilim artmaktadır (19).

Çenenin kapanmasında temporal kas, masseter kas, medial pterigoid kas ve lateral pterigoid kasın üst kısmı görev yapmaktadır (19). Temporal kas ve masseter kasların eklem kapsülünün anterioruna tutunması ile bölgede oluşturdukları gerilim, reseptörler için fonksiyon için gerekli uyarımın oluşmasını sağlamaktadır. Çene kapanırken eklem diski, kondil ile ilişkili olarak anterior yönde hareket gerçekleştirmektedir. Kondil kaslar tarafından posteriorda gerilmiş tutulurken, diğer eklem yapıları diskin posteriorda kalmasını sağlayıp anteriora yer değiştirmesine engel olmaktadır (19). Çenenin kapanmasının ilk aşamasında elastik superior tabaka eklem diskinin arkaya hareketinden sorumludur (19). Ayrıca bu tabaka eklem diskinin posterior kısmının konveksitesi sebebiyle çenenin kapanmasının ara fazında kondil ile beraber pasif olarak posteriora hareket etmektedir (68). Çenenin kapanmasının son rotasyon sürecinde inferior tabaka eklem diskini kondil üzerinde tutmaktadır (68, 69).

Mandibulanın lateral hareketlerinde çalışan kondil tarafında laterotrüzyon, çalışmayan kondil tarafında mediotrüzyon görülmektedir (19).

Temporomandibular eklem stabilizasyonunu belli kontraksiyon (tonus) gösteren kaslar sağlamaktadır. Retrodiskal doku eklem diskinin posterior sınırına tutunmaktadır. Ağız açıldığında eklem diski anteriora giderek artiküler eminensin altına konumlandığında retrodiskal doku elastik yapısı gereği gerilmektedir. Bu gerilme ağız kapanırken eklem diskinin eski konumuna gelmesine yardımcı olmaktadır. Ayrıca eklem diskinin anterior sınırına tutunan lateral pterigoid kasın superior kısmı aktive olduğunda eklem diskini anterior ve mediale çekmektedir (27).

Translasyon sırasında diskin morfolojisi ile birlikte intermediate bölgedeki eklem içi basınç, eklem diskinin kondil ile beraber ilerlemesini sağlamaktadır.

Eklem ligamanları kondil ile eklem diskinin birlikte hareketinde pasif görev almaktadır (27). Eklem ligamanları çenenin hareketlerinde rehber olarak görev yapmaktadır. Eklem ligamanları esnek değildir ve bir defa gerilip uzadıklarında eklem hareketleri tehlikeye girmektedir.

4.2.11. Tavşan Temporomandibular Eklem Anatomisi

Tavşanlarda latero-medial yönde bulunan temporomandibular eklem yüzlerini mandibula başı ve fossa mandibularis oluşturmaktadır (70). Beyaz Yeni Zellanda tavşanında kondiler proçesinin önünde yerleşen mandibula başının latero-medial yönde ortalama uzunluğu 4.75 mm olarak gösterilmiştir (70). Mandibula başının rostralkaudal uzunluğu ise sağda 2.77 mm, solda 2.82 mm'dir (70). Sadece eklem kapsülü ile örtülü olan kondiler proçesin mandibula başından sonra 6.19 mm kaudal yönde uzandığı bilinmektedir (70). Bu alan comissura palpebrarum lateralisin 0.5 cm kaudalinden başlamaktadır. Yapılan çalışmalarda eklem boşluğuna giriş için en uygun alanın burası olduğu tespit edilmiştir (70). Temporomandibular eklem medialini lateral pterigoid kasın dorsal kısmı, kranyomedialini temporal kasın orta kısmı, lateralini masseter kasın pars profundasının kaudal kısmı, kranyolateralini massetere kasın rostral kısmı kuşatmaktadır (70).

Kenarları kalın, merkezi çok ince olan eklem diskinin latero-medial uzunluğu ortalama 6.28 mm iken rostrokaudal uzunluğu ortalama olarak 4.27 mm kadardır (70). Fibrokartilagenöz yapıda olan eklem diski TME boşluğunu bağımsız iki aralığa ayırarak eklem kapsülüne bağlanmaktadır (70). Eklem diskinin merkezi kısımlarında kemikleşme alanları görülmektedir ve bu alanların çevresinde çok miktarda elastik lifler bulunmaktadır (70).

Eklem kapsülü topografik olarak anterior ve posterior kısım olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Anterior kısım temporal ve masseter kasların ince tabakaları sayesinde orbitadan ayrılmaktadır (71). Bilaminar zon olarak adlandırılan posterior kısmı zigomatik arkın arka tarafında bulunmaktadır (71). Kondilin superiorunu ve lateralini örten bilaminar zon ayrıca fossa mandibularis seviyesinde ince olan lateral ve medial kapsüler duvarları kuşatmaktadır (71).

4.3. Temporomandibular Eklem Düzensizlikleri

Temporomandibular eklem düzensizlikleri etiyojisi hakkında ilk görüşü 1918 yılında anatomist Prentiss öne sürmüş olsa da TMD'yi ilk tanımlayan kişi 1930'larda otolaringolog olan James B. Costen olmuştur (71-73).

Temporomandibular eklem düzensizlikleri (TMD); çiğneme kas sistemi, TME, çevre kemik ile yumuşak doku bileşenleri ve bu yapıların kombinasyonlarının klinik problemlerini içeren geniş bir grubu oluşturmaktadır (73, 74). Temporomandibular eklem düzensizliklerinin semptomlarını; mandibula hareketlerinde kısıtlılık, çiğneme kaslarında ve TME'de ağrı, kliking, popping ya da krepitasyon gibi eklem ile alakalı sesler, generalize miyofasiyal ağrı, kilitlenme ya da deviyasyon gibi fonksiyonun bozulduğu durumlar oluşturmaktadır (73, 74). Temporomandibular eklem düzensizlikleri, Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu tarafından Uluslararası Baş Ağrısı Düzensizlikleri Sınıflaması'nda "İkincil Baş Ağrısı Düzensizlikleri" alt grubuna dahil edilmiştir (73).

4.3.1. Temporomandibular Eklem Düzensizliklerinin Epidemiyolojisi

Bir çok çalışmada genel popülasyonun en az %5'inde görülen klinik olarak da önem arz eden temporomandibular ekleme bağlı gelişen çene ağrılarına değinilmiştir (58). Genel popülasyonun yaklaşık %2'si TME ile ilişkili semptomlarına bir tedavi seçeneği aramaktadır (58, 75, 76). Temporomandibular eklem düzensizliği semptomları bulunan hastaların yaşları geniş bir yelpazaya yayılmış olsa da 20-40 yaş arası görülme sıklığı pik değerdedir (77). Temporomandibular eklem düzensizliği semptomları bayanlarda erkeklere oranla daha yüksek sıklıkta görülmektedir. Kadınlarda postmenapozal kalp hastalıkları ve kalp krizi riskinin arttığı bilinmektedir ayrıca premenapozal olarak ise TMD'ye eğilimlerinin olduğu söylenebilir (73, 74, 78). Temporomandibular eklem düzensizliği prevalansının cinsiyetler arasında farklı olmasını hormonlara dayandıran çalışmacılar vardır (73, 79-81). Hem hayvan hem insan çalışmalarında TME disfonksiyonunda seks hormonlarının predispozan faktör olarak rol alabileceği belirtilmiştir (73, 79-81). TMD hastalarında östrojen seviyelerini yüksek bulan çalışmalar olmakla birlikte sebep olma mekanizmasını açıklayan çalışmalar henüz mevcut değildir (73, 78).

Temporomandibular eklem disfonksiyonu; musküler hiperfonksiyon ya da parafonksiyon sonucu oluşabilmektedir. Ayrıca eklem içi primer veya sekonder dejeneratif değişiklikler de TME disfonksiyonu oluşmasında rol oynayabilmektedir (58). Bilimsel araştırmalar TME disfonksiyonu oluşumunda sadece tek faktörün rol oynamadığını göstermiştir (58, 82).

4.3.2. Temporomandibular Eklem Düzensizliklerinin Sınıflaması

Günümüzde TMD'nin çeşitli sınıflamaları mevcuttur. Temporomandibular eklem düzensizlikleri için Diagnostik Kriter Araştırma Sınıflaması, TME internal düzensizlikleri için Wilkes Sınıflaması ve Amerikan Orofasiyal Ağrı Akademisi TMD Sınıflaması bunlardan sık kullanılan ve önemli olanlarındandır (83). Ayrıca Dimitroulis 2012 yılında TMD'leri beş kategoriye ayırarak bu kategorilerin eklem cerrahisi gereksinimlerini belirten yeni bir sınıflama sistemi literatüre sunmuştur (83).

De Bont ve arkadaşları tarafından oluşturulan ve kabul gören TMD sınıflaması non-artiküler ve artiküler olmak üzere ikiye ayrılmıştır (Tablo 1) (82).

Nonartiküler TMD içerisinde myofasiyal disfonksiyon, kas spazmı ve myositis gibi musküler bozukluklar bulunmaktadır. Artiküler TMD'ye sıklıkla internal düzensizlikler eşlik etmektedir. Bunlar içerisinde non-inflamatuar ve inflamatuvar artropatiler, büyüme bozuklukları ve bağ dokusu bozuklukları bulunmaktadır (58).

Tablo 1. De Bont ve arkadaşlarının oluşturduğu temporomandibular eklem düzensizlikleri genel sınıflaması tablosu (58).

<u>Artiküler Bozukluklar</u>
Non-inflamatuvar Artropatiler
Primer idiyopatik osteoartritis (Osteoartrit)
Sekonder Osteoartritis (Travma, önce geçirilen cerrahiler, avasküler nekrozis)
Mekanik Düzensizlikler
Artiküler Görünümlü Kemik ve Kartilaj Bozuklukları
İnflamatuvar Artropatiler
Sinovitis
Kapsülitis
Romatoid artrit
Juvenil romatoid artrit
Seronegatif poliartrit
Ankilozan Spondilit
Psöriyatik artrit
Reaktif artrit (Bakteriyal, viral, fungal)
Büyüme Bozuklukları
Non-neoplastik: gelişimsel (hiperplazi, hipoplazi, displazi)
Non-neoplastik: edinimsel (kondilolizis)
Neoplazmlar
Pseudo tümörler (synoviyal kondromatozis)
Benign (kondroma, osteotoma)
Malign (Primer, metastatik)
Diffüz Konnektif Doku Bozuklukları
Çeşitli Artiküler Bozukluklar
<u>Non-artiküler Bozukluklar</u>
Musküler Bozukluklar
Kas spazmı (zorlama)
Myofasiyal ağrı ve disfonksiyon
Fibromyalji
Myotonik Distrofiler
Myositis Ossifikans Progressiva
Büyüme bozuklukları

Non-inflamatuvar artropatiler inflamatuvar sitokinlerin eklem içinde artmasına bağlı olarak inflamatuvar yönde ilerleme gösterebilmektedir (58). Bu yüzden OA, Okeson'un 2008 yılı TMD sınıflamasında inflamatuvar eklem hastalıkları alt başlığında yer almaktadır (27).

4.4. Osteoartrit

Eklem artritleri, yıkıcı kemik değışikliklerinin görüldüğü bir grup düzensizlik olarak tanımlanmaktadır. Osteoartrit (OA), eklemlerin artiküler kartilajlarına etki eden kronik non-inflamatuar bir hastalıktır (84). Osteoartrit insan vücudunun en sık görülen iskeletsel hastalığı olmakla birlikte kemik hipertrofisi ve kartilaj kaybı ile ilişkilidir (84). Hastalık ağır hasara karşı genellikle hafif semptomlarla karakterizedir (85). Hastalığın radyolojik bulguları ile klinik semptomları her zaman korelasyon göstermemektedir (86). Genç hastalarda kartilaj destruksiyonu ve kemik dejenerasyonu ikincil olarak enfeksiyon, travma ya da konjenital problemler kaynaklı görülebilmektedir (84). Eklem dejenerasyonunun tam olarak mekanizması bilinmemekle birlikte, subkondral kemik ve kartilaj üzerine gelen baskı ve strese şüphelenilmektedir (87). Genellikle tedavi seçenekleri arasında; semptomatik rahatlama, stresin azaltılması ve eklem fonksiyonuna yardımcı koruyucu prosedürler bulunmaktadır (84).

Temporomandibular eklem artritlerinin en sık görülen tiplerinden biri OA'dır. Osteoartrit; kondil ve mandibular fossanın artiküler kemik yüzeylerinde değışimin meydana geldiği yıkıcı bir süreci temsil etmektedir (27). Genellikle eklem üzerine gelen yüklemenin artışına bağı olarak geliştiği düşünülmektedir (86). Yükleme kuvvetlerinin devamı artiküler yüzeyde yumuşamaya yol açarak subartiküler kemikte rezorbsiyon ve bozulmalara sebep olmaktadır (27). İleri dejenerasyon; subkondral kortikal tabaka kaybı, kemik erezyonu ve mütakiben radyografik OA bulgusunun görülmesi ile sonuçlanmaktadır (87). Radyografik değışiklikler OA'nın ileri aşamalarında görülmektedir ve her zaman hastalığı tam olarak yansıtmamaktadır (27).

Temporomandibular eklem OA tutulumu akut ya da kronik travma, enfeksiyon, metabolik bozukluklar ile daha önce geçirilmiş eklem cerrahisi sonucu gelişebilmektedir (88). Osteoartrit tutulumu bulunan hastalarda çene hareketlerinde ağrı, kısıtlı çene hareketleri ve etkilenen tarafa doğru deviasyon görülebilmektedir (89). Osteoartrit hastalarında eklem palpasyonunda akut hassasiyet bulunabilmektedir (89). Ayrıca bu hastalarda eklem sesleri klicking ve popping seslerinden farklı olarak çıtırdama, öğütme, rendeleme gibi tanımlanabilmektedir. Osteoartrit hastalarında

görüntüleme yöntemleri;dejeneratif değişiklikler, remodelling ve eklem boşluğu kaybını ortaya çıkarmaktadır (89, 90).

4.4.1. Osteoartritin Etiyolojisi

Ekleme gelen kuvvetler eklem kapsülü, eklem kartilajı ve subkondral kemik üzerine tekrar dağılmaktadır (84). Eklem kartilajının yapısı proteoglikan ve kollajenden olduğundan dolayı yükleme kuvvetleri altında sıkışmaya elverişlidir (84). Artiküler yüzeylerdeki kollajenler üç alfa helikal zincirden oluşmuştur ve tip 2 kollajendir (91). Proteoglikan, omurga protein ve negatif yüklü glikozaminoglikan zincirlerinden oluşup su molekülleri ile birleşmiştir (84). Eklem kartilajına yük geldiğinde su açığa çıkmaktadır ve yük kalktığında bu su geri çekilmektedir (84). Kartilajın su kaybı ile alakalı olarak sıkıştırılabilirliğin ve elastikiyetin azalması dejeneratif eklem hastalığının ana sebebini oluşturmaktadır (86, 87, 92).

Yetişkinlerin eklemlerinde kartilaj hasarı olmadan kollajen sentezi görülmemektedir (84). Travmaya bağlı stres durumunda DNA sentezi başlamaktadır ve kondrositler yeni bir yapı oluşturmak üzere toplanmaktadır (84). Ayrıca OA proteoglikanların ve glikozaminoglikanların yapısını farklılaştırarak; bozulma ve sentez arasında dengeyi değiştirmektedir (93). Kathepsin D ve hidrolazlar gibi proteazlar dejenerasyon ilerlerken artış göstermektedir. Bozulmanın bu bulguları, artmış DNA aktivitesi ile birlikte OA'nın tipik özelliğidir (87). Hastalık ilerledikçe, sentez bozulmanın gerisinde kalmaktadır ve net bir kartilaj kaybı gözlenmektedir (84). Dejeneratif sürecin onarımı gelişigüzel olmaktadır ve tamir edilen kıkırdak doku orijinal eklem kartilajı gibi düzenli yapıda olmamaktadır (84). Dejenere artiküler yüzey onarımı orijinal tip 2 kollajen yerine tip 1 kollajen oluşumu ile sonuçlanmaktadır (91). Bu faza kadar kemik remodelasyonu aktiftir. Subkondral kemik skleroze olurken kenarlar hipertrofik hale gelmektedir ve fazla büyüme göstermektedir (85).

Osteoartrite doğru giden başlangıç olayları eklemiş iş yükü, eklemiş üzerine gelen basınç ve stres ile alakalıdır (84). Paralizli eklemlerle ya da kuvvete maruz kalmayan eklemlerle karşılaştırıldığında kuvvet yükü devam ettirilen eklemlerde elastisitede azalma ve subkondral kemikte fraktür izlenebilmektedir (84). Üzerine fazla kuvvet yükü gelen eklemlerin eklem kartilajları fazla yükü dağıtmaktadır ve daha fazla su kaybı göstererek elastisitesi olmayan bir yapıya bürünmektedir (84). Bu döngü

sırasında proteazların salınımı kartilaj destruksiyonuna sebep olmaktadır. Benzer dejenerasyonlar deforme olan ancak normal kuvvet ve streslere maruz kalan eklemlerde de görülmektedir. Bu durumla konjenital deformiteli eklemlerde sık karşılaşılmaktadır (87, 92).

4.4.2. Osteoartrit Patolojisi

Eklem kartilajında en erken dejeneratif değişiklikler yüzeyden proteoglikan kaybı şeklinde görülmektedir (84). Sonrasında kondrositler stimule olmaktadır ve DNA sentezi artmaktadır (84). Aktive olmuş kondrositler artiküler yüzeyde kümeler halinde bulunmaktadır (84). Kartilaj eklem yüzeyine paralel olarak kollajen fiberler boyunca pullanma göstermektedir (93). Osteoartritin bu aşamasını radyografiler kartilaj yüzeyinde kayıp ile beraber eklem boşluğunun daralması şeklinde göstermektedir (84). Çevre kemik dokusu büyüme amaçlı stimule olarak osteofit formasyonu oluşturmaktadır (84). Dejenerasyon devamı ile eklem kartilajı kaybolmaktadır ve subkondral kemik ekspozite olmaktadır (84). Sinoviyal sıvı; eklem kartilajından ve kortikal kemikten geçip ilik kavitelerini doldurduğunda subkondral pseudokistler belirgin şekilde ortaya çıkmaktadır (85).

4.4.3. Osteoartritin Klinik Özellikleri

Dejeneratif eklem hastalığı primer ve sekonder formlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Primer OA herhangi bir predispozan faktör olmadan hayatın beşinci ya da altıncı dekatında semptom vermeye başlamaktadır. Sekonder OA sebebi bilinen bir anormal durum ya da yaralanma sonucu semptom vermektedir. Sekonder OA ile primer OA'nın görüldüğünden daha erken dekatlarda karşılaşılmaktadır (84). Sekonder OA için predispozan bulunan ve altta yatan nedenler arasında septik artrit ya da romatoid artrit ve psöriyatik artrit gibi inflamatuvar sebepler de bulunmaktadır (84). Erken OA'ya eklem kartilajı travması, menisküs çıkarılması, aseptik nekroz da sebep olabilmektedir (84). Belli sistemik hastalıklar sebepleri tam olarak bilinmese de erken OA için predispozan olmaktadır (84). Diabetes mellitus ve akromegali hastalarının çoklu eklem tutulumuna sahip, erken ve ağır dejeneratif hastalıklara sahip oldukları görülmüştür (84). Erken OA gelişmesinde yaygın olan başka nedenler arasında anatomik anomaliler ile kaymış epifizyal plak ve sığ fossa gibi konjenital sapmalar da bulunmaktadır (87).

Osteoartrit hastalarının en çok şikayetleri fonksiyonda ve eklem üzerine yük geldiğinde ağrı şeklinde olmaktadır. Osteoartrit hastalarında dinlenme sonrası, romatoid artritlen farklı olarak eklem bölgelerinde sertlik hissi şikayeti görülmektedir ancak hastaların bu şikayetleri birkaç dakika içerisinde geçmektedir (84). Eklem muayenesi; eklemlerin hareket kısıtlılığını, palpasyonda hassasiyetlerini, kemik genişlemelerini ve efüzyonları açığa çıkarmaktadır (84). Eğer oluşan dejenerasyonla birlikte hastaların eklem kartilajları ileri derecede tahrip olmuşsa artık bu hastalardan krepitasyon sesi alınması kaçınılmaz olmaktadır (84).

4.4.4. Temporomandibular Eklemde Osteoartrit Tutulumu

Osteoartrit TME'yi en sık etkileyen hastalıktır (84). Temporomandibular eklem tutulumu bulunan OA semptomları diğer eklemlerle ilişkili olmayabilir. Bu özellik diğer artritlerde nadir görülmektedir (94). Baş ve boyun bölgesindeki yansıyan ağrılar sıklıkla görülen OA bulgusudur. Genellikle beşinci dekatta görülmeye başlayan OA'nın başlangıcında hastaların semptomları hafiftir. Hastalığın başlangıç seyri yavaş olmaktadır. Osteoartrit başlangıcında semptomlar ikinci ve dördüncü dekattaki hastalarda daha şiddetli olmaktadır (84). Bu hastalarda OA genellikle eklem içi bir disk düzensizliğinden ya da miyofasiyal ağrı ve disfonksiyondan kaynaklanmaktadır. Temporomandibular eklemde çoğunlukla tek eklem tutulumu görülürken bilateral tutulumlar da görülmektedir (84). Osteoartrit tutulumunun bilateral olduğu açıkça belli olsa da semptomlara sıklıkla unilateral olarak rastlanmaktadır (85). Asemptomatik hastalarda radyografik belirtiler %44 oranda görülmektedir (95). Hastaların %40 ile %60'ı arasında histolojik OA tutulumu izlenmektedir (93). Osteoartrit klinik semptomları popülasyonun sadece %8-16'sında görülmektedir (84). Erkeklerde TME OA tutulumu kadınlara göre daha az görüldüğünden erkekler bu hastalık bakımından kadınlara oranla daha şanslıdır. Ayrıca artan yaşla birlikte kadınlarda hastalığın frekansı da artmaktadır (84).

Temporomandibular eklem tutulumu olan OA hastalarında sabahları şikayetler nadir görülmektedir. Bu hastalarda günün ilerleyen saatlerinde ekleme gelen yüklemenin ve fonksiyonun artışına bağlı olarak ağrı ve hassasiyet artmaktadır (96). Sabah semptomları olan hastaların genellikle şikayetleri 30 dakika ya da daha az sürmektedir (84). Muayenede preauriküler bölgede marjinal kemik kalınlaşması,

palpasyonda farkedilebilecek kitle artışları teşhiste önemlidir (84). Hastalar kısıtlı ağız açıklığı, eklemde kilitlenme görülene kadar artan ses ve semptomlarla hayatlarına devam etmektedir (84). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve artrografileri içeren özel TME görüntüleme yöntemleri disk perforasyonu ve dislokasyonları gösterebilmektedir. Düz radyografiler ve bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları kondil başındaki düzleşmeleri, subkondral kondildeki kist varlığını, eklem boşluğu daralmasını, osteofit formasyonunu ve subkondral sklerozu gösterebilmektedir (84).

Romatoid artrit (RA) ve diğer artritlerden farklı olarak OA'da laboratuvar çalışmaları nadir olarak teşhis verilerini desteklemektedir (84). Sedimentasyon oranları normal ya da hafif yükselmiş seviyelerde görülebilmektedir. Sinoviyal sıvı analizinde beyaz kan hücrelerinde hafif artış görülebilmektedir (97). Güncel yayınlar ve makalelerde sinoviyal sıvıda keratan sülfat, lökotrien B ve prostoglandinler gibi inflamatuvar mediyatör artışından bahsedilse de bu bulgular henüz diagnostik değildir (98).

Temporomandibular eklem vücuttaki diğer sinoviyal eklemler gibi eklem kartilajına, sinoviyal membrana, sinoviyal sıvıya ve subkondral kemiğe sahiptir. Temporomandibular eklem, eklem yüzeyinin vücudun diğer eklemlerindeki hyalin kartilaj yapısından farklı olan fibrokartilaj yapıda olmasıyla ayrılmaktadır. Eklem kartilajı beslenmesini subkondral kemikten değil sinoviyal sıvıdan sağlamaktadır (84). Epifizyal plağın matürasyonu sonrası perforan damarlar artık kartilajı besleyememektedir. Buna bağlı olarak artık ürünler bölgeden uzaklaştırılmaz duruma gelmektedir. Bu sebeplerden sinoviyal sıvı içindeki değişimler eklem kartilajının metabozlizmasını etkilemektedir (92).

Osteoartritin başlangıcını tetikleyen çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır. Bu hipotezlerin bir kısmını, eklem kartilajında mekanik bozulmalarla sonuçlanan kollajenazların ve proteolitik enzimlerin salınımına yol açan inflamatuvar kimyasal hareketlilikler oluşturmaktadır (84). Anormal ve tekrarlayan mekanik stresler normal eklem dokularının fonksiyonel kapasitelerinin üzerine çıkabilmektedir. Bu durumlarda proteoglikan-su jel yapısının hidrasyonunda artmaya neden olan kollajen sertliğinde azalma görülebilmektedir (92). Ekleme fazla yükleme sonucu subkondral kemikte oluşan mikrofraktürlerin sekonder etkisi ile eklem kartilajının zayıflaması ve yıkımını

destekleyen başka hipotezler de bulunmaktadır (84). İnflamatuar mediyatörler ve artık ürünler dejenerasyona yol açabilmektedir. Sinoviyal sıvıdaki değişiklikler veya sinoviyal sıvı miktarındaki azalma eklem kartilajının lubrikasyonunda ve beslenmesinde bozulmaya neden olabilmektedir. Bu olaylar kartilajın sürtünmesine ve kollajen destruksiyonuna neden olmaktadır (98).

Erken dönemde birbirinden ayrımı mümkün olmayan OA ve kondromaleziye eklem kartilajı matriksi yapısında bulunan suyun artışı ve şişme kollajen fibrillerin yıkımından kaynaklanmaktadır (86, 99). Onarım amacıyla oluşan proliferasyon sırasında kondrositler kümeleşmektedir ve proteoglikanlar azalıp tükenmektedir (84). Bu histolojik bulgular çoğunlukla eklem kartilajının derin katmanlarında gözlenirken, süperfisiyal katmandaki bulgular hastalığın uzun zaman sonra gelişen ileri aşamasına gelene kadar yetersiz kalmaktadır (100). Hastalığın ilerlemesiyle kondrositler ve sinoviyal hücreler dejenere olarak ortama proteolitik enzimler ve kollajenolitik enzimler salınmaktadır bu durum daha fazla bozulmayı beraberinde getirmektedir (84). Süreç ilerledikçe dokular sağlamlığını kaybetmektedir, eklem kartilajı bölünmektedir ve fibrilasyon görülmektedir. Eklem kartilajı incelmesinde adezyonlar önemli rol oynamaktadır. Subkondral kemik içinde bulunan ilik fibrozise uğramaktadır. Makroskobik değişiklikler radyografilerde osteofit formasyonu, skleroz, yüzey erozyonu, subkondral kistler ve deformasyon şeklinde teşhis edilebilmektedir (84). Mandibula boyundaki değişiklikler ve oklüzyonun değişmesine cevap olarak kas ağrısı ve atrofi gibi ekstra-artiküler durumlar da görülebilmektedir (87).

Temporomandibular eklemden OA tutulumu disk deplasmanı olmadan da görülebilmektedir. Buna karşın internal düzensizlikler ve TME OA tutulumu arasında yüksek bir korelasyon bulunmaktadır (101, 102). Eklem kartilajının bozulması, eklem yüzeylerinin kaygan özelliğinin bozulması ve sinoviyal sıvının bozulması; sürtünme ile adeziv aşınma artışına neden olmaktadır. Bu durum eklem diskinin hareketine zarar vermektedir (103). Osteoartrit kartilajından ayrılan ürünler sinoviyal sıvı içine salınmaktadır. Bu salınım büyük miktarlarda olursa sinoviyal membran tarafından absorbe edilememektedir ve temizlenememektedir (84). Doku cevabı olarak enflamasyon mediyatörleri ortama salınmaktadır ve sinovitis oluşmaktadır. Osteoartrozis ve sinovitis osteoartrit olarak adlandırılmaktadır (84). Sinoviyal membranın innervasyonu yoktur ancak sinoviyumda üretilen inflamasyon mediyatörleri

kapsüler nosiseptörleri stimule etmektedir (104). Bu durum eklem sıklığında ve anterior disk deplasmanına neden olan atışmanların gerilerek uzamalarına sebep olmaktadır (84). Eklem diskinin malpozisyonunda mandibular açma hareketinde limitasyon oluşmaktadır (84). Ligamanlar ve çiğneme kasları gibi periligamentöz dokular da eklem yüzeyindeki bozulmalara ve değişikliklere maruz kalmaktadır (84). Posterior atışman uzadığında doku içerisindeki nosiseptörler stimule olarak hastanın ağrı duymasına neden olmaktadır (84). Bozulmuş sürtünme kapasitesi ve uzamalara bağlı gerilme kuvvetlerine maruz kalan ligamanlar elastisitelerinin izin verdiğiinden daha fazla uzama göstererek deforme olmaktadır (84). Ligamanlar uzadıkça kollajen komponentleri kopmaktadır. Bu durumda dokunun rüptüre olma ya da lasere olma olasılığı vardır (84). Ligamentöz atışmanlar kondil başından ankraj olarak disk deplasmanına direnç sağlamaktadır (84). Ligamanların fonksiyonel limitleri artınca, nosiseptörler stimule olarak hastada ağrı oluşmaktadır (87). Anteriora deplase olan eklem diskleri posterior atışmanlarda yüksek basınçlı yüklemelere maruz kalmaktadır (84). Adaptasyon bozukluğu, inflamasyon ve perforasyon inflamatuvar sürecin devam etmesine neden olmaktadır. Dokularda oluşan adaptif değişiklikler bununla kalmamaktadır. Kollajen artışı ve fibrozis oluşmasına bağlı olarak elastin ve vaskülerite azalması görülmektedir. Bu oluşum yalancı bir eklem diski gibi görev alıp baskı kuvvetlerine karşı koymaktadır (84). Yapılan otopsi çalışmalarında yaşlı insanların %50'sinde eklem diski problemi olmadan eklem dejenerasyonun olduğu görülmüştür (84). Ayrıca farklı bir çalışmada disk deplasmanı görülen %80 hastada benzer eklem dejenerasyonu bulgularına rastlanmıştır (105). Buradan yola çıkarak deplase eklem disklerinin OA'nın kesin bir sebebi olmadığı söylenebilir (84).

Temporomandibular eklemden OA sınıflaması için bulgular değerlendirildiğinde internal düzensizlik derecesinden çok eklem kartilajı destruksiyonu safhası ve sinovitis derecesi daha önemlidir (84). Dijkgraaf ve arkadaşlarına göre TME kartilaj dejenerasyonu dört safhaya ayrılmaktadır (98).

Başlangıç onarım safhası denilen OA'nın ilk safhasında kondrositlerden kaynaklanan ekstraselüler matrikste yapım ve yıkım dengesizliği görülmektedir. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 dahil olmak üzere büyüme faktörleri bu safhada belirginleşmektedir (98). Elektron mikroskobu; kondrositlerde DNA sentezinin belirgin

artışı ve ekstraselüler matriks sentezinin artışı ile yükselen metabolik aktiviteyi ortaya çıkarmaktadır.

Erken safha ismi verilen OA'nın ikinci safhasında ekstraselüler matriks sentezi artmaktadır ancak proteaz aktivitesindeki aşırı artışa bağlı bozulma görülmektedir. Düzensiz eklem yüzeyine sebep olan kıkırdak dokuda şişme ve kartilaj kaybı oluşmaktadır (98, 101, 106). Şişmiş kıkırdak alanlarında artmış metabolik aktivite ile karakterize kondrosit kümeleri görülmektedir. Kondrosit kümelerinin görülmesinin ardından bütün hücre katmanlarında kondrosit ve kartilaj nekrozu görülmektedir. Sonrasında dokunun düzensiz onarım girişimleri sonlanmaktadır (101). Erken safha devam ederken sinoviyal sıvı analizleri araşidonik asit, interlokin 1 (IL-1), IL-6, doku nekroz faktörü ve çeşitli proteazlardan oluşan metabolik ürünleri göstermektedir (84). Artroskobik muayenede şişme, yumuşama ve fibrilasyonlar görülmektedir. Bu safhada sık görülen klinik şikayetler ağrı ve hareket kısıtlılığıdır.

Orta safha denilen OA'nın üçüncü safhasında doku yıkımı doku sentezinden fazla olduğundan artiküler kartilaj kaybı devam etmektedir. Bu safhanın histolojik değerlendirmeleri; incelmeyi, vertikal ayrılmayı, kartilaj fibrilasyonunu ve kondrosit kümelerinin nekroze olmaya devam edişini göstermektedir. Üçüncü safhada proteoglikan boyamasında kollajen ağları daha dağınık hale gelmektedir. Ayrıca sitokin ve fibronektin gibi biyokimyasal markırlar eklem boşluğunu doldurmaya devam etmektedir. Artroskobik olarak incelenen eklem bölgesinde eklem kartilajı incelemeye devam etmektedir ve deplase eklem diski bu safha ile daha belirgin hale gelmektedir. Hastalarda ağrı ve çene eklemine hareket kısıtlılığı devam ederken ve kliking şikayetinin de semptomlara eklendiği görülebilmektedir.

Geç safha adı verilen OA'nın dördüncü safhasında artan eklem içi bozulmaları doku sentezinden fazla olmaktadır ya da bu bozulmalar, doku sentezindeki azalmaya eşit olmaktadır (84). Histolojik olarak bakıldığında bölgede fibrilasyon yaygınlaşmıştır. Kemik doku erozyona uğramaktadır ve proteoglikan boyaması neredeyse kaybolmuştur (84). Ayrıca dördüncü safhada ekstraselüler matriks sentezi de azalmıştır. Rezidüel OA görülünce artabilen proteaz aktivitesi bu safhada azalmış olarak da görülebilmektedir. Dördüncü safhanın artroskobik değerlendirmesinde şiddetli fibrilasyon, ekspozе kemik, disk deplasmanı ve olası anjiyogenezis gözlenmektedir (98).

4.4.5. Osteoartrit Teşhisi

Osteoartritte laboratuvar tesleri anormal durumları nadir olarak göstermektedir. Osteoartrit bulunan hastalarda genellikle eritrosit sedimentasyon oranı normal çıkmaktadır (84). Teşhiste artrografi, MRG ve özellikle BT gibi radyografik bulguların klinik bulgular ile bir arada değerlendirilmesi çok önemlidir (107). Daralmış eklem boşluğu, kemik çıkıntıları ve subkondral kistler OA için tipiktir. Hastaların değerlendirilmesinde biyokimya tetkikleri diğer artritler ile benzerlik gösterdiğinden dolayı önemli olmamaktadır (84).

4.4.6. Osteoartrit Tedavisi

Osteoartrit hastalarında gerçekçi tedavi hedefleri belirlenmelidir çünkü OA hastalarında uygulanan tedavilere rağmen hastalık ilerlemeye devam etmektedir. Osteoartrit hastalarına ilk yaklaşım aşırı ya da tekrarlayan travmayı engellemek olmalıdır. Temporomandibular eklemi destekleyen kas sistemini güçlendirmek için ılımlı egzersizlere ve fizik tedaviye başlanmalıdır (84). Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAIDs) ağrıları azaltmada yeterli olmaktadır ancak hastalarda uzun süre kullanıma bağlı olarak oluşabilecek yan etkiler görülebilmektedir (84). Ayrıca TME OA tutulumu bulunan hastalara NSAIDs kullanımı öncesi 5-7 gün süreyle oral kortikosteroidler de anti enflamatuar sürecin hızlı başlaması için önerilebilir (108). Osteoartritin hafif seyrettiği hastalarda ısı ve soğuk uygulanan termal tedaviler faydalı olmaktadır. Kan akımındaki değişimler inflamatuvar mediyatörlere ve sinir sonlarına etki etmektedir. Daha şiddetli vakalarda termal terapiye; ultrason ve kızıl ötesi ısı ile destek yapılarak derin eklem bölgelerinde de etki sağlanabilmektedir (84). İnatçı ağrısı olan hastalarda serbest cisimlerin debridmanını, artrosentez (109), eklem içi hyalüronik asit enjeksiyonu (110), intra-artiküler kortikosteroid enjeksiyonu, artroskopi (111), artroplasti, otojen hemiartroplasti, alloplastik hemiartroplasti, hatta osteotomi ve protetik total eklem replasmanını içeren ortopedik prosedürler uygulanabilmektedir (84, 108). Uygulanacak tedavi prosedürünü seçerken; cerrahi riskler ile ağrı azalması, TME fonksiyonunda artış gibi elde edilebilecek faydalar karşılaştırılarak karar verilmektedir (84).

4.4.7. Deneysel Osteoartrit Hayvan Modelleri

İnsanlarda görülen hastalıklar için kullanılan hayvan modelleri doğal olarak kazanılmış, kalıtsal veya deney amaçlı indüklenmiş biyolojik süreçlere sahip ve bilimsel araştırmalara uygun olan hayvanların homojen grubuyla yapılan çalışmalar olarak tanımlanmaktadır (112). Bu modeller bir ya da birden fazla yönüyle insan hastalıklarına benzetilmektedir (113).

4.4.8. Deneysel Osteoartrit Mekanizması

Etiyolojilerine göre deneysel osteoartrit modelleri cerrahi, yapısal ve biyomekanik teknikler olarak sınıflandırılmaktadır (114-116).

Deneysel OA oluşturmak amacıyla çapraz eklem ligamanlarının yapısını bozma, diskektomi, eklem diski perforasyonu ve disk deplasmanı gibi farklı cerrahi teknikler kullanılmaktadır (115, 117-120). Cerrahi teknik uygulanan modellerde daha uzun sürede deneysel osteoartrit oluşması ve bu tekniklerde eklemin çevre dokularına daha fazla hasar verilmesi cerrahi tekniklerin dezavantajlarını oluşturmaktadır (115, 116, 121, 122).

Biyomekanik teknikler uygulanarak oluşturulan deneysel OA'da modellere indirekt travma uygulanmaktadır. Böylece ekleme gelen yük miktarı artarak eklem kartilajında hasar ve dejeneratif değişiklikler oluşmaktadır (116, 123).

Yapısal teknikler ile oluşturulan deneysel OA modelleri ekstrasellüler matriksi etkileyen maddelerin intra-artiküler enjeksiyonları ile elde edilmektedir (116). Kimyasal dejenerasyon ile artrit oluşturmak için iyodoasetatların kullanımı ilk olarak Kalbhen tarafından tanımlanmıştır (124, 125). Oluşturulan deneysel OA modellerinde proteoglikan sentez inhibisyonu, kartilaj hasarı şiddeti ve mobilite baskılanması MIA dozuna bağlı olarak gerçekleşmektedir (126).

Sodyum mono iyodoasetat, gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz aktivitesinin inhibitörüdür (115). Ayrıca yapılan in vitro çalışmalar MIA'nın glikoliz inhibitörü olarak da görev yaptığı ve kondrosit ölümünü indüklediğini göstermiştir (115, 127). Sodyum mono iyode asetat intra artiküler enjeksiyon sonrası kemirgen olan ve olmayan deney hayvanlarında kondrositlerin ölümünü indüklemektedir (115, 128). Deney hayvanlarında MIA enjeksiyonu ile oluşturulan eklem dejenerasyonunun histopatolojisi

proteoglikan matriks kaybı ve eklem fonksiyonunun kaybı benzerliği bakımından insanlarda görülen OA histopatolojisi ile çok yakındır (115, 125, 129, 130).

4.5. Lazer

Lazer en son bulunmuş ve en gelişmiş ışık kaynağıdır. LASER; “Uyarılmış Işınım Yayınımı ile Işığın Yoğunlaştırılması” anlamına gelen “Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation” kısaltmasıdır (16). Lazer için ilk önerilen isim “Light Oscillation by Stimulated Emission of Radiation” kısaltması olan “LOSER” olmuştur ancak kabul görmemiştir (16).

4.5.1. Lazerin Tanımı, Tarihçesi ve Diş Hekimliğinde Gelişimi

Lazer eğer görünebilir aralıkta radyasyon üretiyorsa bir ışık amplifikatörüdür, eğer kızılötesi ya da mor ötesi aralıkta radyasyon üretiliyorsa bir radyasyon amplifikatörüdür (16). Avrupa standartları IEC 601’e göre lazerin tanımı; elektromanyetik radyasyonu kontrollü emüsyon süreci ile öncelikli olarak 180 nm ile bir mm dalga boyu aralığında oluşturan ya da bu aralığa yükselterek gerçekleştiren bir cihazdır (16).

Lazer teoreminin gelişmesi için Albert Einstein da katkıda bulunmuştur. 1916’da yayınladığı “Zur Quantum Theories der Strahlung” isimli teorisinde ilk defa emisyon stimülasyonu tabirini kullanmıştır. Daha önemli olan diğer adımlar Arthur Shawlow, Charles Townes ve Theodor Maiman tarafından atılmıştır (16). Maiman yakut lazer isimli ilk çalışan lazeri 7 Temmuz 1960 tarihinde basın konferansı ile sunmuştur (16). Neodymium lazer bundan bir yıl sonra Snitzer tarafından sunulmuş (131). İlk zamanlarda neredeyse bütün dental lazer çalışmalarında yakut lazer kullanılmıştır. Diş hekimliğinde lazer gelişiminin gecikmesi buna bağlanmıştır (132). Araştırmacıların Neodmiyum lazerlere odaklanmalarıyla beraber diş hekimliğinde lazer hızla gelişerek şu anki konumuna on yıl erken ulaşmıştır (132).

Lazerin medikal ve fotobiyolojik uygulama alanları günden güne genişlemektedir. Yirmi yılı aşkın süredir elektro cerrahinin yerine kullanılmakta olan lazer ve bistüri kullanımı gibi diğer konvansiyonel cerrahi tekniklerin yerini alacak şekilde ilerleme göstermektedir (133). Lazerlerin ilk uygulamaları oral ve maksillafasiyal cerrahide 1970’lerin ortaları ve sonlarına doğru görülmüştür (133). Diş hekimliğinde kullanılan lazer cihazları non-iyonize formda elektromanyetik radyasyonun doku stimülasyonu

yapması amacıyla tasarlanmış kontrollü ve benzeri olmayan kaynaklardır. Ayrıca dalga boyu, güç ve hedef doku gibi özel parametrelere bağlı olarak insizyon, ablasyon gibi işlemlerde de kullanılmaktadır (133). Lazer teknolojisinin zamana bağlı gelişimi Tablo 2 ile gösterilmiştir.

Tablo 2. Lazer teknolojisinin zamana bağlı değişimi (133).

Yıl	Geliştiren	Gelişim
1913	Bhor	Kuantum Teoremi
1917	Einstein	Stimüle Emisyon Teoremi
1955	Townes	Maser yapımı
1958	Townes ve Schawlow	Lazer prensipleri
1960	Maiman	Yakut Lazerin Gelişimi
1961	Javan ve ark.	He-Ne Lazer
1961	Johnson ve Nassau laser	İlk solid state Neodimiyum Lazer
1961	Johnson	Neodimiyum iyon katkılı yttriyum-aluminyum-garnet (Nd:YAG) çubuk
1964	Patel	Karbon dioksit gaz lazeri gelişimi (Oral (Maksillofasiyal Cerrahi pratiğinde en çok kullanılan birinci lazer)
1964	Bridges	Argon Lazer- anjiodisplaziler
1970	Polanyl	Karbondioksit lazerin klinik uygulaması
1977	Shafir	Oral maksillofasiyal cerrahi literatüründe ilk dokümente vaka
1989	Terr Myers	İlk dental lazer- Nd:YAG geliştirildi.

4.5.2. Lazer Fiziği

Lazerler temel ve ufak birkaç parçadan oluşmaktadır.

Aktif lasing medium; katı, sıvı ya da gaz şeklinde olabilmektedir ve muntazam paralellikte iki reflektör (ayna) ile lazer kavitesi içine kapatılmıştır. Pompa kaynağı aracılığıyla yüksek enerjili radyasyon aktif mediuma pompalanmaktadır. Pompa kaynağı enerjisi optik yoğunluklu ya da elektrik tahliyeli olabilmektedir (133).

Pompa kaynağından gelen enerji; atom, iyon ya da moleküllerin büyük kısmı üst enerji seviyesine ulaşınca kadar aktif medium tarafından absorbe edilmektedir (133). Bunun sonucunda uyarılmış atomlar, moleküller ve az miktarda gaz (foton) oluşmaktadır. Popülasyon inversiyonu denilen bu durum lazer ışığı oluşturmak için gerekmektedir. İki paralel reflektör lazer ışığının kavite içerisindeki aksların arasında

kalması için lazer kavitesinin sonuna yerleştirilmiştir. Böylelikle lazer ışığı reflektörler arasında tekrarlayan sekmeler yapmaktadır. Bu durum aksiyal doğrultuda daha fazla fotonun emisyonunu (amplifikasyon) stimule etmektedir (133). Diğer doğrultularda saçılan lazer ışığı kaviteyi terk ederek ısı oluşturmaktadır. Aynalardan biri lazer hüzmesinin oluşup kavite dışına çıkabilmesi için kısmen reflektif özelliktedir (133). Ayrıca lazer cihazlarında kontrol paneli ve oluşan ısınmayı azaltmak amaçlı soğutma sistemi de bulunmaktadır (133).

4.5.3. Lazerin Fiziksel Özellikleri

4.5.3.1. Monokromatiklik: Lazerler monokromatiktir, yani tek renk ya da dalgaboyuna sahiptir. Bilinen beyaz ışık, renklerin büyük bir çoğunluğunun ve farklı dalgaboylarının kombinasyonudur. Farklı lazerler özel dalgaboylarına sahiptir. Hedef doku absorpsiyonu ve dalgaboyu dikkate alındığında bazı tip lazerler diğerlerine oranla çok daha faydalı olabilmektedir (133).

4.5.3.2. İstikametsellik: Lazer ışığı oldukça dar bir hüzmeden özel bir doğrultuda yansıtılmaktadır. Günlük hayatta kullandığımız lamba ışığı kaynaktan oluştuktan sonra farklı doğrultulara dağılmaktadır. Lazer ışığı ise cihazdan çıktıktan sonra çok küçük miktarda sapmaya uğramaktadır. Lazer hüzmesi küçük bir hareketle bile paralellikten uzak önemli bir mesafeye gidebilmektedir. Klinik kullanılmakta olan lazerler tipleri tek yönlü olmaktadır (133).

4.5.3.3. Koherens: Monokromatik, kolime edilmiş fotonların yönlendirilebilmesine koherens (uyumluluk, eş fazlı olma) denilmektedir. Bu özelliği sayesinde lazer hedef noktaya tam ulaşım sağlamaktadır. Lazer ışığı dalgaları aynı anda, aynı fazda, uzaysal ve zamansal olarak uyumlu bulunmaktadır (133). Uzaysal koherens lazer ışınlarının arasındaki faz korelasyonunun iyi olduğu anlamına gelmektedir. Zamansal koherens ise lazer ışınlarının dalgaboylarının zamana bağlı olarak değişmemesi özelliğini göstermektedir. Aynı fazda bulunan ışıklar birbirlerini güçlendiren etki göstermektedir (134).

4.5.3.4. Parlaklık: Bu özellik lazer ışığının paralellüğünden ya da kolimasyonundan gelmektedir. Lazer boşlukta ilerlerken yoğunluğunu ve parlaklık karakteristiğini korumaktadır (133).

4.5.4. Lazerin Fotobiyolojisi

Non-iyonize elektromanyetik radyasyonun biyomoleküller ile etkileşimine ve biyolojik reaksiyonların sonucuna fotobiyoloji denir (133). Fotobiyolojik etkileşimlerin ve etkilerin hepsi doza ve dalgaboyuna bağlı gerçekleşmektedir (133).

Lazerin cilt, mukoza, odontojenik yapılar ve kemik gibi biyolojik dokular üzerine radyan enerjisi ile gerçekleşen olaylar aynı zamanda fotobiyolojik doku reaksiyonu ve fotofiziksel reaksiyonun sonucudur (133). Fotofiziksel olayların sonuçları mikro saniyeler içerisinde görülmeye başlamaktadır. Ancak lazer ile ışınlanmış dokulardaki uzun zaman reaksiyonları birkaç ay içerisinde görülmeye başlamaktadır (133). Lazer ışınlamasına bağlı doku reaksiyonu termal ya da non-termal süreçler olarak ayrılabilir. Termal lazer etkileri fotokoagülasyon ve fotovaporizasyon olarak bilinmektedir. Non-termal lazer etkileri ise fotomekanik tepki veya fotokimyasal fenomen olarak bilinmektedir (133).

Lazer radyan enerjinin canlı dokular üzerine major etkileri dört ana grupta toplanmaktadır:

1. Fotokimyasal etkileşimler
 - a. *Lazerin Biyostimülasyon-Stimülasyon Etkisi*; iyileşme ve onarım şeklinde olmaktadır, biyokimyasal ve moleküler süreçler üzerine etkilidir.
 - b. *Fotodinamik terapi*; patolojik durumlarda tedavi amaçlı kullanılır.
 - c. *Fotoresent re-emisyonu/doku floresansı*; diagnostik amaçla kullanılır.
2. Fototermal etkileşimler
 - a. *Fotoablasyon*; dokunun koagülasyon ve hemostazis ile aşırı ısıtılarak uzaklaştırılmasıdır.
 - b. *Fotopirolizis*; dokuların yakılarak uzaklaştırılmasıdır.
3. Fotomekanik etkileşimler
 - a. *Fotodisrupsiyon/fotoassociation*; lazer ışığı ile dokuların bölünmesi işlemidir.
 - b. *Fotoakustik etkileşim*; şok dalga üreterek dokunun uzaklaştırılması işlemidir.

4. Fotoelektriksel etkileşimler

Fotopalamoliz elektrik yüklü iyonlar ve parçacıklar ile dokunun uzaklaştırılması işlemidir (133).

4.5.5. Doz ve Radyasyon Parametreleri

Lazer Güç Verimi: Sıklıkla mW veya W şeklinde ifade edilir ve her lazer cihazının üretimi sırasında oluşturulan sabit bir değerdir.

Lazer Güç Yoğunluğu: Birim alana düşen güç verimini ifade etmektedir.

$$\text{Lazer Güç Yoğunluğu (W/cm}^2\text{)} = \text{Lazer Güç verimi (Watt)} / \text{Işık Alanı (cm}^2\text{)}$$

$$\text{Işık Alanı (cm}^2\text{)} = (\text{Çap})^2 \text{ (cm}^2\text{)} \times 0.7854 \text{ ya da } \pi \text{ (Pi Sayısı)} \times (\text{yarıçap})^2 \text{ (cm}^2\text{)}$$

Enerji (Joule/J): Tedavi amacıyla birim zamanda (saniye) ortaya çıkan lazer güç verimini ifade etmektedir. Işınlanan her nokta için hesaplanabileceği gibi birden fazla nokta söz konusuysa toplam değer olarak da ifade edilebilir.

$$\text{Enerji (J)} = \text{Lazer Güç Verimi (W)} \times \text{Işınlama Zamanı (sn)}$$

Enerji Yoğunluğu: Birim alana gelen enerjiyi ifade etmektedir. Kas iskelet sisteminin ağrılı durumlarında 1-30 J/cm²'lik enerji yoğunlukları uygulansa da daha sık kullanılan doz 1-12 J/cm²'dir.

$$\text{Enerji Yoğunluğu (J/cm}^2\text{)} = \text{Enerji (J)} / \text{Işık Alanı (cm}^2\text{)}$$

Lazerin Frekansı: Lazer terapisi sürekli veya kesik kesik uygulanabilmektedir. Kesik kesik birimler için tekrarlama oranı *Hertz* (Hz) cinsinden ifade edilmektedir. Bu değer 2 ile birkaç bin arasında değişebilmektedir.

Lazer terapisi hastalara her gün uygulanabileceği gibi aralıklarla da uygulanabilmektedir. Kas ve iskelet sisteminin ağrılı hastalık durumlarında tedavi süresinin bir noktaya 5 dk'ya ulaşan sürelerin ve 10-20 seans arası uygulamaların tercih edilebildiği bilinmektedir (112, 135, 136).

4.5.6. Lazerlerin Sınıflandırılması

Lazerler güçlerine, enerjilerine ve dalga boylarına bağlı olarak sınıflandırılmaktadır. Günümüzde 2002'den önce kullanılan ve 2002'de revize edildikten sonra kullanılan iki sınıflama kullanılmaktadır. Lazerlerin sınıflamasında ulaşılabilir emisyon limitleri (AEL-Accessible Emission Limits) her lazer için

tanımlanmaktadır ve kullanılmaktadır (133). Genellikle özel bir dalgaboyu ve ekspozisyon süresinde, maksimum kuvvet (W) veya enerji (J) ile belirli bir mesafeden yayılım sağlanmaktadır.

4.5.6.1. Lazerlerin Genel Sınıflaması

Sınıf 1 Lazer

Günümüz medikal bilgilerine dayanarak güvenlidirler (133). Sınıf 1 lazerler normal operasyon koşullarında tehlike oluşturmamaktadır (133). Sınıf 1 lazerler üst sınıf lazerlerdir. Lazer ışını ile kişisel ekspozüsyonu önlemek amacıyla tamamen kapalı olarak tasarlanmışlardır (133).

Sınıf 1 M Lazer

Lazer ışını mikroskop, teleskop gibi magnifiye optiklerden geçmediği sürece bütün kullanım koşullarında güvenlidir (133). Sınıf 1 M lazerler ya geniş çapta ya da diverjan ışınlar oluşturmaktadır (133). Bu grup lazerlerde oluşan ışınlar Sınıf 1 lazerlerin ışınlarına göre daha düşük güç ve AEL değerleri ile çıplak gözün göz bebeğinden geçebilmektedir (133).

Sınıf 2 Lazer

Sınıf 2 lazerler dalga boyları 400–700 nm görülebilir aralıklar içerisinde (133). Bu sınıftaki lazerler güvenli değildir ancak göz kırpma refleksi ile göz hasarından korunulabilmektedir (133). Göz kırpma ekspozisyonu 0.25 saniyeden uzun olmamak üzere kısıtlamaktadır ancak daha uzun süreli temaslar zararlı olabilmektedir (133).

Sınıf 2 M Lazer

Bu sınıfta bulunan lazerler güvenlidir (133). Çıplak gözle optik cihaza direkt bakılmazsa göz kırpma refleksi ile korunulabilmektedir (133).

Sınıf 3 R Lazer

Dikkatli kullanıldıklarında Sınıf 3 R lazerler güvenli olarak kabul edilmektedir (133). Bu grubu oluşturan lazerler kullanılırken cihazların maksimum değerlerine izin verilebilmektedir ve ekspozisyon (MPE - maximum permissible exposure) aşılabilmektedir. Buna rağmen Sınıf 3 R lazerlerde yaralanma riski düşüktür. Sınıf 3 R görülebilir aralıkta bulunan devamlı lazerler 5 mW ile sınırlıdır (133).

Sınıf 3 B Lazer

Sınıf 3 B lazerler görülebilir ve görünmez dalga boylarında emüsyon yapabilmektedir. Bu grup lazerlerde direkt göz kontağı tehlikeli olmaktadır (133). Sınıf 3 B lazerler görülebilir aralıkta olmadıkları için refleks cevabı oluşmamaktadır ve gözde hasar oluşabilmektedir (133). Ayrıca göz refleksinden yani 0.25 sn'den daha kısa sürede gözde hasar oluşturma riskleri vardır (133). Ayrıca bu sınıfta bulunan yüksek güçteki lazerler cilt yanığı oluşturabilmektedir (133). Sınıf 3 B lazerlerin maksimum çıkış gücü 0.5 W'tır (133). Soft medikal lazerler dahil bu grup lazerler kullanılırken göz koruyucu ekipman kullanılması önerilmektedir (133).

Sınıf 4 Lazer

Sınıf 4 lazerler yüksek güçte lazerlerdir ve çıkış güçleri 500 mW'tan daha yüksektir. Göz ve ciltte hasar oluşturma riskleri bulunmaktadır.

4.5.6.2. Lazerlerin Elde Edildikleri Aktif Maddelerine Göre Sınıflaması

Araştırma tıbbi, endüstriyel ve reklam amaçlı üretilen birçok farklı tip lazer elde edildikleri aktif maddelere göre de sınıflandırılabilir.

Katı Halde Lazerler (Solid State Lasers):

Katı matriksten lazer oluşturan cihazlardır.

- Ruby (Yakut)
- Neodmiyum: Yitrium-Aluminyum-Garnet (Nd:YAG) Lazer
- Holmiyum: Yitrium-Aluminyum-Garnet (Ho:YAG) Lazer
- Erbiyum: Yitrium-Aluminyum-Garnet (Er:YAG) Lazer
- Erbiyum,Kromiyum:Yitrium-Skandiyum-Galyum-Garnet (Er,Cr:YSSG) Lazer (133, 137).

Gaz Lazerler:

- Helyum ve Helyum-Neon (He-Ne) Lazer: En sık kullanılan gaz lazerlerdir. Görülebilir kırmızı ışık yaymaktadırlar (133).
- CO₂ Lazer: Uzak kızılötesi ışın yaymaktadır, dalgaboyu 10.6 mikrometredir ve sert objelerin kesimi işlemlerinde kullanılmaktadır (133).
- Argon Lazer (137).

Egzaymır Lazerler

İsmi “excited” ve “dimer” terimlerinden alan egzaymır (excimer) lazerler klorid ve florid gibi reaktif gazların, argon, kripton ya da xenon gibi inert gazlar ile karışması ile kullanılmaktadır (133). Egzaymır lazerlerin çalışma prensibi elektrikle stimule olan yalancı molekül ya da dimer oluşturarak ultraviyole aralıkta ışın oluşturmaktır (133).

Dye Lazerler

Rodamin 6G gibi kompleks organik boyaları, sıvı süspansiyon ve karışımları lazer ışını oluşturmak amaçlı aktif madde olarak kullanan lazerlerdir (133).

Yarı İletken Lazerler (Semiconductor Lasers)

Diyod lazerler de denilen yarı iletken lazerler katı halde değildir. Yarı iletken lazerleri çalıştırmak için düşük güç kullanılmaktadır (133). Bu sınıfı oluşturan lazerler:

- Galyum-Arsenid (GaAs) Lazerler
- Galyum Alüminyum Arsenid (GaAlAs) Lazerler’dir.

4.5.6.3. Uygulamalara Göre Lazer Sınıflaması

- Yumuşak Doku Lazerleri (Ör: CO₂, Diyod, Nd:YAG, Argon lazer)
- Sert Doku Lazerleri (Ör: Er:YAG)
- Rezin Kürleme Lazeri (Ör: Argon Lazer) (133).

4.5.6.4. Tesir Yöntemine Göre Lazer Sınıflaması

- Odaklanmış ya da Odaklanmamış Kontakt Yöntem (Ör: Nd:YAG, Ho:YAG)
- Odaklanmış ya da Odaklanmamış Non-Kontakt Yöntem (Ör: CO₂ Lazer) (133).

4.5.6.5. Radyant Enerji Üretimine Göre Lazer Sınıflaması

- Devamlı Dalga ya da Devamlı Form (CW: Continuous Wave) Lazerler
- Tedbirli ya da Tek Atımlı Lazerler
- Çoklu Zaman Atımlı Lazerler (133).

4.5.6.6. Enerji Emisyon Seviyelerine Göre Tıbbi Lazer Sınıflaması

Tıbbi lazerler; cerrahi kullanım amacıyla üretilen yüksek enerjili lazerler (hard lazerler) ve doku rejenerasyonunu desteklemek amacıyla üretilen düşük enerjili lazerler (soft lazerler) olarak iki ana grupta toplanmaktadır.

Yüksek Enerjili Lazerler

Yüksek enerjili lazerlerin dokular üzerine zararlı etkileri vardır. Işınlanan alanda absorbe olan enerjiyi ısı enerjisine çevirerek destruksiyona neden olmaktadır (133). Yüksek enerjili lazerlerden biyolojik dokuları kesme işlemlerinde yararlanılmaktadır. Yüksek enerjili lazerler hedef dokularda koagülasyon nekrozu oluşturmaktadır (133).

Üç bin nm dalga boylu Er:YAG lazer, 2780 nm dalga boylu Er,Cr: YSGG lazer en çok tercih edilen ve kullanılan yüksek enerjili lazer tipleridir.

Düşük Enerjili Lazerler

Düşük enerjili lazerler dokuları stimule etmektedir (133). Düşük enerjili lazerlerin yüksek enerjili lazerler gibi dokular üzerinde termal bir etkisi bulunmamaktadır (133). Düşük enerjili lazerler hücresel düzeyde fizyolojik aktiviteyi artırarak hücresel aktivasyonu stimule etmektedir (133).

Düşük enerji seviyeli lazer (DESL) tedavisinin yara iyileşmesi üzerine etkinliği bilinmektedir. Elektron mikroskobu incelemesinde DESL tedavisinin yara iyileşmesi üzerinde etkisi incelendiğinde birikmiş kollajen fibriller ve yoğun intrastoplazmatik veziküller görülmüştür (133).

Düşük enerjili lazerlerin amaçladığı tedavi hedeflerinin arasında; iyileşme sürecini hızlandırmak, enflamasyonu baskılamak ve ağrıyı azaltmak bulunmaktadır (133).

4.5.7. Sınıf 4 Terapi Lazerlerinin Özellikleri

Sık kullanılan Sınıf 4 terapi lazerlerinin büyük kısmı Gallium Aluminium Arsenide (GaAlAs) yarı iletken (semikondüktör) diyod ile doku içerisine derin penetrasyon yapabilecek kızılötesi lazer ışını üretmektedir (138). Diyodlar devamlı ya da 2-10 000 Hz arasında pulsasyon frekansları oluşturabilmektedir (138). Lazer diyodları kontrol ünitesinde muhafaza edilmektedir. Kızılötesi lazer ışınları fiber optik kablo ile koherens korunarak taşınmaktadır (138). Sınıf 4 terapi lazeri kolime edilmemiştir, doğal olarak 10^0 - 12^0 açıyla diffüzedir (138).

Dalga boyu; lazerin doku içine penetrasyon derinliği bakımından en belirleyici faktördür (138). Penetrasyon derinliğine etki eden diğer faktörler lazer cihazının teknik dizaynı ve uygulanan tedavi tekniğidir (138).

Lazer ışını yüzeyden uzaklaşıp derine penetre oldukça değeri azalmaktadır (138). Lazer ışınının foton yoğunluğu düşerek biyolojik bir etkisi oluşmayana kadar veya ölçülemeyene kadar lazer ışını dokuya penetre olmaktadır (138). Kızılötesi lazer ışınının biyolojik efektif derinliği primer foton-doku etkileşimi değerlendirildiğinde konservatif olarak dört cm'lik alandadır (138). Sistemik etkiler gibi sekonder ve tersiyer biyomodülasyon etkileri lazerin daha derine penetre olduğu değerlerde görülmektedir (138).

4.5.8. Gallium Aluminium Arsenide Lazerler

Gallium Aluminium Arsenide (GaAlAs) lazerler yarı iletken lazer ailesinin tüm tiplerini oluşturmaktadır (16). Eğer koruma gözlüğü olmadan GaAlAs lazer probuna bakılırsa ilgili dalga boyundaki göz hassasiyetine bağlı küçük, kırmızı, parlak bir nokta görülmektedir (16). Bu tip lazerlerin penetrasyon derinliği yaklaşık 2 - 3 cm'dir (16).

Gallium Aluminium Arsenide lazerler 1990'larda artan bir popülerite kazanmıştır (16). Gallium Aluminium Arsenide lazerler elektrikle kolayca çalışabilmektedir (16). Elektrikli diş fırçalarına yakın ama daha büyük boyutlarda şarj edilebilen GaAlAs lazerler de medikal pazarda bulunmaktadır (16).

Gallium Aluminium Arsenide lazerlerin kullanım endikasyonları aşağıda sıralanmıştır:

- Zor iyileşen yaralar
- Romatoid artritler
- Kas ataçmanları
- Tercihen küçük eklemler
- Ağrı ve çeşitli oral rahatsızlıklardır (16).

Kulak bölgesinde yoğun kemik yapıların ışık enerjisinin yaklaşık %90 kadarını absorbe ettiği, cilt ve kanın %5 kadar ışık enerjisini absorbe ettiği düşünülmektedir (16). Eğer hekim kas, tendon ve eklem tedavi etmek amacıyla lazer kullanacaksa GaAlAs en çok önerilen lazer tipidir (16).

Düşük lazer güç yoğunluğunun derin dokular için daha az başarılı ve yetersiz olduğu düşünülmektedir. Örneğin 5 dk süre, 30 mW = 9 J'lük bir enerji ve 20 sn süre ile

uygulanan 450 mW = 9 J'lük enerji aynı miktarda olmasına karşın derin doku alanlarındaki etki karşılaştırıldığında 30 mW'lık diode daha düşük başarı gösterecektir (16).

4.6. Biyostimülasyon

Biyostimülasyon; biyoinhibisyonu da bünyesinde barındıran düşük enerjili lazer ışığının dokular üzerine klinik etki göstermek amaçlı kullanımıdır (132). Aynı zamanda canlı organizmanın kendi kendinin tamir ve tedavi yeteneğinin uyarılması, canlandırılması ve hızlandırılması anlamına gelmektedir (134). Biyostimülasyon klinik olarak genellikle ağrı azaltması ve yara iyileşmesinde kullanılmaktadır (132).

4.6.1. Lazer Biyostimülasyonunun Primer, Sekonder ve Tersiyer Etkileri

Lazerden yayılan fotonlar fibroblastlar gibi derinde bulunan hücrelerin mitokondrileri ve hücre membranlarına ulaşmaktadır. Enerji kromoforlar tarafından hücrede absorbe olmaktadır ve hücre içerisinde kimyasal kinetik enerjiye dönüşerek primer yanıtı ortaya çıkarmaktadır (138). Oluşan primer tepkiler sadece fototerapi ile elde edilebilmektedir ve rahatlıkla tahmin edilebilmektedir (138). Kromoforlar, lazer fotonlarını 400-1100 nm arası dalga boylarında absorbe edebilmektedir (138). Fotonlar dokuya ulaştıca yansımaktadır, absorbe olmaktadır, iletilmektedir veya saçılmaktadır (138). Sınıf 4 kızılötesi lazer kullanılırken saçılan fotonlar tedavi edilen yumurta şeklinde bir alan oluşturmaktadır (138). Efektif penetrasyon derinliği yaklaşık 4 cm kadardır; hedef hücre ile primer foton etkileşimi bu mesafe içerisinde gerçekleşmektedir (138).

Sekonder doku reaksiyonları primer reaksiyonları arttırıp güçlendirmektedir (138). Metabolik etkiler hücre membranı geçirgenliğinin değişmesi gibi hücresel boyutta çeşitli fizyolojik değişiklikler olarak karşımıza çıkmaktadır (138). Ayrıca mitokondrilerden kalsiyum salınımı olmaktadır ve bunun sonucunda hücre içi kalsiyum seviyeleri değişmektedir (138). Hücrelerin metabolizmaları stimule olmaktadır (138). Sekonder reaksiyonlar ile yara iyileşmesi, hücre migrasyonu, RNA ve DNA sentezi, hücre mitozu, protein sekresyonu ve hücre proliferasyonu gibi önemli olayların yollarının sinyal regülasyonu stimule olmaktadır (138).

Sekonder olayların görüldüğü hücrelerin uzağında tersiyer etkiler indüklenmektedir (138). Lazer enerjisini alan hücreler birbirleriyle ve lazerden

etkilenmemiş hücrelerle etkileşime geçmektedir. Sitokinler ve büyüme faktörleri artmaktadır (138). Hücreler arasındaki bu etkileşim T lenfosit, makrofaj ve mast hücrelerinin sayılarını ve aktivasyonunu arttırmaktadır buna bağlı olarak immün yanıtta artış görülmektedir (138). Endorfin sentezindeki artış ve bradikinin azalması ağrının azalması ve rahatlama sağlamaktadır (138). Tersiyer etkiler; hücreler arası etkileşime bağlı olduğundan ve çevresel varyasyonlar gösterebildiğinden ötürü en az tahmin edilebilen etkilerdir (138).

4.6.2. Lazer Biyostimülasyonunun Klinik Kullanımı ve Endikasyonları

Lazer biyostimülasyonunun tıp ve diş hekimliğinde bir çok kullanım endikasyonu bulunmaktadır. Düşük enerji seviyeli lazer terapisinin FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) onayı mevcuttur. Lazer biyostimülasyonunun kullanım alanları ve endikasyonları aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Osteoartrit,
- Romatoid artrit,
- Tendinit,
- Karpal tünel sendromu,
- Kemik rejenerasyonu,
- Fraktürlerin kaynaması,
- Greftlerin onarımı,
- Oral mukozanın cerrahi yaralanmaları,
- Diş çekim kavimleri,
- Post-operatif ödem ve ağrı kontrolü,
- Rekürrent aftöz lezyonlar,
- Miyofasiyal ağrı sendromu,
- Dentin hassasiyeti,
- Sinir doku rejenerasyonu gereken durumlar,
- Pareteziler,
- Nevraljiler,
- Yanık tedavisi,
- Dekübit ülserler,
- Spor yaralanmaları,

- Yumuşak doku romatizmaları,
- Ortodontik diş hareketleri,
- Oftalmoloji (Sekonder katarakt, glokom, retinal anjiyopati gibi durumlar) (134, 137, 139-150).



5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Deney Hayvanlarının Hazırlanması

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 24.04.2014 tarihli, 2 014/17 dosya no'lu onayı ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinasyon Birimi'nin 30.04.2014 tarih ve 13 482 kodlu proje desteği ile Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nde yürütülmüştür. Çalışmamız 21 adet 2.5-3 kg ağırlığında ergin erkek beyaz Yeni Zelanda tavşanı üzerinde yürütülmüştür (Resim 1a). Çalışma öncesi bütün tavşanlar sistemik enfeksiyon ve anatomik malformasyon 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, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nde ayrı ayrı kafeslerde ve aynı laboratuvar şartları altında barındırılmıştır (Resim 1b). 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.



Resim 1. Çalışmada kullanılan tavşanlar ve tavşanların barındırılması. **A)** Yeni Zelanda erkek tavşanı. **B)** Tavşanların barındırılması.

5.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Yirmi dört adet ergin beyaz Yeni Zelanda erkek tavşanı rastgele olarak; sekiz tavşan Kontrol Grubu'nu, sekiz tavşan Çalışma Grubu 1'i, sekiz tavşan Çalışma Grubu 2'yi, oluşturacak şekilde üç gruba ayrıldı. Ancak Çalışma Grubu 1'den bir adet tavşan,

Çalışma Grubu 2'den iki adet tavşan çalışma başlamadan önce ortama uyum sağlayamamaları sebebiyle telef oldu ve çalışmadan çıkarıldı.

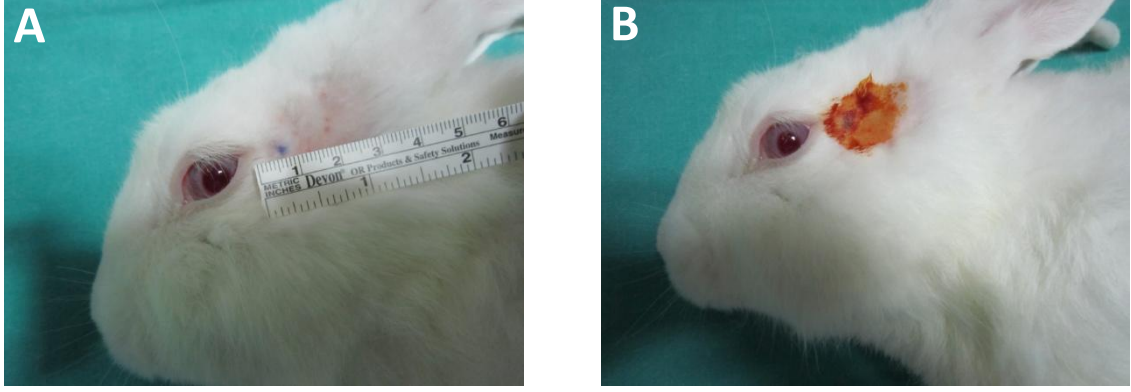
Kontrol Grubu (n=8): Bu grupta bulunan sekiz adet tavşanın sağ TME'lerine 3 mg/ml'lik sodyum mono iyodoasetat (MIA) 50 µl'lik miktarlarda enjekte edildi. Kontrol grubunu oluşturan tavşanlara enjeksiyon sonrası OA oluşması için gereken dört haftalık bekleme süresinin ardından hiçbir işlem uygulanmadı. 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 1 (n=7): Bu grupta bulunan yedi adet tavşanın sağ TME'lerine 3 mg/ml'lik MIA 50 µl'lik miktarlarda enjekte edildi. Osteoartrit oluşması için gereken dört haftalık bekleme süresinin ardından GaAlAs diode lazer biyostimülasyon terapisi tavşanların sağ TME bölgelerine dört hafta boyunca 48 saat arayla 14 seans olarak uygulandı.

Çalışma Grubu 2 (n=6): Bu grupta bulunan altı adet tavşanın sağ TME'lerine 3 mg/ml'lik MIA 50 µl'lik miktarlarda enjekte edildi. Osteoartrit oluşması için gereken dört haftalık bekleme süresinin ardından Çalışma Grubu 2'yi oluşturan tavşanların sağ TME bölgelerine GaAlAs diode Lazer biyostimülasyon terapisi dört hafta boyunca 24 saat arayla 28 seans olarak uygulandı.

5.3. Deneye Hazırlık

Anestezi öncesi 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 (I.M.) olarak uygulandı. Anesteziyi takiben TME bölgesi üzerinde bulunan tüyler tıraşlanarak tavşanların ciltleri ekspozе edildi (Resim 2a). Antisepsi için povidon iyot (Betadine® sol. Kansuk, Türkiye) solüsyon ile tavşanların TME bölgeleri cilt üzerinden silindi (Resim 2b). Tavşanların TME'lerine enjeksiyon yaparken ağızları hafif açık tutmak amacıyla keser dişler arasına ağız açacağı yerleştirildi.



Resim 2. Tavşanların TME bölgelerinin tıraş edilmesi ve antisepsisi. **A)** Tavşan TME bölgesinin tıraş edilmesi. **B)** Tavşan TME bölgesi antisepsisi.

5.4. Sodyum Mono İode Asetat Hazırlanması ve Enjeksiyon Protokolü

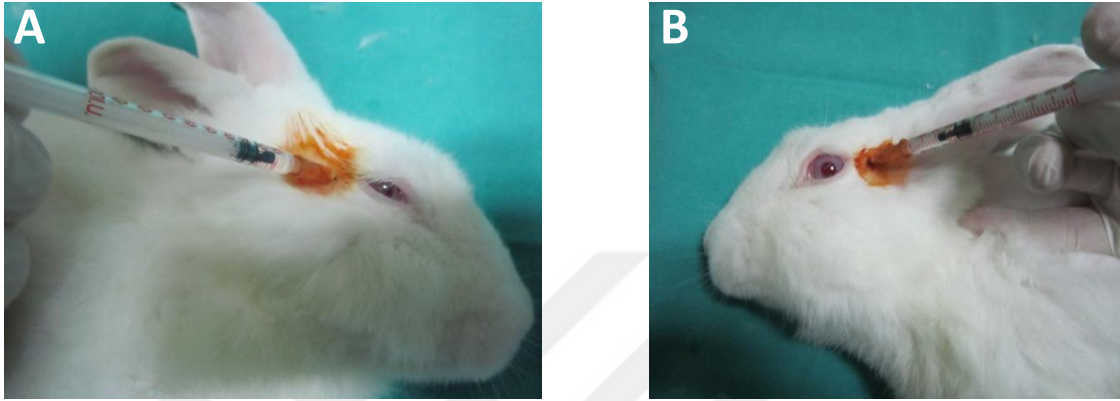
Sodyum mono iyodoasetat (MIA) (Sigma I 2 512–25G, St.Louis, MO, Amerika Birleşik Devletleri) %0.9'luk serum fizyolojik solüsyon ile karıştırılarak 21 tavşanın TME'lerine uygulamaya yetecek miktarda 3 mg/ml'lik solüsyon halinde K.T.Ü. Biyokimya Laboratuvarında hassas terazi (Mettler Toledo, İsviçre) kullanılarak elde edildi (Resim 3a, Resim 3b).



Resim 3. Osteoartrit oluşturmak amacıyla kullanılan ajan ve ölçümü. **A)** Sodyum mono iyodoasetat **B)** Hassas terazi ile MIA ölçümü.

İntra-artiküler enjeksiyonlarda 29 gauge'luk insülin enjektörü kullanıldı. İğnenin ucu, orbitanın inferior duvarının arkasından, temporal kemiğin zigomatik prosesinin altından, kondilin arkasından girilerek ve medio-anterior yönde hareket ettirilerek eklem boşluğuna girildi.

Kontrol Grubu, Çalışma Grubu 1 ve Çalışma Grubu 2'yi oluşturan tavşanların sağ TME'lerine, tek sefer 3 mg/ml'lik MIA solüsyonu 50 µl'lik miktarlar ile intra-artiküler olarak enjekte edildi (Resim 4a). Kontrol Grubu, Çalışma Grubu 1 ve Çalışma Grubu 2'yi oluşturan tavşanların sol eklemlerine ise 50 µl'lik %0.9'luk serum fizyolojik solüsyon intra-artiküler enjeksiyonu eş zamanlı olarak uygulandı (Resim 4b).



Resim 4. Tavşanların TME'lerine enjeksiyon yapılması. **A)** Çalışma gruplarında sağ TME MIA solüsyonu enjeksiyonu. **B)** Bütün gruplarda sol TME %0.9'luk serum fizyolojik solüsyon enjeksiyonu.

5.5. Gallium Aluminium Arsenide Lazer Biyostimülasyon Terapisi Protokolü

Gallium Aluminium Arsenide lazer cihazı seanslar uygulanmadan önce 940 nm dalga boyu, 5 W güç, 15 J/cm² yoğunluk ve aralıksız emüsyon değerlerine ayarlandı (Resim 5a, Resim 5b).

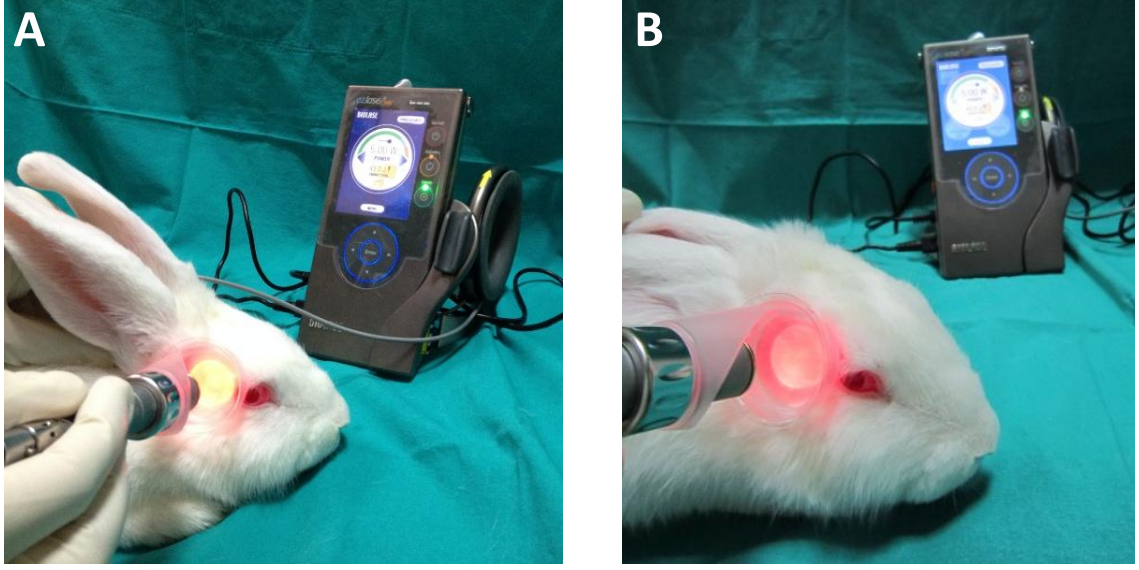


Resim 5. Lazer cihazının deneye hazırlanması. **A)** Lazer parametrelerinin çalışmaya uygun olarak hazırlanması. **B)** Lazer probunun çalışmaya uygun olarak hazırlanması.

Çalışma Grubu 1'e MIA enjeksiyonu sonrası OA oluşumu için gereken dört haftalık bekleme süresinin ardından 940 nm dalgaboyu, 5 W güç, 15 J/cm² yoğunluk değerlerinde GaAlAs diode lazer sağ TME bölgesi üzerindeki kutanöz yüzeye prob dik gelecek şekilde 9 sn süreyle aralıksız emüsyonla dört hafta süresince 48 saat arayla 14 seans uygulandı. Tavşanların sol TME'lerine herhangi bir işlem uygulanmadı (Resim 6a).

Çalışma Grubu 2'de ise MIA enjeksiyonu sonrası OA oluşumu için gereken dört haftalık bekleme süresi sonrası 940 nm dalgaboyu, 5 W güç, 15 J/cm² yoğunluk değerlerinde GaAlAs diode lazer sağ TME bölgesi üzerindeki kutanöz yüzeye prob dik gelecek şekilde 9 sn süreyle aralıksız emüsyonla dört hafta süresince 24 saat arayla 28 seans uygulandı. Tavşanların sol eklemlerine herhangi bir işlem uygulanmadı (Resim 6b).

Kontrol grubunu oluşturan tavşanların hiçbirinin TME bölgesine GaAlAs lazer biyostimülasyon terapisi uygulanmadı.



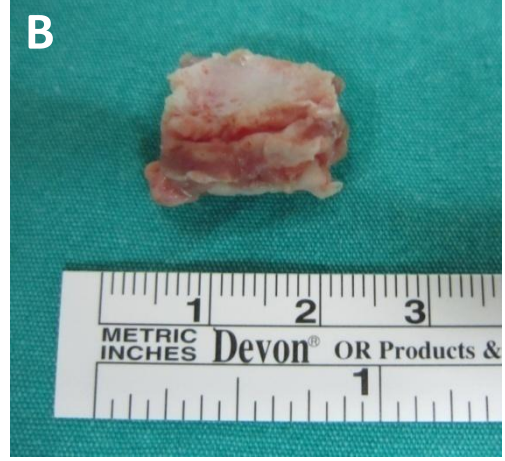
Resim 6. Tavşanlara lazer biyostimülasyon uygulanması. **A)** Çalışma gruplarına GaAlAs diode lazer biyostimülasyon uygulanması. **B)** Lazer probunun kutanöz yüzeye dik olarak konumlandırılması.

5.6. Sakrifikasyon

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

5.7. Örneklerin Hazırlanması

Tavşanların kafa derisi yüzüldükten sonra, zigomatik arkın altından masseter kasları insizyon ve diseksiyonla çıkarıldı. Zigomatik ark görüldükten sonra kırılarak çıkarıldı. Eklem bölgesi temporal kemik ve mandibulanın kondiler prosesini içerecek şekilde, tur ile irrigasyon altında, kemik frezlenerek 2x1 cm boyutlarında, *en-bloc* olarak eksize edildi (Resim7a, Resim 7b). Eklem bölgesi çıkarılırken kapsüler dokulara zarar vermemek amacıyla, yumuşak dokularla beraber bütün olarak eksize edildi.



Resim 7. Tavşan TME'lerinin *en bloc* eksizyonu. **A)** TME örneğinin distalden görünümü. **B)** TME örneğinin inferiordan görünümü.

5.8. Histopatolojik Değerlendirme

Her tavşana ait TME mümkün olduğunca yumuşak dokularından ayrılarak ayrı ayrı %10'luk formaldehit solüsyonu içeren numaralandırılmış kaplara konuldu. Otuz dakika sonra formaldehit solüsyonu yenilendi ve dokular 48 saat süreyle %10'luk formaldehit içinde fikse edildi.

Fikse edilen dokular daha sonra dekalsifikasyon için %10'luk formik asit solüsyonu içine konuldu. Dekalsifikasyon işlemi süresince solüsyon iki günde bir değiştirildi (151). Tüm eklemler ortalama 25 günde dekalsifiye oldu. Daha sonra bu eklemler akarsuda dört saat yıkandı ve sırasıyla %75, %90, %96'lık absölü etil alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi. Eklemler ksilenle şeffaflaştırıldıktan sonra parafine gömüldü.

Parafin bloklara gömülmüş eklemlerden mikrotom (Leica RM 2 255, Japan) yardımıyla 5 mikrometre (μm) kalınlığında kesitler alındı. Kesitler etüvde parafinleri eriyene kadar bekletildi; daha sonra ksilen ve alkol serileri ile parafini giderilerek hidrate edildi. Tüm kesitler hematoksilen ve eozin (H&E) boyama protokolü ile boyanıp, alkol serileri ve ksilenden geçirildikten sonra lamelle kapatıldı.

Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopuyla (Olympus BX -51; Olympus Co., Tokyo, Japan) değerlendirildi ve fotoğrafları çekildi (Olympus DP 71 Olympus Co., Japan).

Her TME için hazırlanan her preparat eklem kartilajı, osteokondral birleşim, kondrosit görünümü ve subkondral kemik yapısındaki histolojik değişikliklere bakılarak değerlendirildi. Değerlendirmede eklem kartilajı: normal, kalınlaşmış, incelmış olarak, kondrosit görünümü: normal, hiposellüler, kümelenmiş olarak, osteokondral birleşim: normal, invajine, zayıf birleşim olarak, subkondral kemik yapısı: normal ve trabeküler kemik artışı varlığı olarak sınıflandırıldı (152).

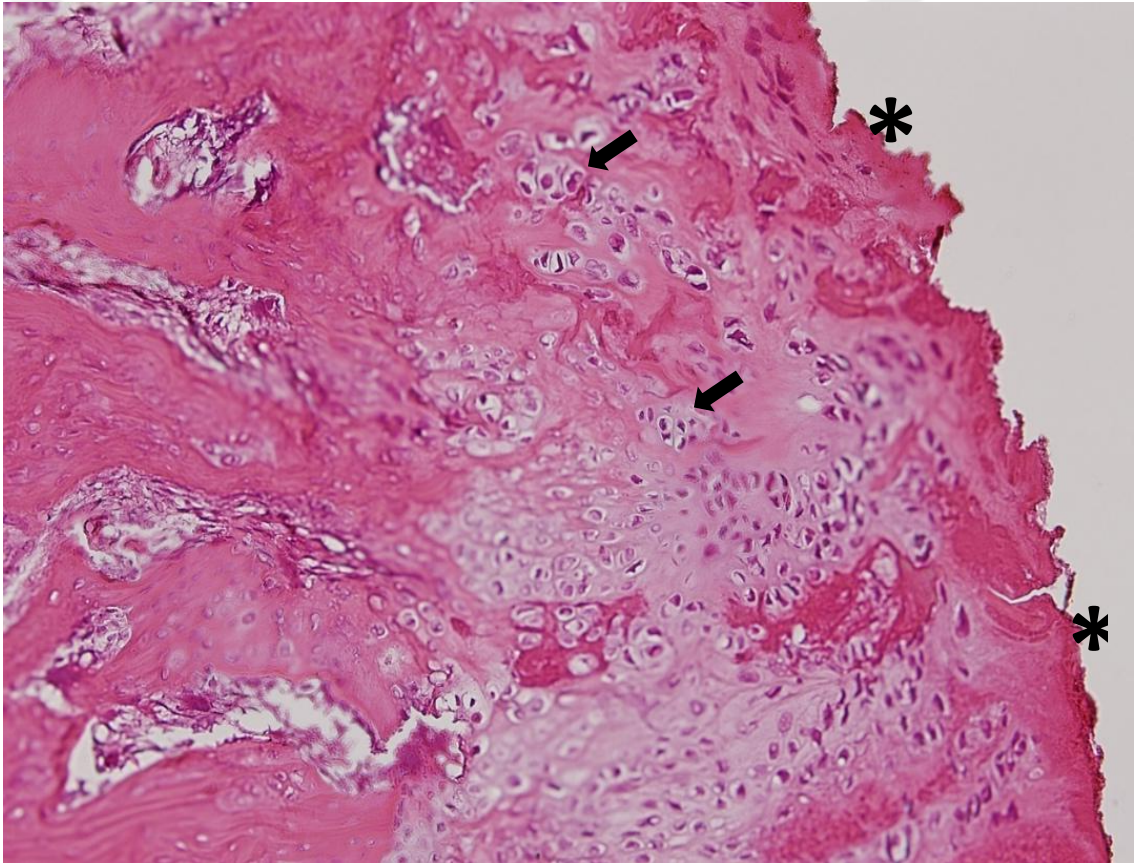
5.9. İstatistiksel Analiz

Çalışmada verilerin analizinde SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Kategorik verilerin homojenliği için Chi-Square ve Binomial testi bir biri ile karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square, Linear-by-Linear Association ve Fisher Exact testleri Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edildi. Kategorik veriler ise n (sayı) ve yüzdelerle (%) ifade edildi. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0.05'ten küçük anlamlı kabul edildi ($p < 0.05$).

5. BULGULAR

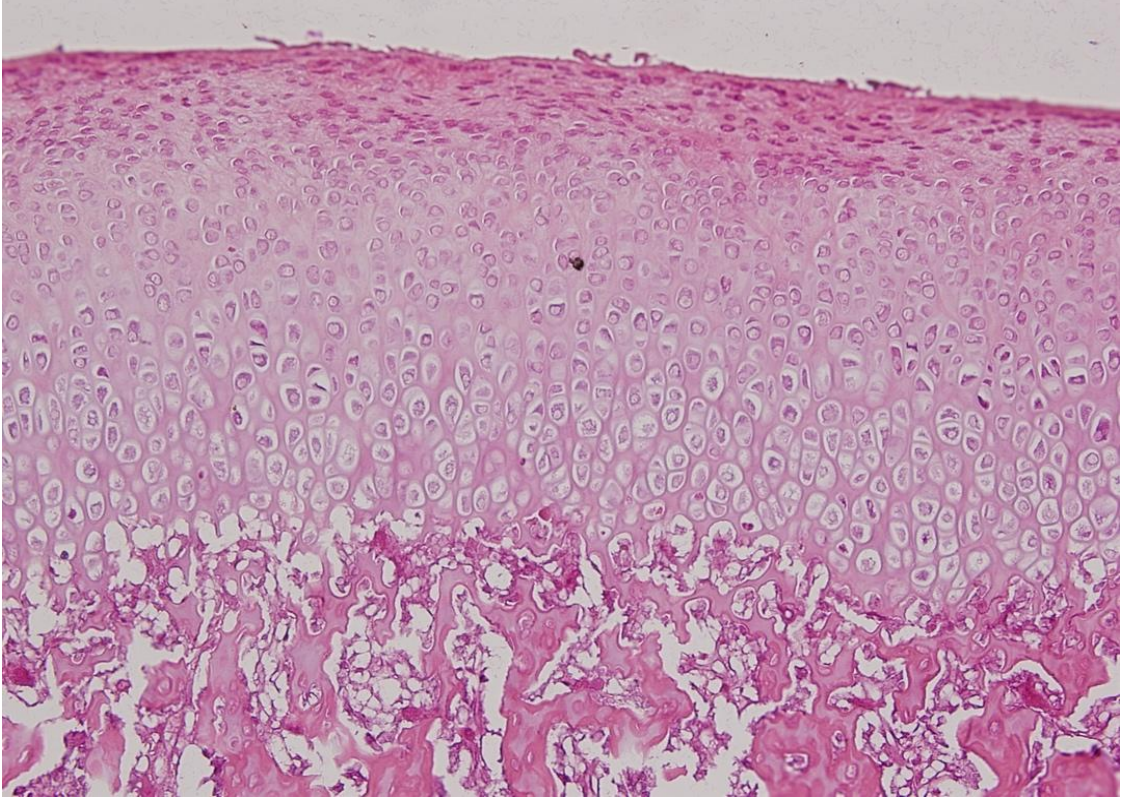
Çalışmaya alınan tavşanlar standart yaşta ve kiloda oldukları için tavşanların yaş, kilo gibi özellikler bakımından aralarında anlamlı fark bulunup bulunmadığına bakılmadı.

Kontrol Grubu'nu oluşturan TME örneklerinin dördünde (%50) eklem kartilajı üzerindeki fibrokartilaj tabakanın nerdeyse kaybolduğu, eklem yüzeyinde düzensizliklerin bulunduğu ve fissürlerin oluştuğu görüldü. Ayrıca kontrol grubunu oluşturan örneklerin dördünde (%50) kondrositlerde kümeleşmeler ve örneklerin beşinde (%62.5) subkondral trabeküler kemik artışı görüldü (Resim 8).



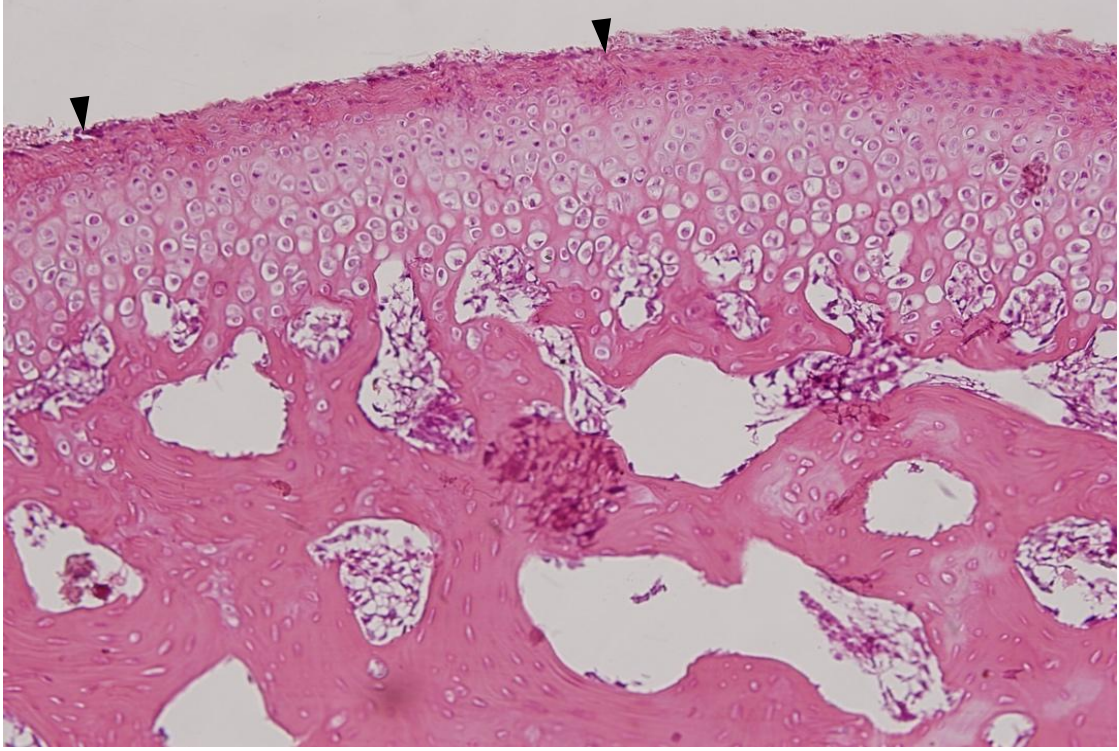
Resim 8. Kontrol Grubu örneğinde temporomandibular eklem kartilajı üzerinde oluşan fissürlerin ve kondrositlerde görülen kümeleşmenin ışık mikroskobu altında görünümü (H&E, 200X). Yıldız (*): Eklem yüzeyinde oluşan fissürler, Ok Başı(↑): kondrosit kümeleşmesi.

Kontrol grubuna ait örneklerin üçünde (%37.5) eklem kartilajında kalınlaşma izlendi (Resim 9).



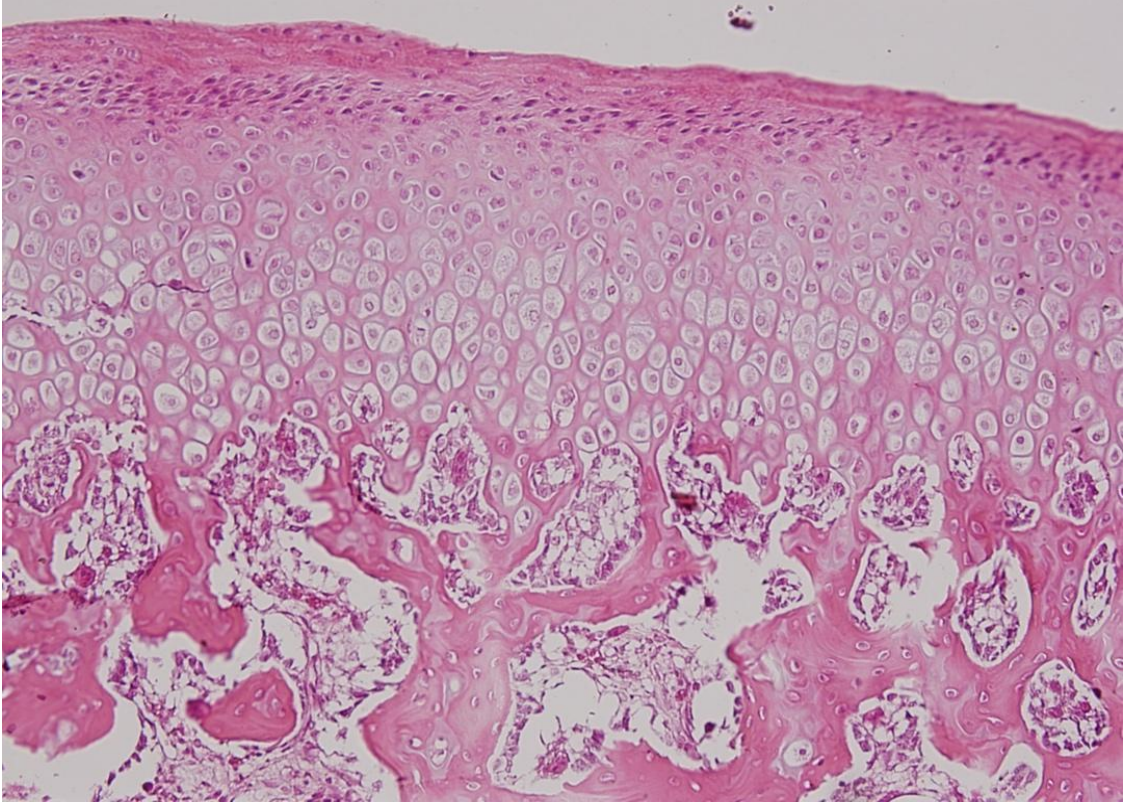
Resim 9. Kontrol grubunu oluşturan bir temporomandibular eklem örneği kesitinin ışık mikroskopik görünümü ve eklem kartilajında görülen kalınlaşmalar (H&E, 200X).

Çalışma Grubu 1'e ait eklemlerin ikisinin (%28.6) kartilajında incelmeler, yüzeyinde fibrilasyonlar ve dördünde (%57.1) subkondral trabeküler kemikte artış izlendi (Resim 10).



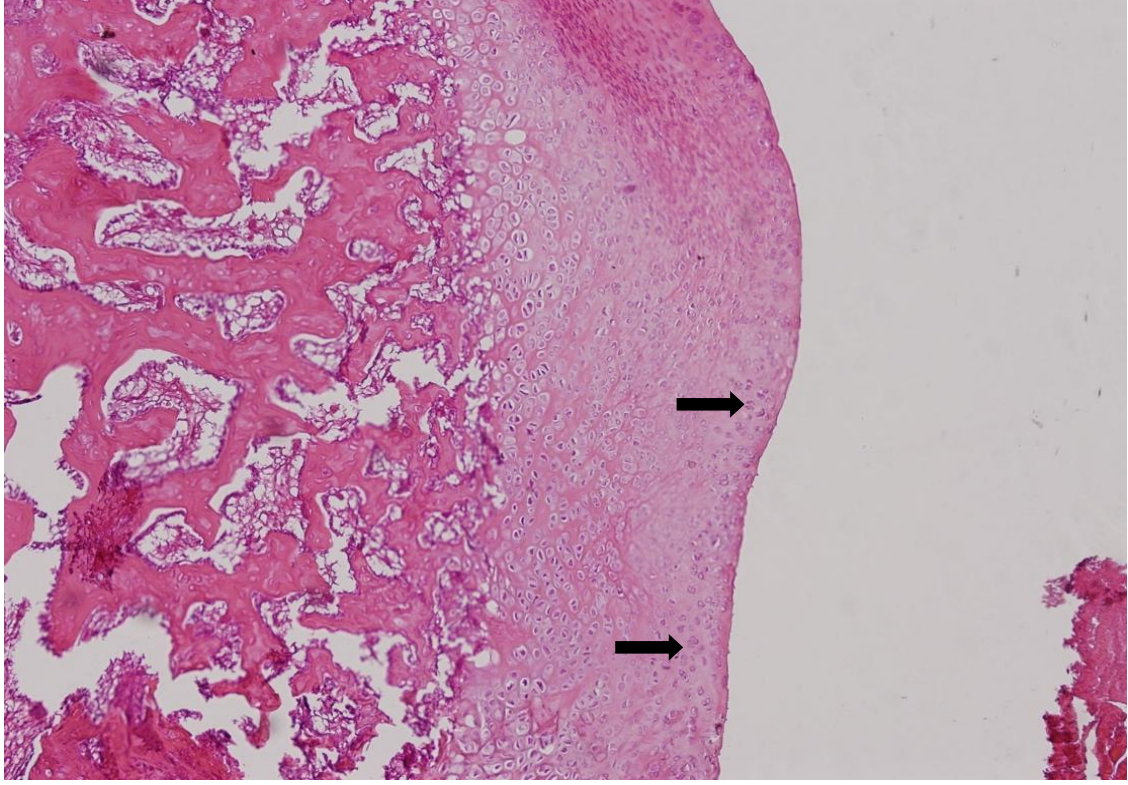
Resim 10. Çalışma Grubu 1'i oluşturan temporomandibular eklem örneklerinden birinin kesitinde izlenen eklem kartilajındaki incelme ve fibrilasyonun ışık mikroskopik görünümü (H&E, 200X). Üçgen: Eklem kartilajı yüzeyinde fibrilasyon ve eklem kartilajında incelme.

Çalışma Grubu 2'yi oluşturan örneklerin üçünde (%50) normal görünümlü kondrositler görüldü. Aynı çalışma grubunu oluşturan eklem örneklerinin dördünde (%66.7) osteokondral invajinasyon, üçünün (%50) eklem kartilajında kalınlaşma izlendi (Resim 11).



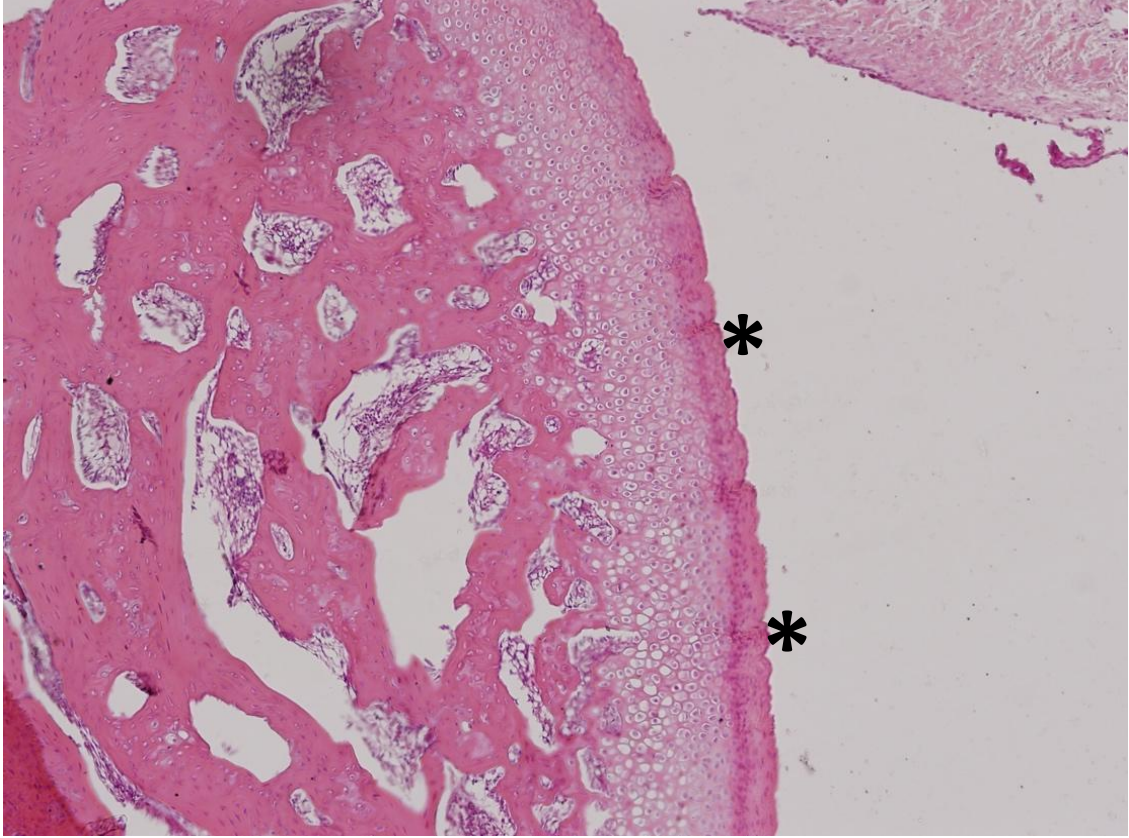
Resim 11. Çalışma Grubu 2'den osteokondral invajinasyon görülen bir temporamandibular eklem kesitinin ışık mikroskopik görünümü (H&E, 200X).

Kontrol grubunu oluşturan eklemlerin üçünde (%37.5) eklem kartilajında kalınlaşma görüldü, dördünde (%50) eklem bölgesindeki kondrositlerde kümeleşme izlendi (Resim 12).



Resim 12. Kontrol grubu kondrositlerinde kümeleşme ve eklem kartilajında kalınlaşma görülen bir temporamandibuler eklem kesitinin ışık mikroskopik görünümü (H&E, 100X). Ok (↑): Kondrositlerde kümeleşme ve eklem kartilajında kalınlaşma.

Çalışma Grubu 1'i oluşturan örneklerin ikisinin (%28.6) eklem kartilajında oluşan yüzey düzensizliği incelme şeklinde görüldü. Aynı çalışma grubunda dört eklem (57.1) subkondral trabeküler kemik artışıının bulunduğu ışık mikroskobu ile izlendi (Resim 13).



Resim 13. Çalışma Grubu 1'de eklem kartilajında incelme bulunan bir temporomandibular eklem örneği kesitinin ışık mikroskopik görünümü (H&E, 100X). Yıldız (*): Eklem kartilajında incelme.

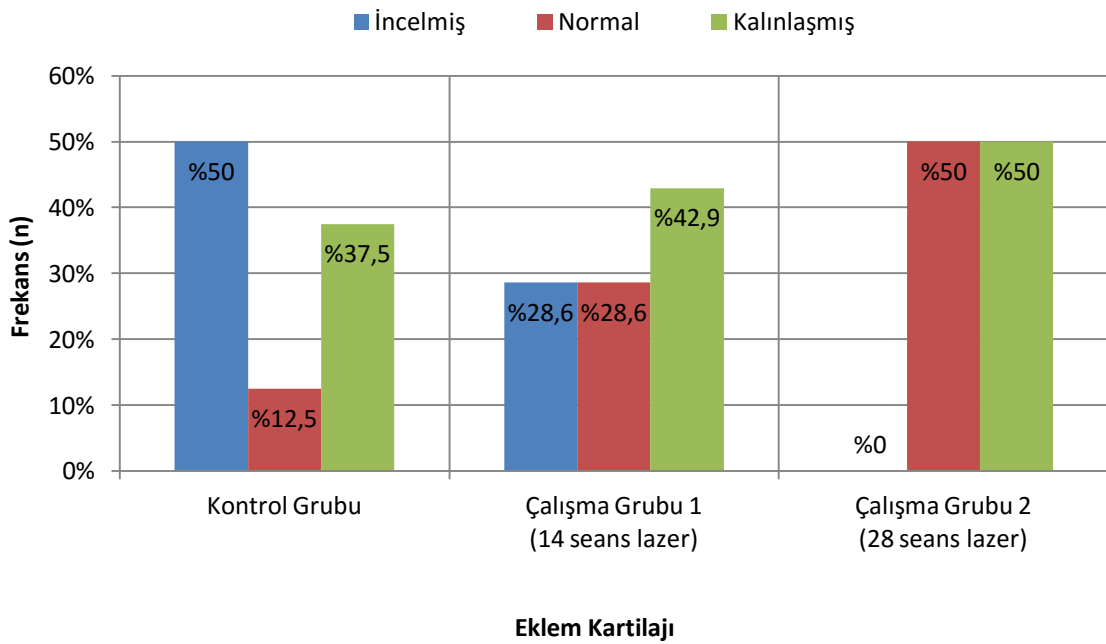
Gruplara göre “Eklem Kartilajı, Osteokondral Birleşim, Kondrosit Görünümü ve Subkondral Kemik”bulguları tablo ile değerlendirildi (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplara göre eklem kartilajı, osteokondral birleşim, kondrosit görünümü ve subkondral kemik dağılımları.

		Kontrol	Çalışma Grubu 1 (14 s. lazer)	Çalışma Grubu 2. (28 s. lazer)	Total	P Değeri
		n=8	n=7	n=6	N=21	
Eklem Kartilajı	İncelmiş	4(%50)	2(%28.6)	0(%0)	6(%28.6)	0.203*
	Normal	1(%12.5)	2(%28.6)	3(%50)	6(%28.6)	
	Kalınlaşmış	3(%37.5)	3(%42.9)	3(%50)	9(%42.8)	
	Normal	1(%12.5)	2(%28.6)	3(%50)	6(%28.6)	0.349***
	Normal Değil	7(%87.5)	5(%71.4)	3(%50)	15(%71.4)	
Osteokondral Birleşim	Normal	0(%0)	3(%42.9)	2(%33.3)	5(%23.8)	0.107**
	İnvajine	4(%50)	3(%42.9)	4(%66.7)	11(%52.4)	
	Zayıf Birleşim	4(%50)	1(%14.3)	0(%0)	5(%23.8)	
	Normal	0(%0)	3(%42.9)	2(%33.3)	5(%23.8)	0.135***
	Normal Değil	8(%100)	4(%57.1)	4(%66.7)	16(%76.2)	
Kondrosit Görünümü	Kümeleşme	4(%50)	1(%14.3)	2(%33.3)	7(%33.3)	0.687**
	Normal	2(%25)	4(%57.1)	3(%50)	9(%42.9)	
	Hiposellülarite	2(%25)	2(%28.6)	1(%16.7)	5(%23.8)	
	Normal	2(%25)	4(%57.1)	3(%50)	9(%42.9)	0.551***
	Normal Değil	6(%75)	3(%42.9)	3(%50)	12(%57.1)	
Subkondral Kemik	Normal	3(%37.5)	3(%42.9)	4(%66.7)	10(%47.6)	0.641 ***
	Trabeküler Kemik Atışı	5(%62.5)	4(%57.1)	2(%33.3)	11(%52.4)	

* Linear-by-Linear Association (Monte Carlo) - ** Pearson Chi Square Test (Monte Carlo) - *** Fisher Exact Test (Monte Carlo)

Eklem kartilajının gruplara göre dağılımları değerlendirildiğinde kontrol grubunu oluşturan temporomandibular eklem örneklerinin dört tanesi (%50) incelmış, bir tanesi (%12.5) normal ve üç tanesi (%37.5) kalınlaşmış olarak görüldü. Çalışma Grubu 1’de iki eklem kartilajı (%28.6) normal görüldü. Aynı grupta iki eklem kartilajı (%28.6) eklem kartilajı incelmış görülürken üç eklem kartilajı (%42.9) eklem kartilajı kalınlaşmış olarak görüldü. Çalışma Grubu 2’de üç eklem kartilajı (%50) normal ve üç eklem kartilajı (%50) kalınlaşmış olarak görüldü (Şekil 1). Bu dağılımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($P=0.203$).

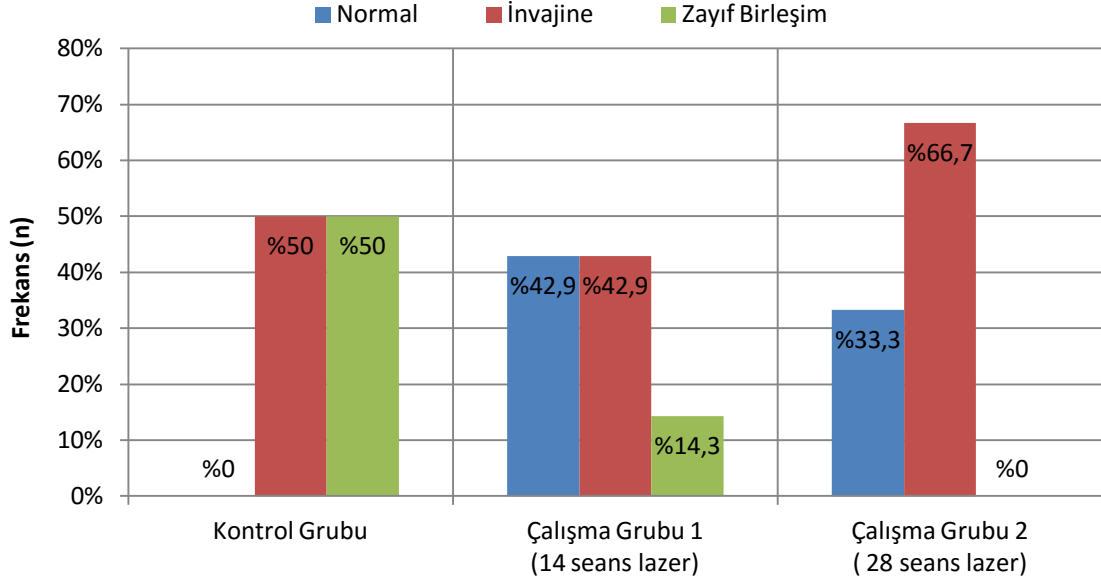


Şekil 1. Eklem kartilajı durumunun gruplara göre dağılımı.

Eklem kartilajı değerlendirmesinde eklem kalınlıkları incelmış ve kalınlaşmış olan örnekler birleştirip “Normal Değil” adı altında toplandı. Bu yeni sınıflandırmaya göre eklem kartilajının gruplara göre dağılımları değerlendirildi. “Normal” ve “normal değil” isimli iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($P=0.349$).

Osteokondral birleşimlerin gruplara göre dağılımları incelendiğinde dağılımlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P=0.107$). Kontrol grubunda zayıf birleşim oranı %50 iken Çalışma Grubu 1’de %14.3, Çalışma Grubu 2’de %0 olarak bulundu. Kontrol grubu örneklerinde invajinasyon %50 oranda görülürken, Çalışma Grubu 1’de %42.9 ve Çalışma Grubu 2’de oran %66.7 olarak bulundu. Normal yapıda

olan örneklerin oranı ise kontrol grubunda %0, Çalışma Grubu 1’de %42.9 ve Çalışma Grubu 2’de %33.3 olarak bulundu (Şekil 2).

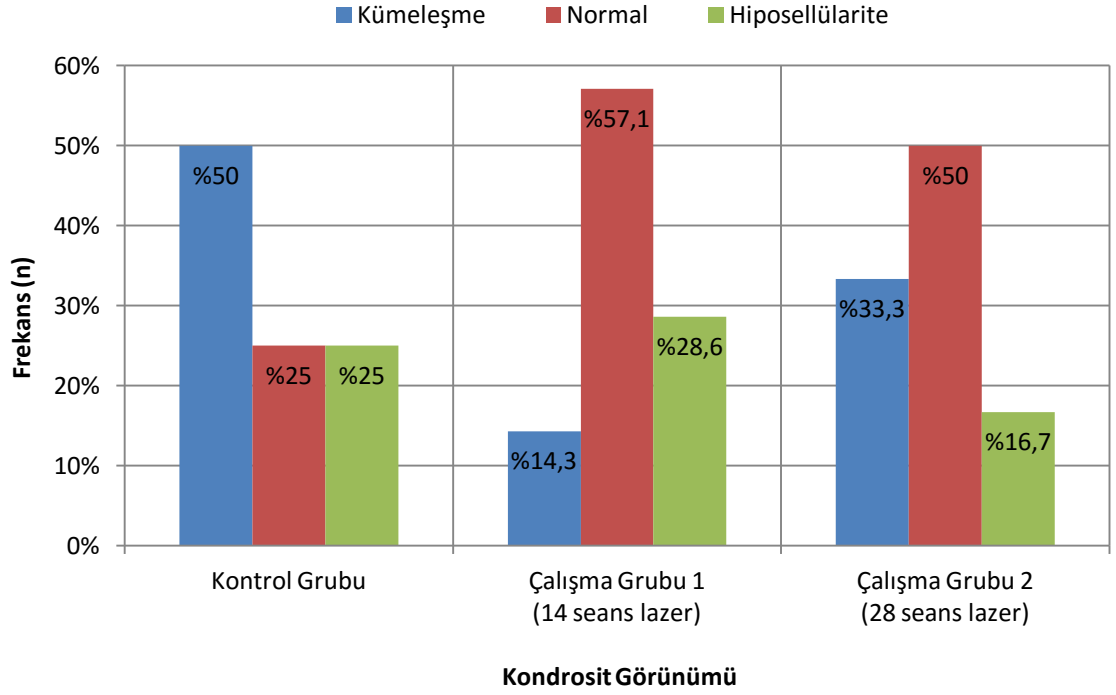


Osteokondral Birleşim

Şekil 2. Osteokondral birleşimin gruplara göre dağılımı.

Osteokondral bileşimlerin değerlendirilmesinde invajine ve zayıf birleşimli olan örnekler birleştirip “Normal Değil” adı altında toplandı. Bu yeni sınıflandırmaya göre osteokondral bileşimlerin gruplara göre dağılımları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($P=0.135$).

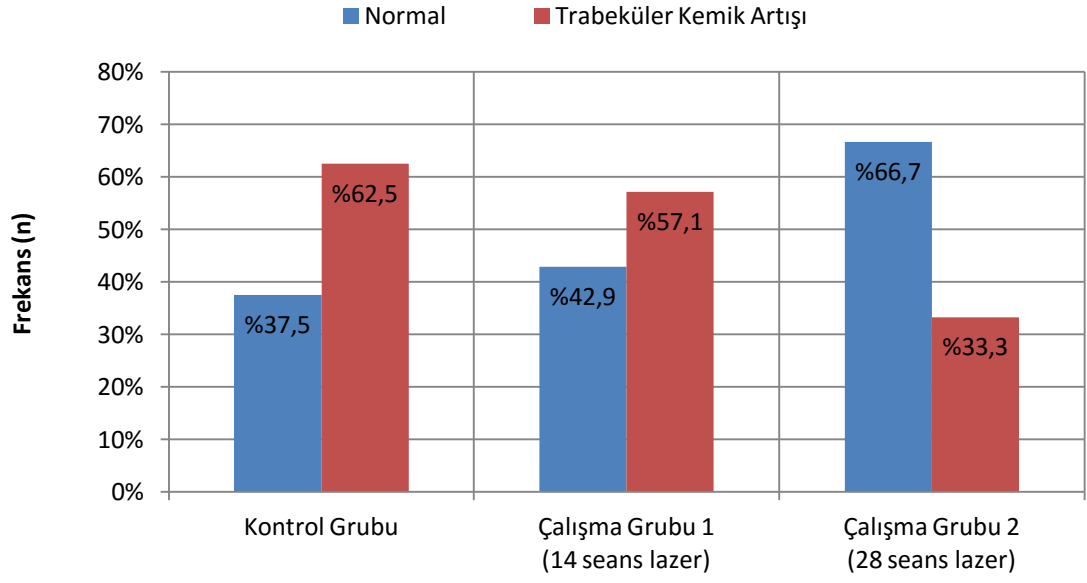
Kondrosit görünümünün (normal, kümeleşme, hiposellülarite) gruplara göre dağılımları incelendiğinde dağılımlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P=0.687$). Kontrol grubunda bulunan eklemlerin kondrosit görünümü değerlendirildiğinde normal olanların oranı %25, kümeleşme görülen eklemlerin %50 ve hiposellülarite görülen eklemlerin oranı %25 olarak görüldü. Çalışma Grubu 1’e bakıldığında bu oranlar sırasıyla %57.1, %14.3 ve %28.6 olarak izlendi. Çalışma Grubu 2’de normal görünümlü kondrosit oranı %50, kümeleşme görülen %33.3, hiposellülarite görülen eklem oranı %16.7 bulundu (Şekil 3).



Şekil 3. Kondrosit görünümünün gruplara göre dağılımı.

Kondrosit görünümünün değerlendirilmesinde kümeleşme ve hiposellülerite gösteren örnekler birleştirip “Normal Değil” adı altında toplandı. Bu yeni sınıflandırmaya göre kondrosit görünümünün gruplara göre dağılımları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($P=0.551$).

Subkondral kemik miktarlarında artış görülen örnek oranlarının kontrol grubunda, Çalışma Grubu 1’de ve Çalışma Grubu 2’de sırayla %62.5, %57.1 ve %33.3 olduğu görüldü (Şekil 4). Subkondral kemiğin gruplara göre dağılımları incelendiğinde dağılımlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P=0.641$).



Subkondral Kemik

Şekil 4. Subkondral kemik durumunun gruplara göre dağılımı.

7. TARTIŞMA

Temporomandibular eklem; dış kulak yolunun anteriorunda, temporal kemiğin glenoid fossası ile mandibula kondili tarafından oluşturulan diartrodial bir eklem olup, morfolojisi bireyler arasında ve aynı bireyin sağ ve sol eklemleri arasında farklılık gösterebilmektedir (26). Rotasyon ve translasyon hareketi yapan her iki eklem birlikte fonksiyon görmektedir. Temporomandibular eklem vücutun diğer sinoviyal eklemlerinden farkı, kraniyum ile bilateral artikülasyon yapması, oklüzyonun eklem hareketini ve kondil pozisyonunu etkilemesi ve artiküler yüzeylerin hyalin kartilaj yerine fibrokartilaj yapıda olmasıdır. Temporomandibular eklem sert dokularını glenoid fossa, artiküler eminens ve kondil oluştururken, yumuşak dokularını eklem diski, retrodiskal dokular, eklem kapsülü ve eklem ligamanları oluşturmaktadır (26). Bütün bu anatomik özellikler TME'yi ve hastalıklarını özel kılmaktadır.

Temporomandibular eklem bozukluklarından biri olan OA kısaca ilerlemiş kartilaj bozulması, subkondral kemik remodelingi, sinovitis ve kronik ağrı ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanabilir (9, 153). Temporomandibular eklemden görülen OA'nın patogenezi ise biyomekanik, biyokimyasal, enflamatuvar ve immünolojik reaksiyonların etkisiyle, eklem kartilajında fokal ve progresif yıkım ile başlayan, subkondral kemikte ve eklem yapılarının tamamında patolojik değişikliklere neden olabilen bir hastalık şeklinde tanımlanmaktadır (86, 101, 154). Etiyolojisi tam olarak belli olmasa da çeşitli araştırmacılar şiddetli maloklüzyonu, iskeletsel çene asimetrisini, kasların fazla çalışmasını TME OA tutulumu için predispozan faktör olarak düşünmektedir (3, 153, 155, 156). Temporomandibular eklem OA tutulumunda bozulmuş kondiler kartilajın durumu belirsizdir (153). Genellikle bu konuda yoğunlaşan ilginin inflamasyon ve subkondral kemikte görülen remodeling üzerine olmasına karşın TME OA tutulumu patogenezi net değildir ve bu konu tartışmalıdır (153).

Osteoartrit insidansının belirlenmesi, OA'nın klinik belirtileri ile eklemden oluşan yapısal değişiklikler arasında herhangi bir ilişki bulunmamasından dolayı güçtür. Temporomandibular eklemden OA insidansı; klinik kriterler dikkate alınarak yapılan çalışmalarda %8 ile %18 (157, 158), radyolojik olarak değerlendirilen çalışmalarda %14 ile %44 (159), mikroskobik ve makroskobik olarak incelenen çalışmalarda ise %22 ile %84 arasında bildirilmektedir (160, 161). Asemptomatik bireylerde ise TME OA

insidansının %50 ile %90 arasında olduğu tahmin edilmektedir (162-165). Bu bilgiler ışığında toplumda TME OA'sında tedavi yaklaşımlarının önemi de ortaya çıkmaktadır.

Literatürde çeşitli sistemik ve lokal faktörlerin artiküler yapılarda adaptif kapasitenin bozulmasına neden olarak, OA'nın patogenezinde etkili olabileceği bildirilmektedir (3, 166, 167). Osteoartrit patogenezinin belirlenmesinde insanlardaki mekanizmaya benzer deneysel osteoartritik modeller kullanılmaktadır (117, 168). Eklemi oluşturan dokulardaki yapısal değişiklikleri ve bu değişiklikleri etkileyen risk faktörlerini belirlemede ve tedavi yaklaşımlarının etkinliğini değerlendirmede deneysel modellerin faydalı olduğu bildirilmektedir (169). Temporomandibular eklem OA'sında klinik ve radyolojik bulgularının değerlendirildiği birçok çalışma olmasına rağmen, OA'nın erken döneminde kartilaj değişikliklerinin radyolojik olarak belirlenememesi ve dejeneratif değişikliklerinin geç dönemde izlenebilmesi nedeniyle, klinik ve radyolojik bulgular arasında bir ilişkinin kurulmasının güç olduğu savunulmaktadır (170-172). Bütün bu nedenlerden dolayı literatürde bu konuyla ilgili eksikliğin giderilmesi amacıyla, çalışmamızda deneysel OA modelleri oluşturuldu, ve güncel tedavi methodlarından biri olan lazer biyostimülasyon yöntemi ile erken dönemde meydana gelen değişiklikler histopatolojik olarak değerlendirildi.

Temporomandibular eklem OA tedavisinde uygulanan ve genel olarak eklem kartilajını tamir eden cerrahi müdahaleler ve konvansiyonel işlemler; non-invaziv yöntemler, minimal invaziv yöntemler, invaziv cerrahi yöntemler ve kurtarma prosedürleri olarak sınıflandırılabilir (108). Non-invaziv yöntemlerini NSAIDs ve kas gevşetici ilaç medikasyonu oluşturmaktadır (108). Minimal invaziv tedavi yöntemlerini intra-artiküler HA enjeksiyonu, intra-artiküler kortikosteroid enjeksiyonu, artrosentez, artroskopik cerrahi işlemler oluşturmaktadır (108). Temporomandibular eklem OA'sında invaziv cerrahi yöntemlerini; kemik ve eklem dokularını kapsayan artroplasti, otojen hemiartroplasti, alloplastik hemiartroplasti ve osteotomi oluşturmaktadır (108). Temporomandibular eklem OA'sında kurtarma prosedürleri olarak uygulanan yöntemler ise OA'nın aşırı ilerlemiş durumlarında tercih edilen otojen ve alloplastik total eklem rekonstrüksiyonudur (108). Temporomandibular eklem OA'sında konvansiyonel olarak uygulanan tedavilerde esas olarak ağrıyı ortadan kaldırmak, fonksiyonu geliştirmek ve kartilaj hasarını modifiye etmek amaçlanmaktadır. Bu sebeple literatürde intra-artiküler enjeksiyon ile; orgotein, dekstrozu ile proloterapi, izotonik, analjezik

ajanlar, nonsteroid antienflamatuar ilaçlar, somatostatin, sodyum pentosan polysülfat, laktik asit solusyonu, tiyotepa siyostatik, kortikosteroid, kondroitin sülfat, HA ve trombosit zengin plazma gibi uygulamaların yapıldığı belirtilmiştir (14, 15). Temporomandibular eklem OA'sında ve internal düzensizliklerinde tedavi amacıyla artroskopik lizis ve lavaj tedavi seçenekleriyle birlikte daha az invaziv ve daha basit bir yöntem olan artrosentez daha fazla önerilmiştir (173, 174). Osteoartrit eklemde sinoviyal sıvının viskozitesinin normale göre azaldığı bilinmekte ve bu durum eklem komponentlerinden biri olan hyaluronik asitin (HA) molekül ağırlığının ve konsantrasyonunun azalması ile ilişkilendirilmektedir (175, 176). Bu nedenle, intra-artiküler HA enjeksiyonunun eklem lubrikasyonunun düzenlenmesinde, endojen yüksek molekül ağırlıklı HA sentezinin uyarılmasında ve sinoviyal sıvının normal reolojik özelliklerinin sağlanmasında etkili olabileceği düşünülmektedir (175, 176). Temporomandibular eklem OA'sında çokça tercih edilmekte olan artrosentez çeşitli TME hastalıklarının tedavisinde de kullanılmasına rağmen, OA'nın tedavisindeki etkinliği hala tartışmalıdır (177). Bertolami ve ark. (178) yaptıkları çalışmada deneysel olarak MIA ile oluşturulmuş TME OA'sı üzerinde HA enjeksiyonunun salin ve plasebo kontrol gruplarına göre farkının olmadığını göstermiştir. Ayrıca Birleşmiş Milletler Gıda ve İlaç Bakanlığı da TME bölgesi artrit hastalarında HA enjeksiyonunu güvenli ve efektif bir tedavi metodu olarak kabul etmemektedir (108). Bu durum da TME OA'sında yeni bir tedavi metodu ihtiyacını gündeme getirmektedir.

Lazer, İngilizce 'Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation' tanımının ilk harflerinden Lazer (LASER) terimi oluşturulmuştur. Dilimize uyarılmış ışınım yayını ile ışığın yoğunlaştırılması veya uyarılmış elektromanyetik ışınım yayan yükseltici şeklinde çevrilebilir. Lazerler; güçlerine göre basitçe düşük, orta ve yüksek güçte lazerler olarak sınıflandırılabilir. Düşük güçteki lazer tıbbi cihazları ağrı kesici, teröpodik, cerrahi amaçlar için gittikçe artan oranlarda kullanılmaktadır (17). Literatür incelendiğinde TME ve diğer eklem çalışmalarında uygulanan düşük dereceli lazerin standardize edilmiş bir tedavi protokolü bulunmadığı ve OA için henüz bir tedavi seçeneği olmadığı görülmektedir. Bu sebeple çalışmamızda özgün bir lazer biyostimülasyon protokolü oluşturuldu ve deneysel OA oluşturularak tavşan TME'leri üzerinde uygulandı.

Literatürde son dönemlerde lazerin doku iyileşmesi üzerine olan etkisini incelemek amaçlı yapılan çalışmaların sayısının arttığı görülmektedir. Literatürde bulunan bazı çalışmalarda lazer biyostimülasyonunun kartilaj matriks sentezini stimüle ettiği anlamlı olarak görülmüştür (179, 180). Ancak buna karşın konu hala tam olarak netliğe kavuşmamıştır. Reed SC ve ark. (181) lazer biyostimülasyonunun eklem üzerinde hiçbir mitotik ve metabolik anlamlı etkisini görmezken, Fisher R ve ark. (182) lazerin hücre gelişimini inhibe ettiğini ileri sürmüştür.

Biyositimülasyon lazerin tedavi amaçlı etkilerinden biridir. Biyostimülasyon ile hücrelerin metabolizmaları stimüle olmaktadır. Dokularda sitokin ve büyüme faktörü miktarları artmaktadır (138). Yara iyileşmesi, hücre migrasyonu, RNA ve DNA sentezi, hücre mitozu, protein sekresyonu ve hücre proliferasyonu gibi önemli olayların yollarının sinyal regülasyonu stimüle olmaktadır (138). Lazer biyostimülasyonunun genel olarak dokular üzerindeki etkilerini gösteren çalışmaların mevcut olmasına karşın spesifik olarak TME OA'sı üzerine lazer biyostimülasyon etkinliğinin histopatolojik düzeyde incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır. Literatürde yapılmış olan çalışmalar değerlendirildiğinde büyük oranda klinik gözleme dayalı çalışmalar oldukları görülmektedir. Çalışmamız TME'de deneysel olarak oluşturulmuş OA üzerine lazer biyositimülasyonunun etkisinin incelendiği ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır.

Temporomandibular eklemden görülen OA vücudun diğer sinoviyal eklemlerinde olduğu gibi, ilerleyen kartilaj dejenerasyonuna, kemik uç kısımlarında ekspoz alanlara ayrıca eklemden bozulmalara ve ağrıya neden olan sinoviyal inflamasyona sebep olmaktadır (122). Hayvan modelleri OA tedavi metodu ve anti-osteoartrit ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla sıklıkla tercih edilmektedir. Osteoartrit modelinin oluşturulması amacıyla, biyomekanik modeller ve dejeneratif değişiklikleri indükleyen yapısal modeller tercih edilmektedir (113, 122). Temporomandibular eklem bölgesinde oluşturulmuş OA patogenezi anılabilmek ve dejeneratif süreci kapsayan temel mekanizmayı görebilmeye olanak sağlamaktadır (122). Disk deplasmanı (120, 183), disk perforasyonu (117, 184) ve diskektomi (118) modelleri disk bozulmaları ve dejeneratif değişikliklerin sebep sonuç ilişkisini ortaya çıkarmak amacıyla ilk defa kullanılan metodlar olmuştur (122). Eklem içi düzensizlikler ile OA birbirinin neden sonucu olmamakla birlikte birbirinden tamamen farklı durumlar da değildir. Örneğin bir çok otör disk deplasmasının OA'in sonucu veya OA'ya eşlik eden bir işaret

olabileceğini düşünmektedir (86, 101, 185-187). Ayrıca literatürde bulunan bazı otopsi çalışmalarında TME’de iç düzensizlik bulunmadan da OA görülebildiğini göstermiştir (86, 188). İnsanda görülen TME OA tutulumuna benzer yapısal modeller oluşturmak amacıyla intra artiküler olarak uygulanan ve artiküler hücreleri hedef alan MIA (126, 189), interleukin 1, tümör nekroz faktör- α (190) kullanılmaktadır. Ayrıca ekstrasellüler matriks komponentlerine etki eden kollajenaz (191), papain (189) ve fibronektin (192) gibi ajanların kullanıldığı çalışmalar literatürde mevcuttur. Çalışmamızda özellikle TME bölgesi hastalıklarında literatürde sıklıkla tercih edilen MIA tercih edilmiştir. Sodyum mono iyodoasetatın biyolojik etkisi kondrositlerin glikolitik metabolizmasını inhibe etmesi yönündedir (126, 189, 193). Bunun sonucunda kondrositlerde hücre ölümü görülmektedir ve OA oluşmaktadır.

Literatürde MIA’nın eklemlerde osteoartritte görülen değişiklikleri oluşturduğunu gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin ratların diz eklemlerine intra-artiküler uygulanan MIA enjeksiyonu sonrası OA bulgusu olarak rat diz eklemlerinde proteoglikan kaybı, kartilaj dejenerasyonu, osteofit formasyonu olduğu, ratlarda hareket ve yürüme gibi fonksiyon bozuklukları olduğu gösterilmiştir (125, 126, 194). Wang XD ve ark. (195) 2012 yılında yayınladıkları bir çalışmada dişi ratların TME’lerine MIA enjeksiyonu yapıp dört hafta sonra eklemleri incelediklerinde OA benzeri lezyonlarından kondrositlerde apoptozis, kartilaj matriksinde bozulmalar, osteofit formasyonu, fibrozis, subkondral kemikte sklerozis görmüştür (195).

Cledes ve ark. (122) OA dejenerasyon mekanizmasını incelemek amaçlı yaptıkları çalışmada sekiz adet Yeni Zelanda tavşanına bilateral olarak MIA uygulamışlardır ve dört adet tavşana enjeksiyon yapmayarak kontrol grubu olarak kullanmışlardır. Otörler onuncu, yirminci, otuzuncu ve kırkıncı günlerde sakrifiye ettikleri tavşanları histolojik olarak incelemişlerdir. Çalışmada Cledes ve ark. (122) MIA’ya cevap olarak lezyon periferinde fibrilasyon ve incelme, subkondral kemik yüzeylerinin kısmen yok olduğu alanlarda kondrosit migrasyonu görmüşlerdir. Aynı çalışmada ekstrasellüler matrikste bulunan kondrosit kümelerinin ve prekondrositlerin nekrotik kemiğin altına ve etrafına toplandığı görülmüştür (122). Çalışmamızda OA belirtisi ve iyileşmenin değerlendirilmesi amacıyla kondrositlerin kümeleşmesi, hiposellülarite veya normal görünüme sahip olmalarına göre değerlendirme yapıldı.

Çalışmamızda ergin erkek beyaz Yeni Zelanda tavşanı türü tercih edilmiştir. Bu tür, bu çalışmanın yapılabilmesi için uygun doku, boyut ve anatomiye sahip ve filogenetik olarak en düşük olanıdır. Ayrıca tercih edilen bu tür insandaki TME OA durumunu taklit etmek için çok uygun bir fizyolojik model oluşturmaktadır. Kemik ve eklem kartilajı üzerine hormonal etkinin olmaması için çalışmamızda erkek tavşan tercih edilmiştir. Literatüre bakıldığında birçok çalışmada erkek hayvanların tercih edildiği görülmektedir (117, 120, 122, 183). Bu projenin köken aldığı önceki çalışmalarda da aynı tavşan türü kullanılmıştır (116, 152, 196).

Çalışmamıza istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunabilmesi ve etik kurallar göz önüne alınarak 24 adet ergin beyaz Yeni Zelanda erkek tavşan ile başlandı. Rastgele olarak; sekiz tavşan Kontrol Grubu'nu, sekiz tavşan Çalışma Grubu 1'i, sekiz tavşan Çalışma Grubu 2'yi, oluşturacak şekilde üç gruba ayrıldı. Ancak Çalışma Grubu 1'den bir adet tavşan, Çalışma Grubu 2'den iki adet tavşan çalışma başlamadan önce ortama uyum sağlayamamaları sebebiyle telef oldu ve çalışmadan çıkarıldı. Son durumda Kontrol Grubunda sekiz tavşan, Çalışma Grubu 1'de yedi tavşan, Çalışma Grubu 2'de altı adet tavşan ile çalışma bitirildi. Gruplarda kalan tavşan sayıları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasına engel teşkil etmediğinden ve etik kurallar açısından sayı arttırma yoluna gidilmedi. Literatürde çalışma grupları altı ila sekiz deney hayvanından oluşan çalışmalar bulunmaktadır (126, 197, 198).

Deneyssel OA oluşturmak amacıyla intra-artiküler MIA uygulaması öncesi tavşanlara genel anestezi sağlaması amacıyla literatürle uyumlu olarak ketamin hidroklorür ve ksilazin karışımı tavşanlara intra musküler enjeksiyonla uygulandı (199). Tavşanlarda genel anestezi sonrası herhangi bir anestezi komplikasyonu ile karşılaşılması.

Çalışmamızda OA bulgularını incelemek amacıyla eklem kartilajları, osteokondral birleşimler, kondrositler ve subkondral kemik dokuları değerlendirildi. Çalışmamızda eklem kartilajının kalınlaşma veya incelme göstermesi; osteokondral birleşimin invajine olması veya zayıf birleşimli olması; kondrosit görünümünün kümeleşme göstermesi veya hiposellülarite göstermesi; subkondral kemik dokunun trabeküler kemik artışı göstermesi TME OA bulgusu olarak kabul edildi (116, 122, 126, 129, 152). Ayrıca

Çalışma gruplarının örneklerindeki normal kartilaj görünümü, normal osteokondral birleşim görünümü, normal kondrosit görünümü, normal subkondral kemik görünümleri de kaydedilmiştir. Buna bağlı olarak lazer biyostimülasyon tedavisinin TME OA'sına olan etkinliği, histopatolojik olarak karşılaştırılan iki çalışma grubu ve kontrol grubu örnekleri üzerinden değerlendirildi.

Çalışmamızda kullandığımız; kas, tendon ve eklem tedavi etmek amacıyla en çok tercih edilen GaAlAs lazerlerin biyostimülasyon amacıyla kullanımında efektif olan penetrasyon derinliği 2-3 cm kadardır (149). Bu bilgi ışığında çalışmamızın güvenirliliğine zarar vermemek amacıyla alışma Grubu 1 ve alışma Grubu 2'yi oluşturan tavşanların hepsinin lazer biyostimülasyon uygulamalarında sol TME bölgelerinin lazerden primer veya sekonder olarak etkilenebileceği dşnld ve çalışma gruplarını oluşturan tavşanların sadece sağ eklemlerine lazer biyostimülasyonu uygulandı ve değerlendirildi. Kontrol grubunu oluşturan tavşanlarda ise her hangi bir lazer uygulaması yapılmadığından ötürü sağ ve sol eklemlerde MIA enjeksiyonu sonrası deneysel OA oluşması için gereken dört haftalık süre beklendi. Dört haftalık deney periodu sonrası çalışma gruplarını ve kontrol grubunu oluşturan tavşanlar deney periyodu sonrası eş zamanlı olarak sakrifiye edildi.

Çalışmamızda tercih ettiğimiz GaAlAs diode lazer biyostimülasyon amacıyla kas ve iskelet sistemi hastalıklarında klinik olarak ve bilimsel araştırmalarda sıklıkla tercih edilmektedir (16, 17, 200-203). Çalışma Grubu 1 ve alışma Grubu 2'yi oluşturan tavşanlarda uyguladığımız biyostimlasyonda lazer probu TME bölgesinde cilt yüzeyine dik gelecek şekilde yerleştirilmiştir. Çalışmamızda da Ng ve ark.'ın (204) da belirttiği kollajen doku iyileşmesindeki pozitif etki amaçlanarak çoklu seans GaAlAs lazer biyostimülasyonu protokolleri iki çalışma grubu için oluşturularak ayrı ayrı uygulandı. Çalışmamızda alışma Grubu 1'i oluşturan tavşanların TME bölgelerine GaAlAs lazer biyostimülasyonu transkutanöz olarak 14 seans uygulandı, alışma Grubu 2'yi oluşturan tavşanların TME bölgelerine ise 28 seans uygulandı. Çalışmamızda Park ve ark.'ın (205) eklem bölgesi için önerdiği GaAlAs lazerin 980 nm dalga boyu tercih edilmiştir. Çalışma Grubu 2'de Park ve ark.'ın (205) nerdiği 24 saat arayla uygulanan lazer protokol olarak belirlenirken alışma Grubu 1'de farklı olarak 48 saat arayla lazer biyostimülasyonu uygulanmıştır. Çalışma Grubu 1'de toplam 14

seans uygulanan lazer terapide her ekleme toplam 630 J enerji verilirken Grup 2'yi oluşturan her bir ekleme toplamda 1260 J enerji verilmiştir.

Literatürde lazer biyostimülasyonu uygulanmasını sert doku iyileşmesine etki etmesi amacıyla yüksek parametrelerle öneren çalışmacılar (206, 207) bulunurken tam tersini savunan çalışmacılar (208, 209) da mevcuttur. Enerji yoğunluğu, biyostimülasyon amaçlı uygulanan lazer terapilerinde en önemli parametredir (137). Enerji yoğunluğu; güç (Watt) x zaman (saniye) = enerji (joule) formülü ile elde edilen enerji miktarının lazer uygulanan yüzey alanına (cm^2) bölünmesi sonucu hesaplanmaktadır. Çalışmamızda kullanılan biyostimülasyon başlığı 20 mm fokal spot değerine sahiptir ve 3 cm^2 'lik alana lazer ışını verebilecek şekilde ayarlanmıştır. Çalışmamızda 5 W güç 9 saniye süreyle devamlı ışın modunda uygulanmıştır ve 15 J/cm^2 'lik enerji yoğunluğu değeri elde edilmiştir. Literatürde lazer biyostimülasyonu uygulaması için yüksek dozlarda önerilen birçok çalışma mevcuttur. Jia ve ark. (210) tavşan üzerinde yaptıkları in vitro çalışmada eklem kondrositlerinde $4-6 \text{ J/cm}^2$ enerji yoğunluğu uygulanan gruplarda kontrol gruplarına nazaran önemli değerlerde biyostimülasyon etkisi olduğunu göstermiştir. Bayat ve ark. (211) immobilize tavşan eklemlerinde eklem kartilajı kalınlığında ve kondrosit sayısında artış olduğunu göstermiştir. Moore ve ark. (212) lazer biyostimülasyonunda enerji yoğunluğunun 24 J/cm^2 değerine kadar yükseltilebileceğini desteklemiştir. Nitekim çalışmamızda önerilen sınırlar içerisinde bir enerji yoğunluğu tercih edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda tercih ettiğimiz lazer enerji yoğunluğu olan 15 J/cm^2 Fikackova ve ark.'ın (213) TME rahatsızlıklarında önerdiği değerdir.

Çalışmamızda TME'nin eklem kartilajı görünümü normal, incelmış ve kalınlaşmış olarak değerlendirildi. Gruplar arasında farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P=0.203$). Normal eklem kartilajı oranı Kontrol Grubunda %12.5, Çalışma Grubu 1 'de %28.6, Çalışma Grubu 2'de %50 olarak hesaplandı. Yüzdesel olarak değerlendirildiğinde lazer biyostimülasyon uygulanan tavşanların TME örneklerinde normal eklem kartilajı görülme oranı daha fazla bulundu. Kontrol Grubunda eklem kartilajında incelmış görünüm %50 bulunurken Çalışma grubunda bu oran %28.6, Çalışma Grubu 2'de ise %0 olarak görüldü. Lazer biyostimülasyonu uygulanan gruplarda eklem kartilajı incelmış görünümü yüzdesel olarak daha az görüldü. Eklem kartilajının kalınlaşmış görünümü Kontrol Grubunda %37.5 olarak görülürken, Çalışma

Grubu 1’de %42.9, çalışma grubu 2’de %50 olarak görüldü. Yüzdesel olarak lazer biyostimülasyonu uygulanan gruplarda eklem kartilajında kalınlaşma görülme oranı daha yüksek bulundu. Bu çıkan yüzdesel sonuçlar ışığında çalışmamızda kullanılan parametreler ile lazer biyostimülasyonu terapisi uygulanan eklem kartilajlarında daha yüksek oranda normal doku görüldü ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P=0.349$).

Çalışmamızda bir erken dönem OA belirtisi olan eklem kartilajında özellikle fibröz tabakada görülen kalınlaşma ve incelmelerin oranlarına dikkat edilecek olunursa uygulanan lazer biyostimülasyonun eklem kartilajı üzerinde histopatolojik olarak pozitif yönde etkisinin yeterli olmadığı görülmektedir (116, 122, 214). Bu sonucu Alves ve ark.’ın (215) yapmış oldukları çalışmalarında belirttikleri gibi lazer biyostimülasyonunun OA’lerde öncelikle enflamasyon prosesinin modülasyon görevini üstlenmesine bağlayabiliriz. Lazer biyostimülasyonun bu görevi anti-enflamatuar mediyatörleri stimüle ederek yaptığı düşünülmektedir (215). Tam olarak biyostimülasyon mekanizması çözilememiş olsa da hücre rejenerasyonu için gereken zaman mediyatör salınımı miktarında oluşabilecek değişiklik zamanı ile fark gösterebilir. Bu durum literatürde OA konusunda lazer biyostimülasyon ile yapılmış olan ağrı, konfor ve fonksiyonun değerlendirildiği çalışmalarında pozitif sonuçlar alınmasına karşın histopatolojik olarak değişikliğin gösterilememesinin sebebi olabilir.

Çalışmamızda örneklerin TME osteokondral birleşimleri; normal, invajine ve zayıf birleşim olarak değerlendirildi. Osteokondral birleşimlerin normal görünümde olanları Kontrol Grubunda %0, Çalışma Grubu 1’de %42.9, Çalışma Grubu 2’de %33.3 oranda görüldü. Yüzdesel olarak normal osteokondral birleşim oranları OA bulgusu veren örneklerle karşılaştırdığımızda lazer biyostimülasyonu uygulanan çalışma gruplarında yüksek görülmesine rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P=0.135$). Osteoartrit bulgusu olan osteokondral kemikte zayıf birleşim kontrol grubunda %50, Çalışma Grubu 1’de %14.3, Çalışma Grubu 2’de %0 olarak görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına karşın lazer biyostimülasyon uygulanan çalışmalarda zayıf birleşim görülme oranı kontrol grubu örneklerine kıyasla yüzdesel olarak daha az bulundu. Bir diğer OA bulgusu olan osteokondral birleşimde invajinasyon görülme oranları Kontrol Grubunda %50, Çalışma Grubu 1’de %42.9, Çalışma Grubu 2’de %66.7 olarak görüldü. Bu farklar gruplar arasında istatistiksel

olarak anlamlı bulunmadı ($P=0.107$). Çalışmamızda lazer biyostimülasyonu uygulanan çalışma gruplarında yüzdesel olarak daha fazla normal osteokondral birleşime rastlanmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Fahimeh Kamali ve ark. (197) yaptıkları bir çalışmada tavşan diz eklemine kartilaj üzerinde oluşturdukları defektin biyomekanik tamir sürecine düşük enerji seviyeli lazerin terapötik etkisini araştırmışlardır. Beş milimetre çap ve dört milimetre derinlikte osteokondral defektler oluşturulduktan sekiz hafta sonra osteokondral iyileşme dokusu sertliğinin ve sıkılığının önemli ölçülerde arttığını görmüşlerdir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz osteokondral birleşim sonuçları ışığında OA belirtisi olan invajine veya zayıf birleşim olarak bulunan osteokondral birleşimlerde de normal doku oranını daha fazla arttırmak için farklı lazer biyostimülasyon protokolleri oluşturmayı ve bu konuda lazer etkinliğinin değerlendirildiği yeni çalışmaların yapılması gerektiği sonucuna varmaktayız.

Çalışmamızda TME'lerin kondrosit görünümü değerlendirildiğinde en yüksek normal doku görünüm oranı Çalışma Grubu 1'de %57.1 olarak görüldü. Çalışma Grubu 2'de bulunan örneklerin normal kondrosit görünümü oranı (%50) Çalışma Grubu 1'den (%57.1) daha az olmasına karşın Kontrol Grubundan (%25) yüzdesel olarak daha fazla bulundu. Kondrosit görünümünde gruplar arasındaki normal doku örneklerinin sayısı, OA bulgusu veren örneklerle (kondrositlerde kümeleşme veya hiposellülarite varlığı) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P=0.551$). Kondrositlerde gördüğümüz kümeleşme OA'in erken döneminde görülmektedir ve çalışmamızda OA'in eklemlerde oluştuğunun ispatı niteliğindedir (116, 122, 214). Hiposellülarite ise OA'in geç döneminde daha sık görülen bir bulgudur ve apoptotik hücre ölümüne bağlı olarak oluşmaktadır (116, 122, 214). Çalışmamızda kondrositlerde görülen kümeleşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da yüzdesel olarak kontrol grubunda çalışma gruplarına oranla daha yüksek görülmüştür. Bu sonuç lazer biyostimülasyonun kondrositler üzerinde artmış pozitif rejenerasyon özelliğine bağlanabilir (197). Ayrıca Torricelli ve ark. (17) tavşan ve insan eklemlerine GaAlAs lazer biyostimülasyonunu uyguladıkları çalışmalarında kondrosit kültürlerinde hiçbir hücrel zarar oluşmadığını göstermiştir. Çalışmamızdan elde edilen veriler Torricelli ve ark.'ı (17) GaAlAs lazer biyostimülasyonunda kondrositlerde hücrel hasar oluşmadığı görüşünü desteklemiştir. Çalışmamızda sadece kısa dönem histopatolojik sonuçların değerlendirildiği

düşünülecek olursa uzun dönemde kondrositlerde lazer biyostimülasyonuna bağlı oluşacak etkilerin değerlendirildiği yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Osteoartritin subkondral kemikte patolojik değişikliklere neden olabildiği bilinmektedir. Bu nedenle çalışmamızda TME'lerde bulunan subkondral kemik doku değerlendirildiğinde OA bulgusu olan ve doku savunma cevabı niteliğinde olan trabeküler kemik artışı en fazla Kontrol Grubu örneklerinde (%62.5) görülmektedir. Subkondral kemikte trabeküler kemik artışı Çalışma Grubu 1'de %57.1, Çalışma Grubu 2'de %33.3 olarak bulundu. Lazer biyostimülasyon uygulanan çalışma gruplarında normal subkondral kemik görünümü oranları yüzdesel olarak daha yüksek olmasına karşın bu farklar gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P=0.641$). Çalışma gruplarında görülen normal subkondral kemik dokusu yüzdesinin fazla olmasını lazer biyostimülasyonunun doku rejenerasyonunu arttırması ile ilişkilendirebiliriz (216). Elde ettiğimiz subkondral kemik doku sonuçları değerlendirildiğinde OA'ın geç dönemlerinde görülen subkondral kemik sklerozu ya da subkondral kistler görülmedi (214). Çalışmamızda OA erken dönem bulgusu olarak gördüğümüz trabeküler kemik artışı Duygu ve ark.'ın (116) tavşanlar üzerinde yaptığı MIA çalışması ile uyumlu sonuçlar göstermiştir

Fikackova ve ark. (213) düşük enerji seviyeli lazer terapinin genel olarak TME rahatsızlıklarındaki etkinliğini kontrollü bir çalışma ile 2007 yılında değerlendirmiştir. Araştırmacılar TME bozukluğu bulunan hastalarda, değişik lazer enerji yoğunluklarını karşılaştırılarak sonuçları değerlendirmiştir. Çalışma grubunu oluşturan 61 hasta 10 J/cm^2 veya 15 J/cm^2 lazer enerji yoğunluğu ile tedavi edilmiş, kontrol grubunu oluşturan 19 hasta ise 0.1 J/cm^2 lazer enerji yoğunluğu ile tedavi edilmiştir. Gallium Aluminium Arsenide diode lazerin kullanıldığı çalışmada 400 mW güç, 830 nm dalga boyu on seans olarak uygulanmıştır. Çalışma sonucunda Fikackova ve ark. (213) 10 J/cm^2 ve 15 J/cm^2 yoğunlukta lazer terapi uyguladıkları hastalar ile kontrol grubunu oluşturan plasebo terapi uyguladıkları hastaları karşılaştırdıklarında çalışma grubu hastalarının ağrı azalmalarını anlamlı derecede farklı bulmuşlar ve lazer terapinin etkinliğini olumlu yönde göstermişlerdir. Aynı çalışmada miyofasiyal ağrı ve eklem ağrısı sebebiyle lazer terapi alan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Fikackova ve ark. (213) 10 J/cm^2 ve 15 J/cm^2 uygulanan lazer terapisini uzun süren miyofasiyal ya da TME ağrısı bulunan hastalara önermiştir. Çalışmamızda da Fikackova

ve ark.'ın (213) TME rahatsızlıklarında önerdiği enerji yoğunluğu olan 15 J/cm^2 değeri kullanılmıştır. Osteoartrit gibi inatçı ağrılar ile beraber klinik belirtiler gösteren bir eklem hastalığını tedavi edecek yeni metodlar aranırken ağrı azalma miktarının da göz önünde bulundurulması kaçınılmazdır. Ayrıca lazer biyostimülasyonu sonrası histopatolojik olarak dokularda değişiklik görülmemesi klinik olarak OA semptomlarının azalabileceği ve hastalığın klinik bulgularında biyostimülasyona bağlı pozitif etki elde edilebileceği ihtimalini ortadan kaldırmamaktadır.

Dostalova ve ark. (217) yaptıkları çalışmada TME ve çevre dokularını monitörize ederek DESL terapinin objektif etkisini ölçmeyi amaçlamışlardır. Hastalardan çalışma öncesi ve sonrası inter-alveoler mesafeler alınarak Visual Analog Scale (VAS) ile (0-100 skor) ağrı değerlendirmesi yapılmıştır. Çalışmada GaAlAs yarı iletken lazer 15.4 J/cm^2 enerji yoğunluğunda, 280 mW çıkış gücünde 830 nm dalga boyu emisyon ile beş seans olarak uygulanmıştır. Çalışma sonucunda Dostalova ve ark. (217) lazer terapi uyguladıkları bozulmuş anatomik yapıda TME'si bulunan hastaların VAS ağrı skorlarının 27.5'ten 4.16'ya gerilediğini tespit etmiştir. Çalışmayı yürüten otörler ayrıca çalışma hastalarında inter-alveoler mesafenin 34 mm'den 42 mm'ye artış gösterdiğini görmüşlerdir. Sonuç olarak Dostalova ve ark. (217) lazer terapinin çeşitli TME bozukluklarının düzelmesinde etkin olduğunu ve ağrı semptomlarını anlamlı şekilde azalttığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da Dostalova ve ark.'ın (217) tercih ettiği GaAlAs yarı iletken diode lazer kullanılmıştır ve yakın sayılabilecek enerji yoğunluk değerleri ile çalışılmıştır. Dostalova ve ark. (217) yaptıkları çalışmada DESL terapi uygulanan hastalarda eklem bölgesindeki anatomik yapıların ve eklem fonksiyonlarındaki değişikliklerin ağrıyı azalttığını belirtmiştir. Gallium Aluminium Arsenide yarı iletken diode lazerin beş seans uygulandığı Dostalova ve ark. (217) çalışmada anterior ve posterior yüz yüksekliğinde anlamlı farklılık görülmüştür.

Fırat ve ark. (218) DESL biyostimülasyon terapisi uyguladıkları 42 adet erkek Wistar ratında yaptıkları çalışmada palatal mukoperiosteumda yara iyileşmesini değerlendirmişlerdir. Ratların sert damak mukoperiosteumlarından 3 mm çapında punch biyopsi almışlardır. Çalışmacılar yedişer rattan oluşan gruplara DESL biyostimülasyon terapisi GaAlAs lazer cihazı ile 940 nm dalga boyu ve 10 J/cm^2 enerji yoğunluğunda ameliyattan hemen sonra, post operatif ikinci, dördüncü ve altıncı günlerde uygulamıştır. Gruplar cerrahi işlem sonrası yedinci, on dördüncü ve yirmi birinci

günlerde sakrifiye edilmiştir ve alınan örnekler histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Fırat ve ark. (218) GaAlAs lazerin kullanılan dalga boyu ve enerji yoğunluğunda fibroblast indüksiyonuna bağlı olarak palatal mukoperiosteal yara iyileşmesinde pozitif etkisinin olduğunu çalışmalarında göstermişlerdir (218). Osteoartritin eklem ve eklem çevresi dokularda enflamatuvar değişikliklere neden olduğu bilinmektedir. Primer olarak OA'yı yara iyileşmesi ile karşılaştırmak birebir örtüşmese de literatürde yara iyileşmesi üzerinde pozitif etkisi gösterilmiş olan GaAlAs lazerin OA iyileşme prosesinde de pozitif yönde etkili olabileceği fikri üzerinde durulmuştur. Çalışmamızda Fırat ve ark.'ın (218) yapmış olduğu çalışmadan farklı olarak eklem kartilajı, osteokondral birleşim, subkondral kemik ve kondrosit görünümleri değerlendirilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir. İki çalışma arasındaki bu farklılık mukoperiosteum ile TME eklemi kanlanmasıyla farklı olması ile açıklanabilir.

Lazer biyostimülasyon terapilerinin kaç seans uygulanması gerekliliği üzerine de literatürde bir kesinlik bulunmamaktadır. Ng ve ark. (204) ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada cerrahi olarak yaraladıkları medial kollateral ligamanların ultrastrüktürel morfolojilerini tek seans ya da çoklu seans olarak uyguladıkları GaAlAs lazer biyostimülasyon protokolü sonrası değerlendirmiştir. Ng ve ark. (204) çalışmalarına dahil ettikleri 16 adet ratın dördüne tek seans 31.6 J/cm^2 enerji yoğunluğunda, dördüne dokuz seans 3.5 J/cm^2 enerji yoğunluğunda lazer transkutanöz olarak uygulamışlardır. Çalışmacılar kontrol gruplarını oluşturan dört adet rata tek seans plasebo lazer uygularken, sham grubu olarak seçilen dört adet rata herhangi bir tedavi uygulamamışlardır. Çalışmacılar ultrastrüktürel analizleri elektron mikroskobu ile üçüncü hafta yapmışlardır. Çalışma sonucunda Ng ve ark. (204) çoklu seans lazer biyostimülasyonu uygulanan ratların medial kollateral ligamanlarının periferinde ve çekirdeğinde kollajen fibrillerin çapının ortalama kütlelerini tek seans lazer biyostimülasyonu uygulanan ratlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca çalışmacılar yaptıkları yaralama sonrası üçüncü haftada medial kollateral ligaman onarımındaki kollajen gelişimi artışını çoklu seans lazer biyostimülasyon uyguladıkları ratlarda tek seans lazer biyostimülasyonu uyguladıkları ratlara oranla daha fazla bulmuştur (204).

Leal de Godoy ve ark. (216) dokuz hasta üzerinde yaptıkları pilot çalışmada adolosan ve genç erişkin hastalarda TME bölgesine uyguladıkları 33.5 J/cm^2 enerji

yoğunluğunda lazer biyostimülasyonda ağrı, mandibular hareketler ve oklüzal kontakt değerlendirmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara dayanarak plasebo grubu (n=4) ile lazer biyostimülasyon grubu (n=5) arasında istatistiksel anlamlı sonuçlar bulamamışlardır. Çalışmayı yürüten araştırmacılar bizim çalışmamızla benzer şekilde daha fazla sayıda örneklemle yeni bir çalışmanın yapılması gerekliliğini savunmuşlardır (216).

Madani ve ark. (219) yaptıkları klinik çalışmada 20 hastalarını rastgele lazer uygulanan grup ve plasebo grubu olmak üzere ikiye bölünmüştür. Araştırmacılar lazer stimülasyonunu 810 nm dalga boyunda 3.4 J/cm^2 enerji yoğunluğunda haftada üç seans olmak üzere dört hafta süreyle uygulanmıştır. Plasebo grubuna lazer tedavisi uygulanıyormuş gibi aynı süre lazer simülasyonu uygulanmıştır. Çalışma sonucu olarak ağrı yoğunluğunda ve ağız açıklığı değişimlerinde plasebo grubu ile lazer uygulanan grup arasında fark bulunmamıştır. Madani ve ark. (219) kendi uyguladıkları parametreler ve tedavi protokolünde TME OA'sı için DESL tedavisini başarısız bulmuşlardır. Daha fazla değerde lazer dalga boyu DESL biyostimülasyonu sırasında daha fazla enerjinin doku tarafından absorbe edilmesi sağlamaktadır. Çalışmamızda tercih ettiğimiz lazer dalga boyu ve enerji yoğunluğu değerleri Madani ve ark.'ın (219) çalışmalarında kullandıklarından daha yüksektir.

Elde edilen histopatolojik değerlendirme sonuçları ışığında çalışmamızda kullanılan parametreler ile lazer biyostimülasyonu uygulanan örneklerde normal eklem dokusu oranları yüzdesel olarak daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmadı. Bununla birlikte yukarıdada bahsedilen klinik çalışmaların birçoğunda başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Gallium Aluminium Arsenide diode lazerin biyositümülatif etkisi histolojik düzeyde anlamlı fark yapmamasına rağmen klinik düzeyde semptomatik anlamda olumlu etkiler gösterebileceği yorumu yapılabilir. Aynı zamanda uygun biyostimülasyon parametreleri oluşturulduğunda histolojik düzeydede anlamlı iyileşme elde edilebileceği görülmektedir. Çalışmamızda elde edilen veriler doğrultusunda TME OA tedavisi için farklı lazer biyostimülasyon protokolleri geliştirmek amacıyla yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşü sonucuna varılmıştır.

8. SONUÇLAR

1. Histopatolojik incelemelerde Kontrol Grubu, Çalışma Grubu 1 ve Çalışma Grubu 2'yi oluşturan 21 adet tavşanda intra-artiküler olarak uygulanan 3 mg/ml'lik sodyum mono iyodoasetat solüsyonunun 50 µl'lik miktarı ile OA bulgularının oluştuğu görüldü.
2. Temporomandibular eklemin kartilaj, osteokondral birleşim, kondrosit görünümü ve subkondral kemik yapılarının histopatolojik olarak incelemelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmadı ($p>0.05$).
3. Çalışmadan elde edilen histopatolojik bulgular ışığında osteoartrit tedavisinde Gallium Aluminium Arsenide diode lazer biyostimülasyon terapisinin 940 nm dalgaboyu, 5 W güç, 15 J/cm² enerji yoğunluğu ve aralıksız emüsyon değerleri ile 14 seans ve 28 seans uygulanan tedavi protokolleri etkin bulunmadı.
4. Temporomandibular eklem OA tedavisinde daha uygun lazer biyostimülasyon protokolleri oluşturulması ve en uygun parametrelerin belirlenmesi için ileri çalışmaların yapılması gerektiği sonucuna varıldı.

9. KAYNAKLAR

1. Ghassemi-Nejad S, Kobezda T, Rauch TA, Matesz C, Glant TT, Mikecz K (2011). Osteoarthritis-like damage of cartilage in the temporomandibular joints in mice with autoimmune inflammatory arthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 19: 458-65.
2. Haskin CL, Milam SB, Cameron IL (1995). Pathogenesis of degenerative joint disease in the human temporomandibular joint. *Crit Rev Oral Biol Med* 6: 248-77.
3. Tanaka E, Detamore MS, Mercuri LG (2008). Degenerative disorders of the temporomandibular joint: etiology, diagnosis, and treatment. *J Dent Res* 87: 296-307.
4. Di Cesare P, Abromson SB (2005). *Kelley's Textbook of Rheumatology: Pathogenesis of osteoarthritis*. Elsevier Saunders : 513- 1493.
5. MERT M (2013). Diz Osteoartritinde Düşük Doz Ultrason Tedavisinin Etkinliği. Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Bursa.
6. Machon V, Hirjak D, Lukas J (2011). Therapy of the osteoarthritis of the temporomandibular joint. *J Craniomaxillofac Surg* 39: 127-30.
7. Ma XC, Zou ZJ, Zhang ZK, Wu QG (1983). Radiographic, pathological and operative observations of cases with TMJ disturbance syndrome. *Int J Oral Surg* 12: 299-308.
8. Bates RE, Jr., Gremillion HA, Stewart CM (1993). Degenerative joint disease. Part I: Diagnosis and management considerations. *Cranio* 11: 284-90.
9. Zarb GA, Carlsson GE (1999). Temporomandibular disorders: osteoarthritis. *J Orofac Pain* 13: 295-306.
10. Emshoff R, Puffer P, Rudisch A, Gassner R (2000). Temporomandibular joint pain: relationship to internal derangement type, osteoarthrosis, and synovial fluid mediator level of tumor necrosis factor-alpha. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 90: 442-9.
11. Isberg A (2001). *Temporomandibular joint dysfunction: a practitioner's guide*. Issis Medical Media Ltd.

12. Emshoff R, Innerhofer K, Rudisch A, Bertram S (2002). The biological concept of "internal derangement and osteoarthrosis": a diagnostic approach in patients with temporomandibular joint pain? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 93: 39-44.
13. Laskin DM, Greene ChS, Hylander WL (2006). Temporomandibular disorders. An evidence based approach to diagnosis and treatment. Quintessence Publishing Co, Inc.
14. Uthman I, Raynauld JP, Haraoui B (2003). Intra-articular therapy in osteoarthritis. *Postgrad Med J* 79: 449-53.
15. Kon E, Mandelbaum B, Buda R, Filardo G, Delcogliano M, Timoncini A, Fornasari PM, Giannini S, Marcacci M (2011). Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis. *Arthroscopy* 27: 1490-501.
16. Tuner J, Hode L (2002). Laser Therapy Clinical Practice and Scientific Background. Prima Books AB, Estonia.
17. Torricelli P, Giavaresi G, Fini M, Guzzardella GA, Morrone G, Carpi A, Giardino R (2001). Laser biostimulation of cartilage: in vitro evaluation. *Biomed Pharmacother* 55: 117-20.
18. Burdi AR (1992). The temporomandibular joint: a biological basis for clinical practice. 4th edition. Saunders, Philadelphia: 36-47.
19. Bumann A, Lotzmann U (2002). TMJ Disorders and Orofacial Pain The Role of Dentistry in a Multidisciplinary Diagnostic Approach (Color Atlas of Dental Medicine). 1st edition. Thieme Medical Publishers, No. Belton, TX, U.S.A.; 379.
20. Lieck SL (1997). Untersuchungen zur Morphogenese des Kiefergelenkes des Menschen. Med Diss, Berlin.
21. Perry HT, Xu Y, Forbes DP (1985). The embryology of the temporomandibular joint. *Cranio* 3: 125-32.
22. Merida-Velasco JR, Rodriguez, Vazquez JF, Jimenez, Collado J (1993). The relationships between the temporomandibular joint disc and related masticatory muscles in humans. *J Oral Maxillofac Surg* 51: 390-395.

23. Valenza V, Farina E, Carini F (1993). The prenatal morphology of the articular disk of the human temporomandibular joint. *Ital J Anat Embryol* 98: 221-30.
24. Furstman L (1963). The early development of the human temporomandibular joint. *Am J Orthod* 49: 672-682.
25. Ramieri G, Bonardi G, Morani V, Panzica GC, Del Tetto F, Arisio R, Preti G (1996). Development of nerve fibres in the temporomandibular joint of the human fetus. *Anat Embryol (Berl)* 194: 57-64.
26. Milam SB (2003). Pathophysiology and epidemiology of TMJ. *J Musculoskeletal Neuronal Interact* 3: 382-90; discussion 406-407.
27. Okeson JP (2008). Management of temporomandibular Disorders and Occlusion. 6.Edition. Mosby, No. Philadelphia, PA, USA; 1064.
28. Yalçın S (2010). Dişhekimliğinde Temporomandibular Eklem Hastalarına Yaklaşım. No. K.Çekmece/İstanbul: 96.
29. Neo H, Ishimaru JI, Kurita K, Goss AN (1997). The effect of hyaluronic acid on experimental temporomandibular joint osteoarthritis in the sheep. *J Oral Maxillofac Surg* 55: 1114-9.
30. Dijkgraaf LC, de Bont LG, Boering G, Liem RS (1996). Structure of the normal synovial membrane of the temporomandibular joint: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 54: 332-8.
31. Singh M, Detamore MS (2009). Biomechanical properties of the mandibular condylar cartilage and their relevance to the TMJ disc. *J Biomech* 42: 405-17.
32. Wang L, Lazebnik M, Detamore MS (2009). Hyaline cartilage cells outperform mandibular condylar cartilage cells in a TMJ fibrocartilage tissue engineering application. *Osteoarthritis Cartilage* 17: 346-53.
33. Gökçimen A, (2013). Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Ders Notları; Kıkırdak Dokusu: 50.
34. Schmolke C (1994). The relationship between the temporomandibular joint capsule, articular disc and jaw muscles. *J Anat* 184 (Pt 2): 335-45.
35. Loughner BA, Gremillion HA, Mahan PE, Watson RE (1997). The medial capsule of the human temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg* 55: 363-9; discussion 369-70.
36. Artıncı K, Elhan A (1995). Anatomi. Set Ofset Matbaası, Ankara.

37. Clark RKF, Wyke BD (1974). Contributions of temporomandibular articular mechanoreceptors to the control of mandibular posture: an experimental study. *J Dent* 2 121.
38. Zimny ML (1988). Mechanoreceptors in articular tissues. *Am J Anat* 182: 16-32.
39. Şakul BU, Bilecenoğlu B (2009). Baş ve Boynun Klinik Bölgesel Anatomisi. Özkan Matbaacılık, Ankara; 304.
40. Arstad T, The Capsular Ligaments of the Temporomandibular Joint and Retrusion Facts of the Dentition in Relationship to Mandibular Movements, in *Osl Akademisk Forlag. 1954: Oslo. p. 51-86.*
41. Sicher H, Du Brul EL (1975). *Oral Anatomy. Mosby, No. St. Louis*
42. Kurokawa E (1986). Histological observation on the structure of the human temporomandibular ligament. *Kokubyo Gakkai Zasshi* 53: 508-35.
43. Hylander WL (1992). Functional Anatomy. In Sarnat, B. C, Laskin, D. M.: *The temporomandibular joint. A biological basis for clinical practice. 4th edition. Saunders, Philadelphia; 60-92.*
44. DuBrul P (1980). Health politics, cost containment, and government efficiency. *Bull N Y Acad Med* 103-106.
45. Hesse JR, Hansson TL (1988). Factors influencing joint mobility in general and in particular respect of the craniomandibular articulation: a literature review. *J Craniomandib Disord* 2: 19-28.
46. Osborn JW (1989). The temporomandibular ligament and the articular eminence as constraints during jaw opening. *J Oral Rehabil* 16: 323-33.
47. Thilander B (1961). Innervation of the temporomandibular joint capsule in man. *Trans RSch Dent Stockholm* 1-61.
48. Hannam AG, Sessle BJ. (1994). Temporomandibular Neurosensory and Neuromuscular Physiology. In Zarb GA, Carlsson GE, Sessle BJ, Mohn ND: *Temporomandibular Joint and Masticatory Muscle Disorders. Munksgaard.*
49. Sato S, Kawamura H, Motegi K (1995). Management of nonreducing temporomandibular joint disk displacement. Evaluation of three treatments. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 80: 384-8.

50. Posselt U, Thilander B (1961). Influence of the innervation of the temporomandibular joint capsule on mandibular border movement. *Acta Odontol Scand* 601-603.
51. Loughner BA, Larkin LH, Mahan PE (1989). Discomalleolar and anterior malleolar ligaments: possible causes of middle ear damage during temporomandibular joint surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 68: 14-22.
52. Rowicki T, Zakrzewska J (2006). A study of the discomalleolar ligament in the adult human. *Folia Morphol (Warsz)* 65: 121-5.
53. Pinto OF (1962). A new structure related to the temporomandibular joint and middle ear. *J Prosthet Dent* 95-103.
54. Bosy J, Gaillard L (1962). Ligament antérieur du marteau et ligament sphénomandibulaire. *Acta Nat* 384.
55. Zwijnenburg AJ, Kroon GW, Verbeeten B, Jr. Naeije M (1996). Jaw movement responses to electrical stimulation of different parts of the human temporalis muscle. *J Dent Res* 75: 1798-803.
56. Moiler E (1966). The chewing apparatus. An electromyographic study of the action of the muscles of mastication and its correlation to facial morphology. *Acta Physiol Scand Suppl* 1-229.
57. Blanksma NG, Van Eijden TM (1990). Electromyographic heterogeneity in the human temporalis muscle. *J Dent Res* 69: 1686-90.
58. Fletcher MC, Piecuch JF, Lieblisch SE (2011). *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery-Third Edition*. People's Medical Publishing House, Shelton, Connecticut, USA; 1664.
59. de Bont LG, Boering G, Havinga P, Liem RS (1984). Spatial arrangement of collagen fibrils in the articular cartilage of the mandibular condyle: a light microscopic and scanning electron microscopic study. *J Oral Maxillofac Surg* 42: 306-13.
60. de Bont LG, Liem RS, Boering G (1985). Ultrastructure of the articular cartilage of the mandibular condyle: aging and degeneration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 60: 631-41.
61. Heinemann W (1976). *Scientific Foundations of Dentistry*. London.

62. Boyer CC, Williams TW, Stevens FH (1964). Blood Supply of the Temporomandibular Joint. *J Dent Res* 43: 224-8.
63. Klineberg IJ, Greenfield BE, Wyke BD (1970). Contributions to the reflex control of mastication from mechanoreceptors in the temporomandibular joint capsule. *Dent Pract Dent Rec* 21: 73-83.
64. Harris R, Griffin CJ (1975). Neuromuscular mechanisms and the masticatory apparatus. *Monogr Oral Sci* 4: 45-64.
65. Merlini L, Palla S (1988). The relationship between condylar rotation and anterior translation in healthy and clicking temporomandibular joints. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 98: 1191-9.
66. Roth TE, Goldberg JS, Behrents RG (1984). Synovial fluid pressure determination in the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 57: 583-8.
67. Osborn JW (1985). The disc of the human temporomandibular joint: design, function and failure. *J Oral Rehabil* 12: 279-93.
68. Carpentier P, Yung JP, Marguelles-Bonnet R, Meunissier M (1988). Insertions of the lateral pterygoid muscle: an anatomic study of the human temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg* 46: 477-82.
69. Luder HU, Bobst P (1991). Wall architecture and disc attachment of the human temporomandibular joint. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 101: 557-70.
70. Kabak M, Gültiken ME, Onuk B (2007). Yeni Zelanda tavşanında (*Oryctolagus cuniculus* L.) articulatio temporomandibularis ve çiğneme kaslarının anatomisi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*: 149-154.
71. Taşkesen F (2014). Proloterapinin Temporomandibular Eklemde Meydana Getirdiği Değişikliklerin Deneysel Hayvan Modelinde Değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
72. Prentiss HJ (1918). A preliminary report upon the temporomandibular articulation in the human type. *The Dental Cosmos*: 505-514.
73. De Rossi SS, Greenberg MS, Liu F, Steinkeler A (2014). Temporomandibular disorders: evaluation and management. *Med Clin North Am* 98: 1353-84.

74. Wadhwa S, Kapila S (2008). TMJ disorders: future innovations in diagnostics and therapeutics. *J Dent Educ* 72: 930-47.
75. DeKanter R, Kayser A, Battistuzzi P et al (1992). Demand and need for treatment of craniomandibular dysfunction in the Dutch adult population. *J Dent Res* 1607–1612.
76. Goulet JP, Lavigne GJ, Lund JP (1995). Jaw pain prevalence among French-speaking Canadians in Quebec and related symptoms of temporomandibular disorders. *J Dent Res* 1738–1744.
77. Manfredini D, Guarda-Nardini L, Winocur E, Piccotti F, Ahlberg J, Lobbezoo F (2011). Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: a systematic review of axis I epidemiologic findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 112: 453-62.
78. Scrivani SJ, Keith DA, Kaban LB (2008). Temporomandibular disorders. *N Engl J Med* 359: 2693-705.
79. Aufdemorte TB, Van Sickels JE, Dolwick MF, Sheridan PJ, Holt GR, Aragon SB, Gates GA (1986). Estrogen receptors in the temporomandibular joint of the baboon (*Papio cynocephalus*): an autoradiographic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 61: 307-14.
80. Milam SB, Aufdemorte TB, Sheridan PJ, Triplett RG, Van Sickels JE, Holt GR (1987). Sexual dimorphism in the distribution of estrogen receptors in the temporomandibular joint complex of the baboon. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 64: 527-32.
81. Abubaker AO, Raslan WF, Sotereanos GC (1993). Estrogen and progesterone receptors in temporomandibular joint discs of symptomatic and asymptomatic persons: a preliminary study. *J Oral Maxillofac Surg* 51: 1096-100.
82. de Bont L, Dijkgraaf L, Stegenga B. (1997). Epidemiology and natural progression of articular temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 72–76.
83. Dimitroulis G (2013). A new surgical classification for temporomandibular joint disorders. *Int J Oral Maxillofac Surg* 42: 218-22.
84. Silverstein K (2000). *Oral and Maxillofacial Surgery*. Saunders, No. 4 Temporomandibular Disorders, Ed: Fonseca RJ. Philadelphia, Pennsylvania.

85. Zarb GA, Carlsson GE (1995). Osteoarthrosis/osteoarthritis; Temporomandibular Joint and Masticatory Muscle Disorders 2. Edition, Mosby, Copenhagen.
86. Stegenga B, de Bont LG, Boering G (1989). Osteoarthrosis as the cause of craniomandibular pain and dysfunction: a unifying concept. *J Oral Maxillofac Surg* 47: 249-56.
87. Stegenga B, de Bont LG, Boering G, van Willigen JD (1991). Tissue responses to degenerative changes in the temporomandibular joint: a review. *J Oral Maxillofac Surg* 49: 1079-88.
88. Dworkin SF, Burgess JA (1987). Orofacial pain of psychogenic origin: current concepts and classification. *J Am Dent Assoc* 115: 565-71.
89. Bagheri SC, Bell RB, Khan HA (2012). *Current Therapy in Oral and Maxillofacial Surgery*. Elsevier Saunders, Missouri; 1114.
90. McFarland HR (1982). Chronic traumatic trigeminal neuralgia. *South Med J* 75: 814-6.
91. Salo LA, Raustia AM (1995). Type II and type III collagen in mandibular condylar cartilage of patients with temporomandibular joint pathology. *J Oral Maxillofac Surg* 53: 39-44; discussion 45.
92. de Bont LG, Stegenga B (1993). Pathology of temporomandibular joint internal derangement and osteoarthrosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 22: 71-4.
93. Bjornland T, Refsum SB (1994). Histopathologic changes of the temporomandibular joint disk in patients with chronic arthritic disease. A comparison with internal derangement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 77: 572-8.
94. Fries JF (1988). *Approach to the patient with musculoskeletal disease*. 19.Edition, Saunders, Philadelphia.
95. Hansson TL (1992). *Pathological aspect of arthrides and derangements*. 4. WB Saunders, Philadelphia;
96. Abubaker AO, Laskin DM (1995). Nonsurgical management of arthritis of the temporomandibular joint. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*: 51.
97. Calin A, Steinberg AD, Schumacher HR ea (1992). *Cecil textbook of Medicine The spondylarthropathies*. 19. Edition WB Saunders, Philadelphia: 1515-1554.

98. Dijkgraaf LC, de Bont LG, Boering G, Liem RS (1995). The structure, biochemistry, and metabolism of osteoarthritic cartilage: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 53: 1182-92.
99. Kleinman HZ, Ewbank RL (1969). Gout of the temporomandibular joint. Report of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 27: 281-2.
100. Mankin HJ, Brandt KD (1984). *Osteoarthritis, Diagnosis and Management; Biochemistry and metabolism of cartilage in osteoarthritis*. WB Saunders, Philadelphia: 68.
101. de Bont LG, Boering G, Liem RS, Eulerink F, Westesson PL (1986). Osteoarthritis and internal derangement of the temporomandibular joint: a light microscopic study. *J Oral Maxillofac Surg* 44: 634-43.
102. Katz WA (1988). *Diagnosis and Management of Rheumatic Diseases*. 2. JB Lippincott, Philadelphia.
103. Wenneberg B, Kononen M, Kallenberg A (1990). Radiographic changes in the temporomandibular joint of patients with rheumatoid arthritis, psoriatic, arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Craniomandib Disord* 4: 35-9.
104. Dieppe PA, Harkness JAL, Higgs ER (1989). *Textbook of Pain; Osteoarthritis* 2.Edition. Ed: Wall PA, Melzack R. Churchill Livingstone, Edinburgh.
105. Howell DS (1984). *Etiopathogenesis of osteoarthritis*. Ed: Moskowitz RW.
106. Mankin HJ, Brandt KD (1989). *Textbook of Rheumatology; Pathogenesis of osteoarthritis*. 3.Edition; WB Saunders, Philadelphia.
107. Westesson PL (1993). Reliability and validity of imaging diagnosis of temporomandibular joint disorder. *Adv Dent Res* 7: 137-51.
108. Mercuri LG (2008). Osteoarthritis, osteoarthrosis, and idiopathic condylar resorption. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 20: 169-83, v-vi.
109. Nitzan DW, Price A (2001). The use of arthrocentesis for the treatment of osteoarthritic temporomandibular joints. *Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery: Official Journal Of The American Association Of Oral And Maxillofacial Surgeons* 59: 1154-9; discussion 1160.
110. Neo H, Ishimaru JI, Kurita K, Goss AN (1997). The effect of hyaluronic acid on experimental temporomandibular joint osteoarthrosis in the sheep. *Journal Of*

Oral And Maxillofacial Surgery: Official Journal Of The American Association Of Oral And Maxillofacial Surgeons 55: 1114-9.

111. Holmlund A, Hellsing G, Wredmark T (1986). Arthroscopy of the temporomandibular joint. A clinical study. International Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery 15: 715-21.
112. ÖZBAY KK (2010). Lazer Uygulamasının Erken Osteoartrit Tedavisinde Etkinliği. Uzamanlık Tezi, Kırıkkale Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Kırıkkale.
113. Pritzker KP (1994). Animal models for osteoarthritis: processes, problems and prospects. Ann Rheum Dis 53: 406-20.
114. Mazieres B, Blanckaert A, Thiechart M (1987). Experimental post-contusive osteoarthritis of the knee: quantitative microscopic study of the patella and the femoral condyles. J Rheumatol 14 Spec No: 119-21.
115. Guzman RE, Evans MG, Bove S, Morenko B, Kilgore K (2003). Mono-iodoacetate-induced histologic changes in subchondral bone and articular cartilage of rat femorotibial joints: an animal model of osteoarthritis. Toxicol Pathol 31: 619-24.
116. Gonca D (2010). Yüksek Molekül Ağırlıklı Hyalüronik Asitin (HYLAN G-F 20) Temporomandibular Eklemlerde Deneysel Osteoartrit Üzerine Erken ve Geç Dönemdeki Etkisinin Radyolojik ve Histolojik Olarak Değerlendirilmesi. Doktora tezi, Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
117. Axelsson S, Holmlund A, Hjerpe A (1992). An experimental model of osteoarthrosis in the temporomandibular joint of the rabbit. Acta Odontol Scand 50: 273-80.
118. Bjornland T, Haanaes HR (1999). Discectomy of the temporomandibular joint: an experimental study in monkeys. J Craniomaxillofac Surg 27: 113-6.
119. Bendele A, McComb J, Gould T, McAbee T, Sennello G, Chlipala E, Guy M (1999). Animal models of arthritis: relevance to human disease. Toxicol Pathol 27: 134-42.
120. Berteretche MV, Foucart JM, Meunier A, Carpentier P (2001). Histologic changes associated with experimental partial anterior disc displacement in the rabbit temporomandibular joint. J Orofac Pain 15: 306-19.

121. Kobayashi K, Imaizumi R, Sumichika H, Tanaka H, Goda M, Fukunari A, Komatsu H (2003). Sodium iodoacetate-induced experimental osteoarthritis and associated pain model in rats. *J Vet Med Sci* 65: 1195-9.
122. Cledes G, Felizardo R, Foucart JM, Carpentier P (2006). Validation of a chemical osteoarthritis model in rabbit temporomandibular joint: a compliment to biomechanical models. *Int J Oral Maxillofac Surg* 35: 1026-33.
123. Fujisawa T, Kuboki T, Kasai T, Sonoyama W, Kojima S, Uehara J, Komori C, Yatani H, Hattori T, Takigawa M (2003). A repetitive, steady mouth opening induced an osteoarthritis-like lesion in the rabbit temporomandibular joint. *J Dent Res* 82: 731-5.
124. Kalbhen DA (1987). Chemical model of osteoarthritis--a pharmacological evaluation. *J Rheumatol* 14 Spec No: 130-1.
125. Janusz MJ, Hookfin EB, Heitmeyer SA, Woessner JF, Freemont AJ, Hoyland JA, Brown KK, Hsieh LC, Almstead NG, De B, Natchus MG, Pikul S, Taiwo YO (2001). Moderation of iodoacetate-induced experimental osteoarthritis in rats by matrix metalloproteinase inhibitors. *Osteoarthritis Cartilage* 9: 751-60.
126. Guingamp C, Gegout-Pottie P, Philippe L, Terlain B, Netter P, Gillet P (1997). Mono-iodoacetate-induced experimental osteoarthritis: a dose-response study of loss of mobility, morphology, and biochemistry. *Arthritis Rheum* 40: 1670-9.
127. Cournil C, Liagre B, Grosin L, Vol C, A A (2001). Overexpression and induction of heat shock protein (Hsp) 70 protects in vitro and in vivo from mono-iodoacetate (MIA)-induced chondrocytes death. *Arthritis Res* 3(Suppl 1): 41.
128. Dunham J, Hoedt-Schmidt S, Kalbhen DA (1993). Prolonged effect of iodoacetate on articular cartilage and its modification by an anti-rheumatic drug. *Int J Exp Pathol* 74: 283-9.
129. van der Kraan PM, Vitters EL, van de Putte LB, van den Berg WB (1989). Development of osteoarthritic lesions in mice by "metabolic" and "mechanical" alterations in the knee joints. *Am J Pathol* 135: 1001-14.
130. Combe R, Bramwell S, Field MJ (2004). The monosodium iodoacetate model of osteoarthritis: a model of chronic nociceptive pain in rats? *Neurosci Lett* 370: 236-40.

131. Snitzer E (1961). Optical maser action of Nd+3 in Ba crown glass. Phys Rev Letter 7: 444.
132. Miserendino LJ, Pick RM (1995). Lasers in Dentistry. Quintessence Publishing Co, Inc, Singapore.
133. Malik NA (2012). Textbook of Oral and Maxillofacial Surgery. 3. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) LTD., No. New Delhi, Panama City, London, Dhaka, Kathmandu; 1024.
134. Ekiz E (2010). Diz Osteoartriti Olan Hastalarda Lazer tedavisinin Etkinliği. Uzmanlık tezi, Ege Üniversitesi tıp Fakóltesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir.
135. Baxter D (2002). Electrotherapy: Evidence-Based Practice; Low-Intensity Laser Therapy. Ed: Kitchen S, Bazin S. Churchill Livingstone: 171-189.
136. Yılmaz ÖL (2005). Kronik Bel Ağrısında Düşük Yoğunluklu Lazer Tedavisinin Etkinliği. Uzmanlık tezi, Kırıkkale Üniversitesi sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kırıkkale.
137. Atasoy KT (2015). Farklı Enerji Yoğunluklarında Düşük Enerji Seviyeli Lazer (DESL) Biyostimölasyonun Kemik İyileşmesine Etkisinin Hayvan Modeli Üzerinde İncelenmesi. Doktora tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
138. Harrington P, Vickers J (2008). Class IV Therapy Lasers Maximize Primary Biostimulative Effects 8:7. Available from: <http://www.practicalpainmanagement.com/treatments/complementary/lasers/class-ivtherapy>. [Accessed 2008].
139. Bulow PM, Jensen H, Danneskiold-Samsøe B (1994). Low power Ga-Al-As laser treatment of painful osteoarthritis of the knee. A double-blind placebo-controlled study. Scand J Rehabil Med 26: 155-9.
140. Neiburger EJ (1995). The effect of low-power lasers on intraoral wound healing. N Y State Dent J 61: 40-3.
141. Walsh LJ (1997). The current status of low level laser therapy in dentistry. Part 2. Hard tissue applications. Aust Dent J 42: 302-6.
142. Walsh LJ (1997). The current status of low level laser therapy in dentistry. Part 1. Soft tissue applications. Aust Dent J 42: 247-54.

143. Branco K, Naeser MA (1999). Carpal tunnel syndrome: clinical outcome after low-level laser acupuncture, microamps transcutaneous electrical nerve stimulation, and other alternative therapies--an open protocol study. *J Altern Complement Med* 5: 5-26.
144. Karabulut İÇ (1999). Subakromiyal Sıkışma Sendromunun Tedavisinde Lazer ve Ultrason. Uzmanlık tezi, İstanbul 70. Yıl Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastahanesi, İstanbul.
145. Tuna N (2001). Elektroterapi. 2.Edition. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul: 45-49.
146. Gur A, Sarac AJ, Cevik R, Altindag O, Sarac S (2004). Efficacy of 904 nm gallium arsenide low level laser therapy in the management of chronic myofascial pain in the neck: a double-blind and randomize-controlled trial. *Lasers Surg Med* 35: 229-35.
147. Oliveira DAP, de Oliveira RF, Zangaro RA, Soares CP (2008). Evaluation of low-level laser therapy of osteoblastic cells. *Photomed Laser Surg* 26: 401-4.
148. Ayşegül A (2009). Miyofasial ağrı sendromunda lazer tedavisinin etkinliğinin araştırılması. Uzmanlık tezi, Marmara Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul.
149. Tuner JHL (2010). Medical Indications. *The New Laser Therapy Handbook*. Prima Books Co, Grangesberg: 527-565.
150. Meneguzzo DT, Lopes LA, Pallota R, Soares-Ferreira L, Lopes-Martins RA, Ribeiro MS (2013). Prevention and treatment of mice paw edema by near-infrared low-level laser therapy on lymph nodes. *Lasers Med Sci* 28: 973-80.
151. Kerimoglu G, Yulug E, Kerimoglu S, Citlak A (2013). Effects of leptin on fracture healing in rat tibia. *Eklem Hastalik Cerrahisi* 24: 102-7.
152. Guler N, Kurkcu M, Duygu G, Cam B (2011). Sodium iodoacetate induced osteoarthritis model in rabbit temporomandibular joint: CT and histological study (part I). *Int J Oral Maxillofac Surg* 40: 1289-95.
153. Wang XD, Zhang JN, Gan YH, Zhou YH (2015). Current understanding of pathogenesis and treatment of TMJ osteoarthritis. *J Dent Res* 94: 666-73.
154. Marguelles-Bonnet RE, Carpentier P, Yung JP, Defrennes D, Pharaboz C (1995). Clinical diagnosis compared with findings of magnetic resonance

- imaging in 242 patients with internal derangement of the TMJ. *J Orofac Pain* 9: 244-53.
155. Matsumoto R, Ioi H, Goto TK, Hara A, Nakata S, Nakasima A, Counts AL (2010). Relationship between the unilateral TMJ osteoarthritis/osteoarthrosis, mandibular asymmetry and the EMG activity of the masticatory muscles: a retrospective study. *J Oral Rehabil* 37: 85-92.
 156. Krisjane Z, Urtane I, Krumina G, Neimane L, Ragovska I (2012). The prevalence of TMJ osteoarthritis in asymptomatic patients with dentofacial deformities: a cone-beam CT study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 41: 690-5.
 157. Toller PA (1973). Osteoarthrosis of the mandibular condyle. *Br Dent J* 134: 223-31.
 158. Kamelchuk LS, Major PW (1995). Degenerative disease of the temporomandibular joint. *J Orofac Pain* 9: 168-80.
 159. Dimitroulis G (2005). The prevalence of osteoarthrosis in cases of advanced internal derangement of the temporomandibular joint: a clinical, surgical and histological study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 34: 345-9.
 160. Westesson PL, Rohlin M (1984). Internal derangement related to osteoarthrosis in temporomandibular joint autopsy specimens. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 57: 17-22.
 161. Westesson PL, Katzberg RW, Tallents RH, Sanchez-Woodworth RE, Svensson SA (1987). CT and MR of the temporomandibular joint: comparison with autopsy specimens. *AJR Am J Roentgenol* 148: 1165-71.
 162. de Leeuw R, Boering G, van der Kuijl B, Stegenga B (1996). Hard and soft tissue imaging of the temporomandibular joint 30 years after diagnosis of osteoarthrosis and internal derangement. *J Oral Maxillofac Surg* 54: 1270-80; discussion 1280-1.
 163. Wiberg B, Wanman A (1998). Signs of osteoarthrosis of the temporomandibular joints in young patients: a clinical and radiographic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 86: 158-64.
 164. Larheim TA, Katzberg RW, Westesson PL, Tallents RH, Moss ME (2001). MR evidence of temporomandibular joint fluid and condyle marrow alterations:

- occurrence in asymptomatic volunteers and symptomatic patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 30: 113-7.
165. Campos MI, Campos PS, Cangussu MC, Guimaraes RC, Line SR (2008). Analysis of magnetic resonance imaging characteristics and pain in temporomandibular joints with and without degenerative changes of the condyle. *Int J Oral Maxillofac Surg* 37: 529-34.
 166. Arnett GW, Milam SB, Gottesman L (1996). Progressive mandibular retrusion--idiopathic condylar resorption. Part I. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 110: 8-15.
 167. Arnett GW, Milam SB, Gottesman L (1996). Progressive mandibular retrusion--idiopathic condylar resorption. Part II. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 110: 117-27.
 168. Ishimaru J, Goss AN (1992). A model for osteoarthritis of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg* 50: 1191-5.
 169. Wang YL, Li XJ, Qin RF, Lei DL, Liu YP, Wu GY, Zhang YJ, Yan J, Wang DZ, Hu KJ (2008). Matrix metalloproteinase and its inhibitor in temporomandibular joint osteoarthrosis after indirect trauma in young goats. *Br J Oral Maxillofac Surg* 46: 192-7.
 170. Mejersjö C, Hollender L (1984). TMJ pain and dysfunction: relation between clinical and radiographic findings in the short and long-term. *Scand J Dent Res* 92: 241-8.
 171. Kurita H, Kojima Y, Nakatsuka A, Koike T, Kobayashi H, Kurashina K (2004). Relationship between temporomandibular joint (TMJ)-related pain and morphological changes of the TMJ condyle in patients with temporomandibular disorders. *Dentomaxillofac Radiol* 33: 329-33.
 172. Helenius LM, Hallikainen D, Helenius I, Meurman JH, Kononen M, Leirisalo-Repo M, Lindqvist C (2005). Clinical and radiographic findings of the temporomandibular joint in patients with various rheumatic diseases. A case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 99: 455-63.
 173. Nitzan DW, Dolwick MF, Martinez GA (1991). Temporomandibular joint arthrocentesis: a simplified treatment for severe, limited mouth opening. *J Oral Maxillofac Surg* 49: 1163-7; discussion 1168-70.

174. Güler N (2000). Kapalı kilitlenmeli temporomandibular eklem hastalarında artrosentezin ağız açıklığına ve eklem içi yapılara etkisi ve manyetik rezonans görüntüleme ile bir yıllık takibi. Doktora tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
175. Fife RS, Brandt KD, Braunstein EM, Katz BP, Shelbourne KD, Kalasinski LA, Ryan S (1991). Relationship between arthroscopic evidence of cartilage damage and radiographic evidence of joint space narrowing in early osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 34: 377-82.
176. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Moskowitz RW (1997). Design and conduct of clinical trials in osteoarthritis: preliminary recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. *J Rheumatol* 24: 792-4.
177. Barkin S, Weinberg S (2000). Internal derangements of the temporomandibular joint: the role of arthroscopic surgery and arthrocentesis. *J Can Dent Assoc* 66: 199-203.
178. Bertolami CN, Gay T, Clark GT, Rendell J, Shetty V, Liu C, Swann DA (1993). Use of sodium hyaluronate in treating temporomandibular joint disorders: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery: Official Journal Of The American Association Of Oral And Maxillofacial Surgeons* 51: 232-42.
179. Spivak JM, Grande DA, Ben-Yishay A, Menche DS, Pitman MI (1992). The effect of low-level Nd:YAG laser energy on adult articular cartilage in vitro. *Arthroscopy* 8: 36-43.
180. Tsai CL, Huang LL, Kao MC (1997). Effect of CO2 laser on healing of cultured meniscus. *Lasers Surg Med* 20: 172-8.
181. Reed SC, Jackson RW, Glossop N, Randle J (1994). An in vivo study of the effect of excimer laser irradiation on degenerate rabbit articular cartilage. *Arthroscopy* 10: 78-84.
182. Fischer R, Krebs R, Scharf HP (1993). Cell vitality in cartilage tissue culture following excimer laser radiation: an in vitro examination. *Lasers Surg Med* 13: 629-37.

183. Ali AM, Sharawy MM (1994). Histopathological changes in rabbit craniomandibular joint associated with experimentally induced anterior disk displacement (ADD). *J Oral Pathol Med* 23: 364-74.
184. Lang TC, Zimny ML, Vijayagopal P (1993). Experimental temporomandibular joint disc perforation in the rabbit: a gross morphologic, biochemical, and ultrastructural analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 51: 1115-28.
185. Luder HU (1993). Articular degeneration and remodeling in human temporomandibular joints with normal and abnormal disc position. *J Orofac Pain* 7: 391-402.
186. Dolwick MF (1996). Temporomandibular joint disc displacement: a re-evaluation of its significance. In: Stegenga B, De Bont LGM eds: *Management of Temporomandibular Joint Degenerative Diseases*. Birkhauser, Basel, Switzerland: 27.
187. Stegenga B (2001). Osteoarthritis of the temporomandibular joint organ and its relationship to disc displacement. *J Orofac Pain* 15: 193-205.
188. Pereira FJ, Jr., Lundh H, Westesson PL (1994). Morphologic changes in the temporomandibular joint in different age groups. An autopsy investigation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 78: 279-87.
189. van der Kraan PM, Vitters EL, van Beuningen HM, van den Berg WB (1992). Proteoglycan synthesis and osteophyte formation in 'metabolically' and 'mechanically' induced murine degenerative joint disease: an in-vivo autoradiographic study. *Int J Exp Pathol* 73: 335-50.
190. O'Byrne EM, Blancuzzi V, Wilson DE, Wong M, Jeng AY (1990). Elevated substance P and accelerated cartilage degradation in rabbit knees injected with interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Arthritis Rheum* 33: 1023-8.
191. Kikuchi T, Sakuta T, Yamaguchi T (1998). Intra-articular injection of collagenase induces experimental osteoarthritis in mature rabbits. *Osteoarthritis Cartilage* 6: 177-86.
192. Homandberg GA, Meyers R, Williams JM (1993). Intraarticular injection of fibronectin fragments causes severe depletion of cartilage proteoglycans in vivo. *J Rheumatol* 20: 1378-82.

193. Kalbhen DA, Blum U (1977). [Hypothesis and experimental confirmation of a new pharmacological model of osteoarthritis (author's transl)]. *Arzneimittelforschung* 27: 527-31.
194. Clarke KA, Heitmeyer SA, Smith AG, Taiwo YO (1997). Gait analysis in a rat model of osteoarthritis. *Physiol Behav* 62: 951-4.
195. Wang XD, Kou XX, He DQ, Zeng MM, Meng Z, Bi RY, Liu Y, Zhang JN, Gan YH, Zhou YH (2012). Progression of cartilage degradation, bone resorption and pain in rat temporomandibular joint osteoarthritis induced by injection of iodoacetate. *PLoS One* 7: e45036.
196. Duygu G, Guler N, Cam B, Kurkcu M (2011). The effects of high molecular weight hyaluronic acid (Hylan G-F 20) on experimentally induced temporomandibular joint osteoarthritis: part II. *Int J Oral Maxillofac Surg* 40: 1406-13.
197. Kamali F, Bayat M, Torkaman G, Ebrahimi E, Salavati M (2007). The therapeutic effect of low-level laser on repair of osteochondral defects in rabbit knee. *J Photochem Photobiol B* 88: 11-5.
198. Liu XW, Hu J, Man C, Zhang B, Ma YQ, Zhu SS (2011). Insulin-like growth factor-1 suspended in hyaluronan improves cartilage and subchondral cancellous bone repair in osteoarthritis of temporomandibular joint. *Int J Oral Maxillofac Surg* 40: 184-90.
199. de Vasconcellos LM, Barbara MA, Deco CP, Junqueira JC, do Prado RF, Anbinder AL, de Vasconcellos LG, Cairo CA, Carvalho YR (2014). Healing of normal and osteopenic bone with titanium implant and low-level laser therapy (GaAlAs): a histomorphometric study in rats. *Lasers In Medical Science* 29: 575-80.
200. Ozawa Y, Shimizu N, Kariya G, Abiko Y (1998). Low-energy laser irradiation stimulates bone nodule formation at early stages of cell culture in rat calvarial cells. *Bone* 22: 347-54.
201. Morrone G, Guzzardella GA, Torricelli P, Rocca M, Tigani D, Brodano GB, Fini M, Giardino R (2000). Osteochondral lesion repair of the knee in the rabbit after low-power diode Ga-Al-As laser biostimulation: an experimental study. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 28: 321-36.

202. Yilmaz S, Kuru B, Kuru L, Noyan U, Argun D, Kadir T (2002). Effect of gallium arsenide diode laser on human periodontal disease: a microbiological and clinical study. *Lasers Surg Med* 30: 60-6.
203. Khadra M, Lyngstadaas SP, Haanaes HR, Mustafa K (2005). Effect of laser therapy on attachment, proliferation and differentiation of human osteoblast-like cells cultured on titanium implant material. *Biomaterials* 26: 3503-9.
204. Ng GY, Fung DT, Leung MC, Guo X (2004). Ultrastructural comparison of medial collateral ligament repair after single or multiple applications of GaAlAs laser in rats. *Lasers Surg Med* 35: 317-23.
205. Park JJ, Kang KL (2012). Effect of 980-nm GaAlAs diode laser irradiation on healing of extraction sockets in streptozotocin-induced diabetic rats: a pilot study. *Lasers Med Sci* 27: 223-30.
206. Oliveira P, Sperandio E, Fernandes KR, Pastor FA, Nonaka KO, Renno AC (2011). Comparison of the effects of low-level laser therapy and low-intensity pulsed ultrasound on the process of bone repair in the rat tibia. *Rev Bras Fisioter* 15: 200-5.
207. Fangel R, Bossini PS, Renno AC, Granito RN, Wang CC, Nonaka KO, Driusso P, Parizotto NA, Oishi J (2014). Biomechanical properties: effects of low-level laser therapy and Biosilicate(R) on tibial bone defects in osteopenic rats. *J Appl Biomater Funct Mater* 12: 271-7.
208. Vescovi P, Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Fornaini C, Bonanini M, Rocca JP, Nammour S (2008). Nd:YAG laser biostimulation in the treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: clinical experience in 28 cases. *Photomed Laser Surg* 26: 37-46.
209. Hubler R, Blando E, Gaiao L, Kreisner PE, Post LK, Xavier CB, de Oliveira MG (2010). Effects of low-level laser therapy on bone formed after distraction osteogenesis. *Lasers Med Sci* 25: 213-9.
210. Jia YL, Guo ZY (2004). Effect of low-power He-Ne laser irradiation on rabbit articular chondrocytes in vitro. *Lasers Surg Med* 34: 323-8.
211. Bayat M, Ansari A, Hekmat H (2004). Effect of low-power helium-neon laser irradiation on 13-week immobilized articular cartilage of rabbits. *Indian J Exp Biol* 42: 866-70.

212. Moore P, Ridgway TD, Higbee RG, Howard EW, Lucroy MD (2005). Effect of wavelength on low-intensity laser irradiation-stimulated cell proliferation in vitro. *Lasers Surg Med* 36: 8-12.
213. Fikackova H, Dostalova T, Navratil L, Klaschka J (2007). Effectiveness of low-level laser therapy in temporomandibular joint disorders: a placebo-controlled study. *Photomed Laser Surg* 25: 297-303.
214. Muir CB, Goss AN (1990). The radiologic morphology of asymptomatic temporomandibular joints. *Oral Surgery, Oral Medicine, And Oral Pathology* 70: 349-54.
215. Alves AC, Vieira R, Leal-Junior E, dos Santos S, Ligeiro AP, Albertini R, Junior J, de Carvalho P (2013). Effect of low-level laser therapy on the expression of inflammatory mediators and on neutrophils and macrophages in acute joint inflammation. *Arthritis Research & Therapy* 15: R116.
216. Leal de Godoy CH, Motta LJ, Santos Fernandes KP, Mesquita-Ferrari RA, Deana AM, Bussadori SK (2015). Effect of low-level laser therapy on adolescents with temporomandibular disorder: a blind randomized controlled pilot study. *J Oral Maxillofac Surg* 73: 622-9.
217. Dostalova T, Hlinakova P, Kasparova M, Rehacek A, Vavrickova L, Navratil L (2012). Effectiveness of physiotherapy and GaAlAs laser in the management of temporomandibular joint disorders. *Photomed Laser Surg* 30: 275-80.
218. Firat ET, Dag A, Gunay A, Kaya B, Karadede MI, Ersoz Kanay B, Ketani A, Evliyaoglu O, Uysal E (2014). The effect of low-level laser therapy on the healing of hard palate mucosa and the oxidative stress status of rats. *J Oral Pathol Med* 43: 103-10.
219. Madani AS, Ahrari F, Nasiri F, Abtahi M, Tuner J (2014). Low-level laser therapy for management of TMJ osteoarthritis. *Cranio* 32: 38-44.

10. ETİK KURUL ONAYI

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



KARADENİZ
TECHNICAL UNIVERSITY
ANIMAL CARE AND ETHICS
COMMITTEE

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

Çalışmanın Adı : "Gallium-Aluminium-Arsenide (GaAlAs) Diode Lazerin Temporomandibular Eklemlerde Oluşturulan Deneysel Osteoartrit Üzerine Erken Dönemdeki Biyostimülasyon Etkisinin Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi"

Çalışmacılar : Y.Doç.Dr.Celal ÇANDIRLI, Arş.Gör.Sadi MİLMİŞ,
Y.Doç.Dr.Gökçen KERİMOĞLU

Anabilim Dalı : Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi

Etik Kurul Dosya No 2014/ 17	Etik Kurul Toplantı Tarihi 22.04.2014	Etik Kurul Toplantı No 2014/08	Etik Kurul Karar No 2
------------------------------------	---	--------------------------------------	-----------------------------

Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu, Tıp Fakültesi Dekanlığı Toplantı Salonu'nda Prof.Dr.Yavuz ÖZORAN'ın başkanlığında toplanıp; "Gallium-Aluminium-Arsenide (GaAlAs) Diode Lazerin Temporomandibular Eklemlerde Oluşturulan Deneysel Osteoartrit Üzerine Erken Dönemdeki Biyostimülasyon Etkisinin Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi" başlığını taşıyan tez çalışmasının, Karadeniz Teknik Üniversitesi'nde yürütülmesinin mümkün olduğuna; çalışmacıların bu çalışmayı yürütülebilecek kalifikasyonda olduklarına; araştırmanın dosyada belirtilen haliyle tıbbi etik açıdan uygun olduğuna; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir. (22.04.2014)

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

11. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı : Sadi MEMİŞ

Doğum tarihi ve yeri :14.11.1985 / İZMİT

Telefon : 0(462) 377 47 29

E-posta : sadimemis@windowslive.com / sadimemis@gmail.com

Yazışma Adresi: KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD.

Trabzon/Türkiye

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
--------	--------------------------	----------------

Lisans/Yüksek Lisans	Ankara Üniversitesi Diş Hek. Fak.	2010
----------------------	-----------------------------------	------

Lise	Körfez Oruç Reis Anadolu Lisesi	2003
------	---------------------------------	------

AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre
--------	-------	------

Araştırma Görevlisi	KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi/Trabzon	2011-2016
---------------------	-------------------------------------	-----------

YABANCI DİL

İngilizce: ÜDS-2010 Güz : **83.750**

UZMANLIK ALANI

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, Oral Cerrahi, İmplantoloji, Temporomandibular Eklem Hastalıkları Tanı ve Tedavisi.

ÖDÜLLER

YAYINLAR

SCI EXPANDED KAPSAMINDAKİ DERGİLERDE YAYINLANAN MAKALELER

1. Candirli C, Taskesen F, Altintas NY, **Memis S** (2014). Novel retromandibular subparotideomasseteric fascial approach for placement of a temporomandibular joint prosthesis. J Oral Maxillofac Surg. Jul;72(7):1266.e1-5. doi: 10.1016/j.joms.2014.03.016. Epub 2014 Mar 30.
2. Candirli C, Korkmaz Y.T, Celikoglu M, Altintas S, Coskun U, **Memis S**. Dentists' Knowledge of Occlusal Splint Therapy for Bruxism and Temporomandibular Joint. Nigerian Journal of Clinical Practice 2016 Article in press.

SCI EXPANDED KAPSAMI DIŞINDAKİ DERGİLERDE YAYINLANAN MAKALELER

ULUSAL BİLİMSEL DERGİLERDE YAYINLANAN MAKALELER

1. Üngör C, **Memiş S**, Günhan Ö (2014). Gingival metastasis from the squamous cell carcinoma of the lung: A case report and review of the literature. The Journal of Dental Faculty of Atatürk University; 8:30.

ULUSLARARASI VE ULUSAL BİLİMSEL TOPLANTILARDA SUNULAN VE BİLDİRİ KİTABINDA BASILAN BİLDİRİLER

1. Altıntaş Yılmaz N, Gümrükçü Z, **Memiş S**, Çoşkun Ü, Cezairli B, Atasoy Turgut K, Şenel Çizmeci Ş (2012). Pseudoarthrosis: A Rare Case Report. 6. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi, 30 Mayıs – 3 Haziran 2012, Antalya, Türkiye.

2. Cezairli B, Altıntaş NY, Atasoy KT, Tosun E, Dayısoylu EH, Gümrükçü Z, Coşkun Ü, **Memiş S** (2012). The Effect of Low Level Laser Treatment on Neurosensory Recovery. 6. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi, 30 Mayıs – 3 Haziran 2012, Antalya, Türkiye.
3. Altıntaş NY, Gümrükçü Z, **Memiş S**, Coşkun Ü, Cezairli B, Atasoy KT, Şenel FÇ (2012). Pseudoarthrosis: A Rare Case Report. 6. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi, 30 Mayıs – 3 Haziran 2012, Antalya, Türkiye.
4. **Memiş S**, Üngör C (2013). Squamous Cell Carcinoma of the Alveolar Ridge From the Metastasis of the Primary Lung Carcinoma: A Rare Case Report. 20. Uluslararası Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği Kongresi, 19-23 Mayıs 2013, Antalya, Türkiye.
5. Altıntaş NY, Atasoy KT, **Memiş S**, Çandırılı C, Günhan Ö (2013). Buccal Bifurcation Cyst: Report of a Rare Case. 7. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi, 29 Mayıs – 2 Haziran 2013, Antalya, Türkiye.
6. Üngör C, Taşkesen F, Cezairli B, Gümrükçü Z, Coşkun Ü, **Memiş S** (2013). Endoscopic Removal of a Huge Sialolith: Report of a Case, 7. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi, 29 Mayıs – 2 Haziran 2013, Antalya, Türkiye.
7. Dayısoylu EH, Üngör C, Atasoy KT, **Memiş S** (2013). Alveolar Split Osteotomy for the Treatment of the Severe Narrow Ridges: A Report of 16 Cases. 7. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi, 29 Mayıs – 2 Haziran 2013, Antalya, Türkiye.
8. Yılmaz O, Korkmaz YT, Altıntaş NY, **Memiş S**, Cezairli B (2014). An Unusual Case of Maxillary and Mandibular Giant Cell Granuloma. 19. Congress of the Balkan Stomatological Society (Bass), 24-27 April 2014, Belgrade, Serbia.

9. Korkmaz YT, Cezairli B, **Memiş S**, Zor Fatma Z, Yılmaz O (2014). Implant Placement With Space Maintaining Sinus Lift in Atrophic Maxilla: A New Technique Using Miniplate Screws. 21. Uluslararası Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği Kongresi, 18-22 Mayıs 2014, Bodrum, Türkiye.
10. **Memiş S**, Atasoy KT, Altıntaş NY, Çandırlı C (2014). Outcomes of Functional TMJ Surgery with Conscious Sedation:A Case Series. Oral Presentation, 8. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Derneği Kongresi, 28 Mayıs-1 Haziran 2014, Antalya, Türkiye.
11. **Memiş S**, Çandırlı C, Altıntaş NY, Taşkesen F, Coşkun Ü (2015). Surgical Treatment of TMJ Internal Derangement: Which Procedure?. Oral Presentation, 9. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Derneği Kongresi 27-31 Mayıs 2015, Antalya, Türkiye.
12. Çandırlı C, Altıntaş NY, **Memiş S**, Coşkun Ü, Mollamehmetoğlu B (2015). Clear Cell Odontogenic Carcinoma of the Mandible: Report of a case. 9. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Derneği Kongresi 27-31 Mayıs 2015, Antalya, Türkiye.

