



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**DİŞ ÇEKİMİ SONRASI OLUŞAN
BİFOSFONATLA İLİŞKİLİ ÇENELERİN
OSTEONEKROZUNDA FOTODİNAMİK
TERAPİNİN VE BİYOSTİMULASYONUN
TEDAVİ ETKİNLİKLERİNİN HAYVAN
MODELİ ÜZERİNDE KARŞILAŞTIRILMASI**

JAVİD İKHTİYAROV

UZMANLIK TEZİ

Doç Dr. Yavuz Tolga KORKMAZ

TRABZON-2021



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**DİŞ ÇEKİMİ SONRASI OLUŞAN
BİFOSFONATLA İLİŞKİLİ ÇENELERİN
OSTEONEKROZUNDA FOTODİNAMİK
TERAPİNİN VE BİYOSTİMULASYONUN
TEDAVİ ETKİNLİKLERİNİN HAYVAN
MODELİ ÜZERİNDE KARŞILAŞTIRILMASI**

JAVİD İKHTİYAROV
ORCID: 0000-0001-6347-2222

UZMANLIK TEZİ

Doç Dr. Yavuz Tolga KORKMAZ
ORCID: 0000-0002-3242-3724

TRABZON-2021



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK SAYFASI	
ONAY	
BEYAN	
İthaf	
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ	xi
KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yara	3
2.1.1. Yara İyileşmesi	3
2.1.1.1. Hemostaz ve Enflamasyon	3
2.1.1.2. Proliferasyon	4
2.1.1.3. Maturasyon	5
2.1.1.4. Primer İyileşme	5
2.1.1.5. Sekonder İyileşme	5
2.1.1.6. Tersiyer İyileşme	6
2.1.2. Kemik	6
2.1.2.1. Kemik Hücreleri	6
2.1.2.1.1. Osteoprogenitör Hücreler (Osteojenik Prekürsör Hücreler)	6
2.1.2.1.2. Osteoblastlar	7
2.1.2.1.3. Osteositler	7
2.1.2.1.4. Osteoklastlar	7
2.1.3. Kemik Matriksi	8
2.1.3.1. Kemiğin İnorganik Matriksi	8
2.1.3.2. Kemiğin Organik Matriksi	8

2.1.4. Kemikte Gelişim ve Büyüme	8
2.1.4.1. İntramembranöz Kemikleşme	9
2.1.4.2. Endokondral Kemikleşme	9
2.1.5. Kemik Dokusu Çeşitleri	9
2.1.6. Kemiğin Metabolik Rolü	10
2.1.7. Kemik Remodeling ve İyileşmesi	10
2.2. Bifosfonatlar	11
2.2.1. Bifosfonatların Kimyasal Yapısı	11
2.2.2. Bifosfonatların Etkileri	12
2.2.2.1. Antirezorptif Etki	12
2.2.2.2. Tümörösidal Etki	12
2.2.2.3. Antianjiojenik Etki	13
2.2.3. Bifosfonat İlaçların Sınıflandırılması	13
2.2.3.1. Nitrojen İçermeyen Bifosfonatlar	13
2.2.3.2. Nitrojen İçeren Bifosfonatlar	14
2.2.3.2.1. Alendronat	14
2.2.3.2.2. Pamidronat	14
2.2.3.2.3. İbandronat	15
2.2.3.2.4. Risedronat	15
2.2.3.2.5. Zoledronat	15
2.2.4. Bifosfonatların Endikasyonları	17
2.2.5. Bifosfonatların Yan Etkileri	17
2.2.5.1 Akut Sistemik Enflamatuvar Reaksiyonlar	17
2.2.5.2. Gastrointestinal Yan Etkiler	18
2.2.5.3. Renal Toksikite	18
2.2.5.4. Oküler Yan Etkiler	18
2.2.5.5. Hipokalsemi ve Sekonder Hiperparatiroidizm	18
2.2.5.6. Kemik, Kas ve Eklem Ağrıları	19
2.2.5.7. Atrial Fibrilasyon	19
2.2.5.8. Atipik Femur Kırıkları	19
2.2.5.9. Diğer Yan Etkiler	19
2.2.6. BRONJ' un (Bifosfonat İlişkili Çene Kemiği Nekrozu) Literatürde Güncel Tanımlaması -MRONJ (Medikasyon İlişkili Çene Kemiği Nekrozu)	20

2.2.7. BRONJ Patofizyolojisi ve Oluşum Mekanizması Üzerine Öne Sürülen Güncel Hipotezler	21
2.2.7.1. Çene Kemiklerinde Duyarlılık	21
2.2.7.2. Enflamasyon / Enfeksiyon	22
2.2.7.3. Anti-Osteoklast Aktivite	22
2.2.7.4. Anti-Anjiyogenezis Aktivasyonu	23
2.2.7.5. Yumuşak Doku Toksisitesi	23
2.2.7.6. Doğuştan veya Kazanılmış İmmun Yetmezlik	23
2.2.8. BRONJ Oluşumuna Zemin Hazırlayıcı Faktörler	24
2.2.9. BRONJ Bulguları	24
2.2.9.1. BRONJ' un Klinik Bulguları	24
2.2.9.2. BRONJ' un Radyografik Bulguları	24
2.2.10. BRONJ Ayırıcı Tanısı	25
2.2.11. C-Terminal Çapraz Bağlı Telopektit (C-Terminal Cross Linking Telopektide – CTX = Tip 1 Kollajen Karboksi terminal Çapraz Bağlı Telopektid)	25
2.2.12. BRONJ Evreleri ve Tedavi Yaklaşımları	26
2.3. Lazer	28
2.3.1. Lazer Fiziği	28
2.3.1.1. Kolimasyon	29
2.3.1.2. Monokromatisite	29
2.3.1.3. Enerji Taşıyıcılık	29
2.3.1.4. Koherens	29
2.3.2. Lazer Doku Etkileşimleri	29
2.3.3. Lazer Sistemlerinin Sınıflandırılması	30
2.3.3.1. Güçlerine Göre Lazer Tipleri	30
2.3.3.2. Elde Edildikleri Aktif Maddeye Göre Lazer Tipleri	31
2.3.3.3. Lazer Işınının Dalga Boyuna Göre Lazer Tipleri	31
2.3.4. Oral ve MaksilloFasiyal Cerrahide Kullanılan Lazerler	32
2.3.4.1. Argon Lazer	32
2.3.4.2. CO ₂ Lazer	32
2.3.4.3. Diyod Lazer	32
2.3.4.4. Nd: Yag Lazer(Neodymium-Doped: Yttrium - Aliminumgarnet)	32
2.3.4.5. Erbium Türü Lazerler	33

2.3.5. Düşük Enerji Seviyeli Lazer Uygulaması ve Dozaj	33
2.3.6. Düşük Enerji Seviyeli Lazer (DESL) Biyostimülasyonu ve Etki Mekanizması	34
2.3.7. DESL Biyostimülasyonunun Klinik Uygulamaları	34
2.3.8. Düşük Enerji Seviyeli Lazer Biyostimülasyonun Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi	35
2.4. Fotodinamik Terapi	36
2.4.1. FDT’ nin Etki Mekanizması	37
2.4.2. FDT’ de Kullanılan Fotosensitizerler	38
2.4.3. FDT’ de Işık Kaynağı	40
2.4.4. FDT’ nin Avantajları	41
2.4.5. FDT’ nin Limitasyonları	41
2.4.6. FDT’ nin Yan Etkiler	42
3. GEREÇ ve YÖNTEM	43
3.1. Deney Hayvanları	43
3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması	43
3.3. Deneye Hazırlık	44
3.4. Deney Aşaması	45
3.5. Histopatolojik İnceleme	47
3.5.1. Histolojik Doku Takibi	47
3.5.2. Kantitatif Analiz	47
3.5.3. Semi-Kantitatif Analiz	48
3.6. İstatistiksel Analiz	50
4. BULGULAR	51
4.1. Histopatolojik Analiz	51
4.2. Kantitatif Analiz	54
4.3. Semi-Kantitatif Analiz	56
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇLAR	72
7. KAYNAKLAR	74
ETİK KURUL ONAYI	95
ÖZGEÇMİŞ	96

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa
Tablo 1. Piyasada Bulunan Bifosfonat İçeren İlaçlar	14
Tablo 2. Bifosfonatların Tedavi Endikasyonları Dozu ve Kullanım Şekli	16
Tablo 3. Çenelerin İlaça Bağlı Osteonekrozu (MRONJ) ile İlişkili İlaçların Listesi	21
Tablo 4. CTX Değerlerine Göre BRONJ Gelişim Risk Sınıflaması	26
Tablo 5. Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği (AAOMS) 2009 yılı görüş bildirgesine göre BRONJ evreleri ve tedavi yaklaşımları	27
Tablo 6. Deney Grupları	44
Tablo 7. Ervolino ve arkadaşlarının modifiye edilmiş Histopatolojik Doku Hasar Skorlaması (HDHS).	49
Tablo 8. Semento-enamel birleşim noktası ile kemik kreti arası mesafe (aritmetik ortalama±standart sapma).	54
Tablo 9. Semi-kantitatif analiz(aritmetik ortalama±standart sapma).	55
Tablo 10. Histopatolojik Doku Hasarı skorlaması sonucu (median (%25-%75) interquartilerange).	58

RESİMLER DİZİNİ

Resim No		Sayfa
Resim 1.	Ratların genel anesteziye alınması için yapılan intraperitoneal enjeksiyon	44
Resim2.	Sağ 1.molar diş çekim soketi	45
Resim3.	Çekim soketine metilen mavisi ve DESL uygulaması	46
Resim4.	Semento-enamel bağlantı kalınlığının (Cemento –enamel junction- Bone cret ,CEJ-BC), Olympus BX51 ışık mikroskobuna bağlı Olympus DP71 dijital kamerası ve Olympus DP71 programının arbitrary probu kullanılarak ölçülmesinin temsili ışık mikroskopik resmi.	48
Resim5.	Kontrol grubuna ait çene kemiği kesitlerinin temsili ışık mikroskopik resmi	51
Resim6.	Zoledronik asit grubuna ait çene kemiği kesitlerinin temsili ışık mikroskopik resmi.	52
Resim7.	Zoledronik asit (ZOL)+Düşük Enerji Seviyeli Lazer (DESL) uygulama grubuna ait çene kemiği kesitlerinin temsili ışık mikroskopik resmi	53
Resim8.	Zoledronik asit (ZOL)+Fotodinamik terapi (FDT) uygulama grubuna ait çene kemiği kesitlerinin temsili ışık mikroskopik resmi	56

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

BRONJ	Bisfosfonata Bağlı Çene kemiği Osteonekrozu
AAOMS	Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği
DESL	Düşük Enerji Seviyeli Lazer
ZOL	Zoledronik asit
FDT	Fotodinamik Terapi
ECM	Ekstraselüler Matriks
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
P	Fosfor
C	Karbon
FDA	Food and Drug Administration
IV	İntravenöz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CTX	Karboksi-terminal telopeptid
HBO	Hiperbarik Oksijen
ALA	Aminolevulinik Asit
ROS	Reaktif oksijen türleri
RNS	reaktif nitrojen türleri
ALP	Alkalen Fosfataz
HDHS	Histopatolojik Doku Hasarı Skorlaması

Simgeler

α	Alfa
%	Yüzde
ml	Mililitre
mg	Miligram

Formüller

CO₂	Karbondioksit
-----------------------	---------------

ÖZET

Diş Çekimi Sonrası Oluşan Bifosfonatla İlişkili Çenelerin Osteonekrozunda Fotodinamik Terapinin ve Biyostimulasyonun Tedavi Etkinliklerinin Hayvan Modeli Üzerinde Karşılaştırılması

Bifosfonatlar osteoklastların neden olduğu kemik rezorbsiyonunun arttığı iskeletsel hastalıkların tedavisinde uygulanan primer ilaçlardır. Bifosfonatların uzun süreli kullanımı sonucu gelişen çene kemiğinin osteonekrozu (BRONJ) ciddi bir komplikasyondur. Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği (AAOMS), 2009 yılında yayınladıkları makalede, daha önce baş-boyun bölgesinden radyoterapi almamış, bisfosfonat kullanmış ya da kullanmakta olan hastaların çenelerinde 8 haftadan uzun süre mukozadan açığa çıkan kemik görüntüsünü ‘bisfosfonata bağlı çene kemiği osteonekrozu (BRONJ)’ olarak tanımlamıştır.

Günümüzde BRONJ gelişen hastalarda birçok tedavi yöntemi kullanılmaktadır. Bunlar arasında; medikal tedavi, medikal/cerrahi tedavi ve medikal/cerrahi tedaviye ek olarak çeşitli destekleyici tedaviler bulunmaktadır. Destekleyici tedaviler arasında ise ozon tedavisi, hiperbarik oksijen tedavisi, trombosit konsantreleri, teriparatit tedavisi, DESL uygulamaları ve FDT tedavisi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı; BRONJ modeli oluşturulan ratlarda diş çekimi sonrası düşük enerji seviyeli lazer (DESL) ve fotodinamik terapinin (FDT) kemik iyileşmesi ve yara iyileşmesi üzerine etkilerinin histolojik ve histopatolojik olarak incelenmesidir.

Çalışmamızda toplam 32 rat kullanıldı. Ratlar her grupta 8 adet olmak üzere rastgele 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki ratlara 7 hafta boyunca haftada 2 defa olmak üzere %0.09' lik 0,45 ml steril salin intraperitonel olarak enjekte edildi. Diğer gruplara ise zoledronik asit intraperitonel olarak haftada 2 kez 7 hafta boyunca enjekte edildi. Bütün gruplarda ilk enjeksiyondan 3 hafta sonra diş çekimi yapıldı. Zoledronik asit grubuna herhangi bir tedavi uygulanmadı. Zoledronik asit+DESL grubundaki ratlara 0, 2, 4, 6, 8,10 ve 12. günlerde DESL biyostimulasyonu yapıldı. Zoledronik asit+FDT grubunda sokete metilen mavisi uygulanıp DESL ile aktivasyon yapıldı. Diş çekiminden 28 gün sonra tüm hayvanlar sakrifiye edildi.

Kontrol grubu ile zoledronik asit gruplarında polimorfonükleer lökosit (PMNL) infiltrasyonu gözlemlenen alanların birbirine benzer olduğu saptanmıştır. Bunun aksine kontrol ve zoledronik asit gruplarına kıyasla zoledronik asit+DESL ve zoledronik asit+FDT gruplarında PMNL infiltratif alanların azalmış olduğu gözlenmiştir. Bununla

beraber zoledronik asit+FDT grubunda zoledronik asit grubuna kıyasla infiltratif alanların anlamlı derecede daha az olduğu gözlenmiştir. Ancak zoledronik asit+DESL ve zoledronik asit+FDT grupları arasında infiltratif alanlar açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Çene kemiğine ait kesitler de gingivanın lamina propria tabakasındaki ödematöz alanlar ışık mikroskobu altında incelendiğinde kontrol ve zoledronik asit gruplarının benzer olduğu saptanmıştır. Bunun aksine, kontrol ve zoledronik asit gruplarına kıyasla zoledronik asit+DESL ve zoledronik asit+FDT gruplarında ödematöz alanların anlamlı olarak azalmış olduğu gözlenmiştir. Bununla beraber gingivanın lamina propria tabakasındaki ödematöz alanlar bakımından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Zoledronik asit grubu çene kemiği kesitlerinde, çok katlı yassı epitel hücrelerindeki kayıplara bağlı olarak gözlemlenen ülseratif lezyonlarda artış ve epitel tabakası kalınlığında kontrol grubuna kıyasla azalma saptanmıştır. Bunun aksine zoledronik asit+DESL ve zoledronik asit+FDT gruplarında gingivanın epitel kalınlığının zoledronik asit grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğunu saptanmıştır. Ayrıca zoledronik asit gruplarında çok katlı yassı epiteldeki hücre kayıpları zoledronik asit+DESL ve zoledronik asit+FDT grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazla olduğunu gözlemledik.

Zoledronik asit grubu çene kemiği kesitlerinde nekrotik kemik miktarının kontrol grubuna kıyasla artmış olduğu saptanmıştır. Bunun aksine zoledronik asit grubuna kıyasla, zoledronik asit+DESL ve zoledronik asit+FDT grubunda nekrotik kemik kaybının azalmış olduğu saptanmıştır.

Çalışma sonuçları değerlendirildiğinde, BRONJ modeli oluşturulan ratlarda FDT'nin inflamasyon, ödematoz alanlar, epitel kaybı ve nekrotik kemik skorlarının yer aldığı histopatolojik doku hasarı skorlamasında gösterdiği anlamlı sonuçlardan dolayı etkili bir yardımcı tedavi olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Bifosfonat ile ilişkili Çenelerin Osteonekrozu, Fotodinamik Terapi, Düşük Enerji Seviyeli Lazer

ABSTRACT

Comparison of the Treatment Efficacy of Photodynamic Therapy and Biostimulation on an Animal Model in Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws After Tooth Extraction

Bisphosphonates are primary drugs used in the treatment of skeletal diseases in which bone resorption caused by osteoclasts is increased. Osteonecrosis of the jaw bone (BRONJ), which develops as a result of long-term use of bisphosphonates, is a serious complication. In the article published by the American Society of Oral and Maxillofacial Surgery (AAOMS) in 2009, bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (BRONJ) was defined as the appearance of bone exposed from the mucosa for more than 8 weeks in the jaws of patients who had not previously received radio therapy from the head and neck region, used or were using bisphosphonates.

Today, many treatment methods are used in patients who BRONJ. Among them; There are various supportive treatments in addition to medical treatment, medical/surgical treatment and medical / surgical treatment. Supportive treatments include; Methods such as ozone therapy, hyperbaric oxygen therapy, platelet concentrates, teriparatide therapy, DESL applications and PDT therapy are used. The aim of this study; Histological and histopathological examination of the effects of DESL and PDT on bone healing, necrotic bone tissues and wound healing after tooth extraction in rats with a BRONJ model.

32 wistar albino female rats were randomly divided into 4 groups, 8 in each group. Therats in the control group were injected intraperitoneally with 0.45 ml of 0.09% sterile saline twice a week for 7 weeks. In the other groups, zoledronic acid was injected intraperitoneally twice a week for 7 weeks. Tooth extraction was performed 3 weeks after the first injection in all groups. No treatment was applied to the zoledronic acid group. DESL biostimulation was applied to rats in the Zoledronic acid+DESL group on days 0, 2, 4, 6, 8, 10 and 12. In the Zoledronic acid+PDTgroup, methylene blue was applied to the socket and activated with DESL. All animals were sacrificed 28 days after tooth extraction.

The areas with polymorphonuclear leukocyte (PMNL) infiltration were found to be similar to each other in the control group and zoledronic acid groups. On the contrary, PMNL infiltrative areas were observed to be decreased in the zoledronic acid+DESL and zoledronic acid+PDTgroups compared to the control and zoledronic acid groups. However, it was observed that infiltrative areas were significantly less in the zoledronic

acid + PDT group compared to the zoledronic acid group. However, there was no significant difference between the zoledronic acid+DESL and zoledronic acid+PDT groups in terms of infiltrative areas. When the edematous areas in the lamina propria layer of the gingiva were examined under the light microscope in the sections of the jaw bone, it was determined that the control and zoledronic acid groups were similar. In contrast, edematous areas were observed to be significantly reduced in the zoledronic acid+DESL and zoledronic acid+PDT groups compared to the control and zoledronic acid groups. However, there was no statistically significant difference between the treatment groups in terms of edematous areas in the lamina propria layer of the gingiva.

In the jaw bone sections of the zoledronic acid group, an increase in ulcerative lesions observed due to the loss of stratified squamous epithelial cells and a decrease in epithelial layer thickness compared to the control group were detected. On the contrary, it was determined that the epithelial thickness of the gingiva was significantly higher in the zoledronic acid+DESL and zoledronic acid +PDT groups compared to the zoledronic acid group. In addition, we observed that cell losses in the stratified squamous epithelium were significantly higher in the zoledronic acid groups compared to the zoledronic acid+DESL and zoledronic acid+PDT groups.

It was determined that the amount of necrotic bone in the jaw bone sections of the zoledronic acid group was increased compared to the control group. On the contrary, necrotic bone loss was found to be decreased in the zoledronic acid+DESL and zoledronic acid+PDT groups compared to the zoledronic acid group.

When the results of the study were evaluated, it was concluded that PDT is an effective adjunctive therapy in rats with a BRONJ model, due to its significant results in Histopathological Tissue Damage Scoring, which includes inflammation, edematous areas, epithelial loss and necrotic bone scores.

Keywords: Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw, Photodynamic Therapy, Low Level Laser Therapy



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bifosfonatlar, kemik matriksinde bol miktarda bulunan ve kemik metabolizmasının doğal düzenleyicileri olan pirofosfatların analogları olup, osteoklastların neden olduğu kemik rezorbsiyonunun arttığı iskeletsel hastalıkların tedavisinde uygulanan primer ilaçlardır. Bifosfonatlar Paget hastalığında, solid tümörlerin kemik metastazlarında, osteogenezis imperfektada, multiple myelomda, hiperkalsemi ve çeşitli osteoporoz tiplerinde kullanılırlar.

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 2009 yılında yayınladıkları makalede, daha önce baş-boyun bölgesinden radyoterapi almamış, bisfosfonat kullanmış ya da kullanmakta olan hastaların çenelerinde 8 haftadan uzun süre mukozadan açığa çıkan kemik görüntüsünü ‘bisfosfonata bağlı çene kemiği osteonekrozu (BRONJ) olarak tanımlamıştır. 2014 yılından itibaren ilaç kullanımına bağlı çenelerde görülen osteonekroz (MRONJ) adıyla kapsamı genişletilmiştir.

Genel olarak BRONJ tedavisi için iki tip tedavi yaklaşımı mevcuttur. Bunlardan ilki konservatif yaklaşım iken, diğeri ise ciddi olgularda nekrotik ve ekspozе kemiğın çıkarılmasından sonra mikrobiyal kontaminasyonu engellemek için sıkıca dokunun kapatılması olan daha agresif bir radikal yaklaşımı içerir. Tedavi protokolünde bu iki temel yaklaşımın yanı sıra destekleyici non-invaziv tedavi amacıyla, ozon tedavisi, hiperbarik oksijen, büyüme faktörü ile kemiğın stimüle edilmesi, doku mühendisliğı uygulamaları, DESL ve FDT uygulanmaktadır.¹⁰³

Biyostimülasyon, canlı organizmaların kendi kendini onarma ve iyileştirme yeteneklerinin uyarılması ve canlandırılmasıdır. DESL biyostimülasyon doku onarımını artırmak, iltihabı azaltmak ve analjeziyi indüklemek için kullanılan bir lazer tedavi yöntemidir.¹²⁹ DESL tedavisi; mikrodolaşımı artırarak, gen ekspresyonu artırarak, kollajen doku artışını sağlayarak, hücre aktivasyonu sonrası ATP ve ALT üretimini ve kalsiyum salgılanmasıyla kemik iyileşmesini stimüle ederek etki gösterir.

Fotodinamik Terapi, fotosensitizer bir madde varlığında, uygun dalga boyunda ve dozunda bir ışık uygulamasıyla reaktif oksijen türleri oluşturarak hedef hücreleri ortadan kaldıran bir tedavi yöntemidir. Fotosensitizer, hedef hücrelerle etkileşime girerek hücreleri ışığa duyarlı hale getiren birmaddedir. Fotodinamik terapi uygulamaları; minimal invaziv, sonuçları öngörülebilir ve klinik uygulaması kolay olan bir tedavi şeklidir. Son yıllarda,

literatürde FDT'nin yara iyileşmesi üzerine olan olumlu etkileri ve antimikrobiyal etkileri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Literatürde BRONJ tedavisinde DESL biyostimulasyonu ve FDT kullanımıyla ilgili hem klinik hem de in vitro çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte DESL biyostimulasyonu ile FDT'nin karşılaştırıldığı ve histolojik seviyede yara iyileşmesi üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda BRONJ modeli oluşturulan ratlarda diş çekimi sonrası DESL ve FDT'nin kemik iyileşmesi, nekrotik kemik doku oluşumunun ve yara iyileşmesi üzerine etkilerinin histolojik ve histopatolojik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Yara

Yara; travma, ameliyat veya hastalık nedeniyle vücut ile dış ortam arasında teması sağlayan deri veya mukozada geçici veya kalıcı işlev ve doku bütünlüğü kaybıdır.

2.1.1. Yara İyileşmesi

İyileşen yara, yaralanma sonrası doku bütünlüğünü ve fonksiyonel kapasiteyi yeniden sağlamaya yönelik karmaşık hücrel ve biyokimyasal yanıtlar dizisinin açık bir ifadesidir.¹Yara iyileşmesi, sadece yara bölgesiyle sınırlı olmayan, hücrel, fizyolojik ve biyokimyasal olaylar gibi bütün sistemleri içerir. Yaralar aynı temel prensiplerle iyileşmektedir. Yara iyileşmesi temel olarak 3 aşamada gerçekleşmektedir.¹⁻² Bunlar;

1. Hemostaz ve inflamasyon
2. Proliferasyon
3. Maturasyon(Remodeling)

2.1.1.1 Hemostaz ve Enflamasyon

Hemostaz mekanizmasında temel rol alan trombositler, yaralanma sonrasında ilk görev yapan hücrelerdir. Damar yapısında meydana gelen hasarı takiben, trombositler damar duvarındaki ekstraselüler matriks tarafından aktive edilirler. Aktivasyonun ardından trombositlerin adezyonu ve agregasyonu oluşur. Aynı zamanda serotonin, adenosin difosfat ve tromboksan A2 gibi kimyasal medyatörler ve fibrinojen, fibronektin, trombospondin, VonWillebrand faktörü gibi adheziv proteinler açığa çıkar. Bu medyatörlerle aynı anda lokal olarak üretilen trombin; trombosit agregasyonunu ve sekresyonunu uyarır, trombosit pıhtı oluşur. Trombosit agregasyonu sırasında fibrinojen, trombin vasıtasıyla fibrine dönüştürülür. Fibrin, pıhtı meydana getirerek kanamayı durdurmaya yardımcı olur.³

Enflamasyon; vücudun yaralanmalara karşı son derece etkili bir tepkisidir. Yaralanmadan hemen sonra başlar ve 3-5 gün sürer. Yaralanmanın erken aşamalarında, kızarıklık, şişme ve ısı gibi semptomlar iltihabın ana semptomlarıdır. Bu semptomlar; lokal vazodilatasyon, kan ve ekstraselüler boşluğa giren diğer sıvılar ve lenfatik drenaj tıkanıklığı gibi çeşitli nedenlerle ortaya çıkar.⁴

Enflamasyona karşı hücresel reaksiyon, etkilenen bölgeye lökosit akışı ile başlar. Enflamasyonun erken evrelerinde nötrofiller ve monositler yara bölgesindeki baskın hücrelerdir. Yaralanmadan hemen sonra nötrofiller ve monositler hasarlı bölgeye göç etmeye başlar. Bölgeye ilk ulaşan hücreler nötrofillerdir. Enflamasyonun son aşamasında nötrofil sayısı azalır, makrofajlar baskın hücreler haline gelir.⁴

Nötrofiller, yara bölgesindeki bakterileri öldürmekten ve fagositozdan sorumludur. Nötrofil infiltrasyonu genellikle birkaç gün sürer, ancak yara kontamine olursa yarada nötrofil varlığı devam eder ve iyileşme gecikebilir.⁵

2.1.1.2. Proliferasyon

Bu aşamada yara yerinde onarım süreci başlar. Proliferasyon aşaması, yaralanmadan sonraki 4. günde başlayıp ve 2-3 hafta sürer ve enflamatuvar hücreler, fibroblastlar ve yeni oluşan kapiller damarları içeren granülasyon dokusu oluşumu ile karakteristiktir. Hücre proliferasyonu, anjiyogenez ve epitelizasyon ayrı ayrı gerçekleşir. Burada etkin hücreler; fibroblastlar, endotel ve epitel hücreleridir. İlk önemli aşama, yaranın artan oksijen ve besin ihtiyacını karşılamak için bölgede yeni kan damarlarının oluşumudur.^{6,7} Anjiogenez sırasında makrofajlar tarafından salınan sitokinler dokudaki hipoksitle beraber aktif hale gelir. Endotel hücreleri uyaran bölgesine göç ederek bölünüp farklılaşır ve yara kenarından merkeze doğru yeni damarlanma oluştururlar. Fibroblastlar, enflamatuvar hücreler ve kemotaktik sitokinlerin etkisi altında yara bölgesine göç ederler. Bu hücreler, kollajen, elastin, fibronektin, glikozaminoglikanlar ve kollajenaz gibi proteazlar üreterek yara iyileşmesinde önemli rol oynarlar. Sonuç olarak ekstraselüler matriks (ECM) şekillenir. Yara iyileşmeye devam ettiği sürece makrofaj sayısı azalırken fibroblast sayısı artar.⁸⁻⁹

Kollajen sentezi, yara iyileşmesinin temelidir. İlk şekillenen kollajenektomezankimal hücreler ve fibroblastlardan sentezlenen Tip III kollajendir. Tropokollajen oluştuktan sonra maturkollajen haline dönüşür ve çapraz bağlarla kollajenyapısı güçlenir. Bu sayede yaralanmadan sonraki 10. günden sonra yaranın gerilme gücü hızla artar. Kollajen birikimi yaranın gerilme kuvvetini artırır ve yeni oluşan damarlara destek sağlar. Yeterli kollajen ve matriks üretimi normal yara iyileşmesinin göstergeleridir. Oluşan granülasyon dokusu erken aşamada gevşek, normal mukoperiosteal dokudan ince, daha azyoğunlukta lif içerir ve birim alana düşen fibroblast sayısı daha

fazladır. Granülasyon dokusunda kollajen matürasyonunun artması ile zamanla daha fibröz bir bağdokusu oluşmaktadır.¹⁰⁻¹¹ Bu süreçte epitel hücreleri yara bölgesine göç eder ve çoğalır. Çok katlı yassı epitelin tabakaları oluşarak etkili bir epitelyal bariyer oluşturulur. Bu epitelyal bariyer bağ doku iyileşmesi için gerekli duvarı oluşturur, sıvı kaybını önler ve gerekli dayanıklılığı sağlar. Reepitelizasyon sonucu yara kenarları birbirine yaklaşır, yara bölgesi kontraksiyona uğrayarak yara boyutu küçülür. Bağ dokusu iyileşmesi epitelyal bariyer oluşuktan sonra başlar. Makrofajlar, nötrofillerin başlattığı fagositoza enflamasyon aşaması boyunca devam ederken aynı zamanda fibroblastların yara bölgesine migrasyonunu sağlayan faktörler sentezlerler.^{1,6,13,16,17}

2.1.1.3.Maturasyon (Remodeling)

Yara bölgesindeki fibroblast sayısının azalması ve kapiller damar ağının gerilemeye başlaması, bağ dokusu iyileşmesinin sona erdiğini ve maturasyon aşamasının başladığını gösterir. Bu aşamada kollajen lifleri form, hacim ve oryantasyon olarak birçok değişikliğe uğrar. Başlangıçta yara bölgesine Tip III kollajen hakimken, maturasyon ilerledikçe Tip I kollajen yoğunluğu artmaktadır. Kollajenler gerilme çizgilerine göre organize olurlar veme mekanik güçleri giderek artar. Sonuç olarak, skar dokusunun gerilme kuvveti kademeli olarak artar ve zamanla normal doku gerginliğinin % 80'ine ulaşır. Skar matriksinin homeostazı serin proteaz ve matriksmetallo proteinazlarla düzenlenir.^{1,12,11-13}

Yara iyileşmesi klinik olarak üç gruba ayrılır:

2.1.1.4. Primer İyileşme

Primer iyileşme, temiz bir yara veya cerrahi kesi öncelikle dikişlerle veya başka yollarla kapatıldığında ve iyileşme olduğunda ortaya çıkmaktadır. Doku katmanları arasındaki boşluk fibrin ağı ile dolmakta ve 24 saatin sonunda fibrinöz adezyonlar oluşmaktadır. Sonraki günlerde oluşan yara dokusu epitel hücreleri ile kaplanmaktadır.¹

2.1.1.5. Sekonder İyileşme

Sekonder yara iyileşmesi daha karmaşıktır ve doku defektinin uzun süreli granülasyon ve bağ dokusu ile doldurulmasıyla gerçekleşmektedir. Genellikle avülsiyon yaralanması, lokal enfeksiyon veya yaranın yetersiz kapanması ile ilişkilidir. Dış çekim soketlerinin iyileşmesi de sekonder iyileşmeye örnektir.¹

2.1.1.6. Tersiyer İyileşme

Tersiyer iyileşme doku greftleri ile desteklenen yara iyileşmesi ya da sekonder iyileşme başladıktan sonra yapılan cerrahi müdahaleyle primer iyileşmenin sağlandığı iyileşme tipidir. Tersiyer iyileşme gecikmeli bir primer kapatma olarak da adlandırılmaktadır.¹

2.1.2. Kemik

Kemik dokusu; iskelet sisteminin temeli olan özel bir bağ dokusudur. Yapı olarak hücrelerden ve hücre arası matriksten oluşmuş olup, hematopoetik, biyomekanik ve metabolik fonksiyonları vardır. Bu fonksiyonlar sayesinde, iskelet -kas sisteminin işlevlerini ve bütünlüğünü sağlar, vücuttaki organları korur ve kan üretimini yapar.¹⁹

Kemiklerin iç ve dış yüzeyleri; dış yüzeylerde, periosteum, iç yüzeylerde endosteum olarak bilinen ve kemiği oluşturan hücreleri içeren tabakalarla örtülüdür. Periosteum, eklem yüzeyleri hariç tüm kemikleri dıştan çevreleyen, vasküler, konnektif bağ dokusudur. Kemiğin beslenmesinde, gelişiminde ve tamirinde görev alarak kemiğe destek sağlar. Sharpey lifleri ile kemiğe sıkıca bağlanır. Periosteum, dışta fibröz tabaka ve içte osteojenik tabaka olmak üzere iki tabakadan oluşmaktadır. Dış tabaka metabolizmada rol oynayan damarları ve lenfatikleri içermektedir. İç tabaka iseyeni kemik oluşumunu sağlayan hücreleri içermektedir. Endosteum tabakası, kemik iliği boşluğunu ve kompakt kemik kanallarını çevreleyen ince retiküler bir bağ dokusudur. Ayrıca, periosteumdan daha incedir ve tek tabaka osteojenik hücreleri içermektedir. Bu tabakada kemik doku yapabilme özelliğinden başka hematopoetik hücreleri yapabilme özelliği de vardır.¹⁴⁻¹⁵

2.1.2.1. Kemik Hücreleri

Kemik dokuyu oluşturan hücresel elemanlar; Osteoprogenitör hücreler, osteoblastlar, osteositler, osteoklastlardır.

2.1.2.1.1. Osteoprogenitör Hücreler (Osteojenikprekürsör hücreler)

Farklılaşma ve proliferasyon kapasitesine sahip olan bu hücreler, kemik yapısında doğum sonrası ömür boyunca bulunurlar. Havers kanallarını çevreleyen, endosteumun ve periosteumun zengin iç katmanında yerleşirler. Yetişkin döneminde, kırılma veya yaralanma durumunda tekrar aktive olarak osteoblast veya osteoklast gibi diğer kemik hücrelerine dönüştürülebilirler.^{14,15}

2.1.2.1.2.Osteoblastlar

Osteoprogenitör hücrelerden köken alan, kübik ya da silindirik şekilli hücrelerdir. Tek tabaka olarak aktif kemik oluşumunun olduğu bütün bölgeleri kaplarlar. Kemik matriksinin organik kısmının üretilmesinden sorumlu olan bu hücreler, demineralize organik matriksin (osteoid) kalsifikasyonunu başlatır ve kontrol ederler.^{14,16}

Osteoblastlar, kemik proteinlerinin %90'ını oluşturan Tip I kollajeni, kemik matriks proteinlerini ve büyüme faktörlerini salgırlar. Ayrıca osteoklastlarla birlikte kemik rezorpsiyonunun düzenlenmesinde de etkilidirler. Osteoblastlar kemik oluşumu bittikten sonra sert matrikse gömülerek osteosit adını alır ve kendi çevrelerine az miktarda matriks sentezleyerek bölünemez bir yapıya dönüşürler.¹⁶

2.1.2.1.3.Osteositler

Osteositler lameller arasındaki laküna denen küçük boşluklarda yer almaktadırlar. Kanaliküller ile birbirlerine bağlanan komşu lakünalar besin maddelerinin hücreden hücreye geçişini sağlarlar. Kemiğin ekstrasellülmatriksinin devamlılığının korunmasında önemli rol alan osteositler kemik matriksinin bakımından sorumludurlar ve herhangi bir nedenle ölümlerini takiben matrikste çözümler gözlenmektedir.¹⁴

2.1.2.1.4.Osteoklastlar

Çok çekirdekli büyük hücreler olan osteoklastlar, kemik iliğindeki monosit-makrofaj gibi progenitör hücrelerden köken almaktadırlar. Bu hücreler kemik rezorpsiyonundan sorumludurlar. Ayrıca“Howshiplakünası” adı verilen yüzeysel çukurların içine yerleşmişlerdir.¹⁴

Osteoklastların kemik matriksine bakan yüzündeki düzensiz yapıda olan fırçamsı kenarları kemik rezorpsiyonu için mikro çevre oluşturmakla görevlidir. Osteoklastlardan kemik matriksinirezorbe edebilen asit, kollajenaz ve diğer proteolitik enzimler salınır. Bu enzimlerin meydana getirdiği asidik ortam, kalsifiye olmuş temel maddeyi çözünür serbest hale getirmektedir. Bu süreç farklı bölgelerdeki kemiğin rezorpsiyonunu takiben osteoblastlar tarafından oluşturulan yeni kemik oluşumu ile yer değişimini içerir. Kemiğin yapım ve yıkım olayları sonucu remodelinginde, osteoklastlarosteoblastlarla beraber önemli rol alırlar.^{14,17}

2.1.3.Kemik Matriksi

Kemik dokusu %65 inorganik matriks (mineral) , %35 organik matriks (osteoid madde), kemik hücreleri ve çözünebilen sinyal faktörlerinden oluşmaktadır.¹⁸

2.1.3.1.Kemiğin İnorganik Matriksi

Kemiğin kuru ağırlığının yaklaşık %65'ini oluşturan inorganik matriks, esas olarak kalsiyum ve fosfor, bikarbonat, sitrat, magnezyum, potasyum ve sodyum gibi minerallerden oluşur. Bu mineraller hidroksiapatit kristalleri şeklinde kollajenfibrillerin arasında yer alır. Hidroksiapatit kristallerinin üzerinde su ve iyonlardan oluşan, hidrasyon kabuğu denilen vücudun sıvı-iyon dengesini sağlayan bir tabaka bulunmaktadır. Kemiğin yapısını oluşturan kollajen ile hidroksiapatit kristallerinin birlikteliği kemiğin sertliği ve dayanıklılığı oluşturmaktadır.^{14,16}

2.1.3.2. Kemiğin Organik Matriksi

Kemiğin kuru ağırlığının yaklaşık %35'ini oluşturur ve osteoid madde olarak adlandırılır. Bu organik kısım Tip I kollajen lifleri (% 90), kondroitin sülfat, keratan sülfat, hyaluronik asitten zengin proteoglikanları ve %10 kollajen olmayan proteinler, lipidler ve makroproteinleri içermektedir.¹⁵ Osteokalsin, osteopontin ve osteonektin kollajen olmayan proteinlerin en yaygın olanlarıdır. Osteokalsin kemik mineralizasyonu ve kalsiyum iyon mekanizmasında etkilidir ve osteoblastlar tarafından salgılanır. Osteonektin hücre matriks etkileşiminde ve kollajen bağlanmasında görev almaktadır ve osteoblastlar tarafından salgılanır. Osteopontin ise osteosit, osteoblast ve osteoklastlar tarafından üretilir ve osteoklastların kemik mineral matriksine bağlanmasını sağlayarak kemik remodeling mekanizmasında görevli olabileceği düşünülen kollajen olmayan bir proteindir.^{16,17}

2.1.4. Kemikte Gelişim ve Büyüme

Kemiklerin gelişimi ve büyümesi embriyonik dönemde başlar ve yetişkinliğe kadar devam eder. Kemik oluşumu, osteoblastlar (intramembranöz) tarafından salgılanan matrisin doğrudan mineralizasyonu veya kıkırdak matriks (enkondral) üzerine kemik matrisinin çökmesi yoluyla gerçekleşir.^{14,15}

2.1.4.1. İntramembranöz Kemikleşme

Bu kemikleşme tipi mezenkimal kökenli olup embriyonel bağ dokusu içinde oluşmaktadır. Matriksin bağ doku desteğiyle doğrudan doğruya kalsifikasyonu sonucu gerçekleşen kemikleşme intramembranöz kemikleşmedir. Farklılaşmamış mezenkimal hücrelerin kemik yapım bölgesine tabakalar halinde birikmesi ve dokunun kan damarlarının artması ile mezenkim doku içinde bol miktarda kapiller içeren bir ağ oluşur. Mezenkimal hücreler; kan damarları, fibroblastlar ve osteoprogenitör hücreleri içeren organik bir matriks sentezler. Osteoprogenitör hücreler osteoblastlara dönüşürler ve osteoblastlar organik kemik matriksini biriktirir ve ardından onu mineralize eder. Zamanla osteoblastlarmatriksin yüzeyini kaplar ve yeni kemik matriksini hızla biriktirir. Matriks tarafından çevrelenen osteoblastlar kemik hücreleri haline gelir. Oluşan osteoid matriks mineralize ve olgunlaşmış kemik haline gelir.¹⁹

2.1.4.2. Enkondral Kemikleşme

Enkondral kemikleşmede, kemik oluşumu için mezenkim dokudan önce hiyalin yapıda kıkırdak bir çatı oluşur ve arkasından yeni kemik oluşumu gerçekleşir. Bu tip kemikleşme iskelet gelişiminin temel oluşum şeklidir.

Farklılaşmamış hücrelerin bir araya gelerek kondrositlere dönüşmesi ve bu hücrelerin de kıkırdak matriksi sentezlemesiyle enkondral kemikleşme başlar. Bazı bölgelerdeki kıkırdak matriks mineralize olurken, damarlardan kıkırdağa doğru invazyon olur, kondrositler genişler ve kan yoluyla gelen hücreler kıkırdağın merkezini rezorbe ederek medüller boşluğu oluştururlar. Bölgedeki osteoprogenitör hücrelerden osteoblastlar oluşur ve mineralize kıkırdakta osteoid matriksi oluştururlar. Daha sonra osteoklastlar bu kalsifiye kıkırdak ve olgunlaşmamış kemiği rezorbe eder ve sonrasında osteoblastlar rezorbe olan kalsifiye kıkırdak ve olgunlaşmamış kemik karışımının yerine olgun lameller kemiği oluşturur.^{20,21}

2.1.5. Kemik Dokusu Çeşitleri

Kollajen liflerinin doku içindeki dağılımına göre kemik dokusu primer kemik dokusu ve sekonder kemik dokusu olarak ikiye ayrılır.¹⁸ Primer kemik dokusu embriyolojik gelişim sürecinde, ilk ortaya çıkan kemik türüdür. Primer kemik dokusu geçicidir ve yetişkinlerde yerini sekonder kemiğe bırakır.²² Yetişkinlerde sadece sekonder kemik dokusu vardır ve lameller yapı gösterir. Sekonder kemik primer kemik dokusuna göre daha kalsifiye ve daha güçlüdür. Sekonder kemik dokusunda osteositlerin sayıları daha azdır ve komşu lamellerin arasına sıkışmışlardır.^{14,23}

2.1.6.Kemiğin Metabolik Rolü

Kemik dokusu vücuttaki kalsiyumun %99' nu barındırır. Devamlı olarak kan ve kemik arasında kalsiyum değişimi yapılır.Kalsiyum iyonları hidroksiapatit kristallerinden hücrelerarası sıvıya direkt geçişle veya paratiroid hormonu aracılığıyla kemik matriksinin osteoklastlar tarafından eritilerek Emilimi yoluyla kemikten kana geçer. Kalsitonin hormonu ise matriksin eritilip emilmesini engelleyerek osteoklast engelleyici etkiye sahiptir.^{24,25}

Mineralize kemik matriksi depo görevi görmekle belirli sitokinleri ve büyüme faktörlerini depolar ve bu matriks rezorbe olunca bu mediyatörlerin lokal ve sistemik etki göstermelerini sağlar. Bundan başka kemik kanın ph dengesinin sağlanmasına, alkali tuzların depolanması ve salınması yoluyla katkı sağlar. Ayrıca kemik dokuda dolaşımdan uzak tutulan ağır metaller de depolanmaktadır.^{26,27}

2.1.7. Kemik Remodelingi ve İyileşmesi

İyileşme; yaralanmadan sonra birbiriyle bağlantılı hücresel, hümoral ve vasküler olayların sonucunda, hücreye yapı ve fonksiyonunu kazandıran doku cevabıdır. “Modeling” (yapım), kemiklerin şeklinin oluşmasıdır. “Remodeling” (yeniden şekillenme) ise kemiklerin şeklinin değişmeksizin yapılıp yıkılmasına denir. Osteoblastlar ve osteoklastlar yaşam boyu devam eden bir kemik yapım ve yıkım dengesini oluştururlar. Normal şartlarda osteoblastların aktivitesi osteoklastların aktivitesinden çok az daha fazladır. Genetik özellikler, sistemik endokrin ve mekanik etkenler bu mekanizmada etkilidir.^{28,29}

Çocuklarda modeling daha fazla iken, erişkinlerde remodeling daha fazla oranda gerçekleşmektedir.³⁰

Kemik; bir çatı içerisinde metabolik olarak entegre hücrelerden oluşan dinamik ve biyolojik olarak aktif bir dokudur. Bu özelliği göz önüne alındığında kırık hatlarının ve defekt alanlarının iyileşmesi birçok biyokimyasal, biyomekanik, hücresel, hormonal ve patolojik süreçten etkilenmektedir.¹ Kemikte bir hasar oluştuğunda büyüme faktörleri ve diğer bazı mediyatörlerin aracılığıyla bölgesel bir kemik rejenerasyonu başlar. Hasar sonucu oluşan kemik defektininrejenerasyonunda ilk olarak bölgeye kan akımı olması sonucu kan pıhtı oluşur. Pıhtı içine mezenkimal hücre göçü ve vasküler gelişimle granülasyon dokusu oluşur. Oluşan granülasyon dokusu zamanla geçici bir bağ dokusuna

dönüşür(fibroplazi). Bir süre sonra oluşmuş olan kollajen miktarı stabil hale gelir. Yapılan ve yıkılan kollajen miktarları dengelenir. Oluşan skar dokusu mekanik kuvvetlere orijinal doku kadar dayanıklı değildir. Kemik dokusunda ise bu aşamada organik matrisden oluşan yumuşak kallus yapısı meydana gelir. Kallus dokusundaki kondrositlerin sitoplazmasında ayrıştırılan kalsiyum granülleri, ekstrasellüler matrikse taşınarak buradaki fosfat ile birleşir ve mineral depolanması başlar. Kalsiyum fosfat depolarından apatit kristaller oluşur. Osteoprogenitör hücreler ise bağ dokuda olan kan damarları çevresinde osteoblastlara dönüşürler ve osteoid üretirler. Bu oluşan ilk kemik “örgü kemik”(woven bone)olarak isimlendirilir. Yapılan çalışmalarda mineralizasyona; Tip 1 kollajen, osteokalsin, osteonektin ve alkalenfosfataz seviyelerine bakılarak sert kallus oluşumunun 14. günde en yüksek seviyede olduğu tespit edilmiştir.³⁶ Sert kallus oluşumu arttıkça, mineralize kıkırdak, örgü kemik ile yer değiştirir ve iyileşme dokusu mekanik olarak daha rijid hale gelir. Bu örgü kemiğin iyi organize olmamış kollajenmatriksi, mineralizematriks içine gömülmüş çok sayıda osteoblastları ve mekanik olarak güçsüz yapısı vardır. Örgü kemik remodeling sonucu dönüşeceği lameller kemik için dayanıklı bir çatı oluşturur. Ayrıca osteoprogenitör hücreler ve matriksmineralizasyonu için kaynak sağlar. İlk birkaç hafta içinde örgü kemik oluşumu biter. Oluşan ilk örgüsel kemikte boşlukların yerini kemik iliği doldurur ve zamanla örgü kemik lameller kemiğe dönüşür. Lameller kemik kas kuvveti ve mekanik streslere bağlı olarak düzenli osteonlardan oluşur. İlik kanalı içindeki boşluklar, osteoklastlar tarafından yeniden şekillendirilir.^{1,21,29,17}

2.2. Bifosfonatlar

2.2.1. Bifosfonatların Kimyasal Yapısı

Bifosfonatlar, oksijen atomlarının karbon atomları ile yer değiştirilmesiyle oluşan organik bileşikler fosfor-karbon-fosfor (P-C-P) bağları içeren endojenpirofosfat (P-O-P) analoglarıdır. Pirofosfatların turnover i yüksek alanlara (kemik tümörleri, büyüme plakaları, kemik greftleri gibi) büyük ilgi gösterir. Bifosfonatlarda oksijen yerine karbon atomunun bulunması, enzimin bu C-P bağını ayırmasını engelleyecektir. Bu yüzden bifosfonatlar, hidrolitik yıkıma tamamen dirençlidir. Bu nedenle yarı ömürleri uzundur ve kemik matriksinde birikime neden olurlar.³⁶

2.2.2. Bifosfonatların Etkileri

2.2.2.1. Antirezorptif Etki

Bifosfonatların en önemli ve en güçlü etkilerinden biridir. Bifosfonatlar kemikteki mineral kristallerine bağlanır ve tekrarlanan dozlarda kemik matriksinde birikirler. Antirezorptif etkileri yoluyla osteoklastların farklılaşmasını inhibe ederler ve osteoblastları osteoklast inhibe edici faktörleri sentezlemek için uyarırlar. Ayrıca, in vitro olarak osteoklast apoptozunu indükledikleri de gösterilmiştir.³¹ Bu nedenle osteoklast sayısı ve kemik rezorpsiyonunda azalma gerçekleşir. Serum kalsiyum seviyesi azalır, kemik tamiri ve turnoverı baskılanmış olur.^{32,33}

Osteoklastlar; mikrofraktürler içeren kemik dokusunu, ölü ve yaşlanmış osteositleri kimyasal mediatörler yoluyla rezorbe eden kemik hücreleridir ve kemiği rezorbe ederken kemikte biriken bifosfonatları da içlerine alırlar. Bu durum, osteoklastların ciddi şekilde inhibisyonuna veya hücre ölümüne yol açar. Kemik rezorpsiyonu ve buna eşlik eden osteoindüktif proteinler (BMP ve ILGF-1, ILGF-2 gibi) olmadan eski kemik bölgeden uzaklaştırılmaz ve yeni osteoid oluşturulamaz. Bundan dolayı eski kemik programlanmış hayat süresinden daha fazla ortamda kalır. Osteositler de sonunda geride ölü kemik bırakarak ölürlür.³⁴

Bifosfonatların osteoblastlar üzerindeki etkisi, osteoklastlar üzerindeki etkisi kadar net değildir. İn vitro ortamda düşük konsantrasyonlarda nitrojen içeren bifosfonatlar osteoblast farklılaşmasını ve kemik birikimini uyarırken; yüksek konsantrasyonlarda osteoblastların proliferasyonunu, adezyonunu ve migrasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.^{35,36,37} Uygun bir ortamda hazırlanan hücre kültürlerinde, bifosfonatlara maruz kalan osteoblastların osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe ettikleri gösterilmiştir.³⁸

2.2.2.2. Tümörosidal Etki

Bifosfonatlar, apoptozu tetikleyen hücre içi sinyal iletim yolunu bloke eder. Tümörlerin büyümesini yavaşlattığı yani anti-proliferatif etkisi olduğu görülmüştür.

Kemik dokuda malign metastatik hücrelerin salgıladığı kemik rezorpsiyonuna neden olan maddelerin inhibisyonunu sağlaması ve yıkılan kemik sebebiyle açığa çıkan ve tümör gelişimini arttıran faktörlerin oluşumuna engel olması, bifosfonatların tümörosidal etkilerinin temeli olarak görülmektedir. Osteoklast inhibisyonu IL-6 üretiminin ve kemik matriksinden salınan büyüme faktörlerinin azalmasına sebep olur. Bu veriler,

bifosfonatların tümorosidal etkilerini, anti-rezorptif etki üzerinden sağladığı fikrini desteklemiştir.³⁹ Son zamanlarda yapılan in vitro çalışmalar özellikle yeni kuşak bifosfonatların tümör hücrelerini apoptozise uğratacak doğrudan etkilerine dikkat çekmektedir. Ayrıca bifosfonatlar protein prenilasyonu üzerindeki inhibitör etkileri sayesinde kanserli hücrelerin adezyon, proliferasyon ve invazyon gibi yeteneklerini sınırlarlar.⁴⁰

2.2.2.3. Antianjiogenik Etki

Anjiyogenez, önceden var olan vasküler yapılar içinde yeni kan damarlarının oluşması anlamına gelen fizyolojik bir süreçtir ve tümör büyümesi ve yayılmasında önemlibir adımdır.

Nitrojen içeren bifosfonatlar, endotel hücre proliferasyonu, göçü ve kapiller oluşum gibi anjiyogenezin birçok ana aşamasına engel olur. Bu endotelyal hücre fonksiyonlarının inhibisyonu, hücre içi post-translasyonel modifikasyon (prenilasyon) bağımlı sinyal yollarının inhibisyonunun sonucudur.⁴¹

Tüm bu çalışmalara dayanarak, bifosfonatların anjiyogenezi inhibe ettiği ve kemikliği kökenli miyeloid hücrelerin tümör bölgesine göçünü önlediği öne sürülmektedir.⁴⁰

2.2.3. Bifosfonat İlaçların Sınıflandırması

2.2.3.1. Nitrojen İçermeyen Bifosfonatlar

Nitrojen içermeyen birinci kuşak Bifosfonatlar yaklaşık otuz yıldır kullanılmaktadır. Bu bifosfonatların kemik rezorbsiyonunu engellemedeki etkileri zayıftır.⁴² Nitrojen içermeyen bifosfonatlar intraselüler olarak metabolize edilerek adenosin trifosfatın sitotoksik, hidrolize edilemeyen analoglarına dönüşürler.⁴³ Bu gruptaki bifosfonatlar; Etidronat (Didronel), Tiludronat (skelid), Klodronat (Bonefos, Loron)'tır.

2.2.3.2. Nitrojen İçeren Bifosfonatlar

Nitrojen içeren bifosfonatlar doğrudan mevalonat yolağı üzerinden etki yaparlar. Farnesil difosfat ve geranilgeranil difosfatın oluşumunu düzenleyen enzimlerin inhibisyonuna neden olurlar.⁴⁴⁻⁴⁵Bu gruptaki Bifosfonatlar; Alendronat, Pomidronat, İbandronat, Risedronat, Zoledronat, Olpadronat, Neridronat'tır.

Tablo1:Piyasada Bulunan Bifosfonat İçeren İlaçlar

Oral Bifosfonatlar		
Ticari form	Üretici firma	Etken madde
Actonel	Procter & Gamble Pharmaceuticals	Risedronate
Boniva	Roche Laboratories	İbandronate
Fosamax	Merck & Co.	Alendronate
Fosamax Plus D	Merck & Co.	Alendronate
Skelid	Sanofi Pharmaceuticals	Tiludronate
Didronel	Procter & Gamble Pharmaceuticals	Etidronate
Intravenöz Bifosfonatlar		
Ticari form	Üretici firma	Etken madde
Aredia	Novartis	Pamidronate
Zometa	Novartis	Zolendronic acid
Bonefos	Schering AG	Clodronate

2.2.3.2.1. Alendronat

Alendronat, 1995 yılından beri oral alınan bifosfonat grubundaki ilaçlardan biridir. Kemik rezorpsiyonunun aktif olduğu bölgelere bağlanarak osteoklast aktivitesini ve kemik rezorpsiyonunu önler. Alendronat ayrıca kemiğin remodeling alanındaki osteoklast aktivitesini inhibe ederek turnoverı da azaltmış olur.⁵⁸

2.2.3.2.2. Pamidronat

Pamidronat, FDA tarafından intravenöz kullanım için önerilen iki Bifosfonat ilacından biridir. Hidroksiapatit ile birleşerek mineral çözünmesini önleyebilen ve osteoklast aktivitesini inhibe edebilen güçlü bir kemik rezorpsiyon inhibitörüdür. Kanserle bağlı hiperkalsemiye çok etkilidir.^{58,59}

2.2.3.2.3. İbandronat

2005 yılından beri ibandronik asit, FDA tarafından oral uygulama için önerilen bifosfonat grubundaki ilaçlardan biridir. İbandronat osteoklast aktivitesini inhibe eder, kemik rezorbsiyonunu ve kemik turnoverını azaltır.⁵⁹

2.2.3.2.4. Risedronat

Risedronik asit, osteoklast aktivitesini inhibe eder ve kemik rezorbsiyonunu ve kemik turnoverını azaltır.⁵⁹

2.2.3.2.5. Zoledronat

Zoledronik asit, osteoklast aktivitesini ve kemik rezorpsiyonunu engelleyen nitrojen içeren bir bifosfonattır. Hidroksi apatite afinitesi yüksektir ve direkt mineralize kemiğe bağlanır. İntravenöz olarak uygulanır. Böbrekler tarafından metabolize edilmeden atılır. Esas kullanımı kansere bağlı hiperkalsemi tedavisi, meme kanseri ve multiple miyelomun osteolitik kemik metastazlarını tedavi etmektir.⁴⁶

Tablo 2:Bifosfonatların Tedavi Endikasyonları Dozu ve Kullanım Şekli

Bifosfanat	Endikasyon	Doz	Kullanım yolu
Etidronate(didronel)	Paget hastalığı Heterotopik Ossifikasyon	300-750mg/gün 6 ay	Oral
Tiludronate (Skelid)	Paget hastalığı	400mg/gün 3 ay	Oral
Alendronate (Fosamax)	Osteoporoz Paget hastalığı	10mg/gün, 70mg/hafta	Oral
Risedronate (Actonel)	Osteoporoz Paget Hastalığı	5 mg/gün, 35mg/hafta	Oral
Ibandronate (Bovina)	Postmenopozal osteoporoz	2.5mg/gün, 150mg/ay	Oral
Pamidronate (Aredia)	Malignansi hiperkalsemisi Multiple myeloma Kemik metastazı Paget Hastalığı	90mg/ 3 hafta	IV
Zoledronate	Malignansi hiperkalsemisi Multiple myeloma Kemik metastazı Paget Hastalığı	4 mg/ 3 hafta	IV

2.2.4.Bifosfonatların Endikasyonları

Bifosfonatlar osteoklastların neden olduğu kemik rezorpsiyonunun arttığı iskeletsel hastalıkların tedavisinde uygulanan primer ilaçlardır. Bifosfonatlar paget hastalığında, solid tümörlerin kemik metastazlarında, osteogenezis imperfektada, multiple myelomda, hiperkalsemi ve çeşitli osteoporoz tiplerinde kullanılırlar.^{47,48} İntravenöz (IV) bifosfonatlar malign tümörlerle ilişkili hiperkalsemi, kemiğe metastaz yapan solid tümörlerin (meme Ca, prostat Ca, akciğer Ca gibi) tedavisinde, kemiklerde litik lezyonlar oluşturan multiple myelomda yaygın olarak kullanılan antirezorptif ajanlardır.⁴⁹⁻⁵⁰ Bifosfonatların kanser tedavisinde sağ kalım süresini ne kadar artırdığı hala tartışmalı olmakla beraber, bu ilaçların iskelet sistemini etkileyen ileri evre kanser vakalarında yaşam kalitesi üzerinde önemli olumlu etkileri olduğu bilinmektedir.⁵¹

Oral bifosfonatlar en yaygın olarak osteoporoz ve osteopeni tedavisinde ve daha az sıklıkla Paget hastalığı ve osteogenezis imperfektanın tedavisinde kullanılmaktadır.⁵²⁻⁵³ Ayrıca, pamidronikasitin (Aredia) çocuklarda fibröz displazi, juvenil osteoporoz, Gaucher hastalığı ve steroide bağlı osteoporoz için kullanılabileceğine dair raporlar vardır.⁵⁴⁻⁶⁶ Bundan başka oral bifosfonatlar, metabolik kemik hastalıklarının (heterotopik ossifikasyon ve ankilozanspondilit gibi) tedavisinde ilk seçenektir.^{55,56} Çalışmalar zoledronik asitin kemiğin en sık görülen malign tümörlerinden biri olan osteosarkom tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir.⁵⁷

2.2.5. Bifosfonatların Yan Etkileri

2.2.5.1 Akut Sistemik Enflamatuvar Reaksiyonlar

İntravenöz bifosfonatlar enjeksiyonundan sonra, enjeksiyon bölgesinde nadiren enflamasyon meydana gelir. Bununla birlikte, ateş, kas ağrısı, eklem ağrısı, mide bulantısı, kusma ve ödem gibi sistemik reaksiyonlar sıklıkla görülmektedir. Ağrı genellikle enjeksiyondan 12 saat sonra başlar. Sıklıkla omurgada, kaburgalarda ve bacaklarda görülür. Akut nefes darlığı ve pnömoni nadirdir. Akut dönemde C reaktif proteininde artış, anemi, lökopeni görülmektedir. Akut sistemik inflamasyon, 24-48 saat içinde kendiliğinden geri döner. Asetaminofenle ve non steroid antienflamatuvarlarla, semptomatik tedavi uygulanabilir.^{47,58-59}

2.2.5.2. Gastrointestinal Yan Etkiler

Genel olarak nitrojen içeren bifosfonatlar oral kullanımından sonra, özofagus irritasyonu ve gastrointestinal yan etkilere bağlı olarak bulantı, kusma, epigastrik ağrı, hazımsızlık gibi semptomlar görülmektedir.^{54,58,60} Nitrojen içermeyen klodronat ve etidronat gibi bifosfonatlar kullanımında, bu yan etkiler çok düşüktür ve bu grupta en sık görülen gastrointestinal yan etki ishaldir.⁵⁹

2.2.5.3. Renal Toksisite

İntravenöz bifosfonatlar kullanımı, akut tübüler nekroz ve kolaps fokal segmental glomerüloskleroz şeklinde böbrek hasarına neden olabilir. Oral uygulamada ise renal komplikasyonlar oldukça az görülmektedir.^{58,59}

Zoledronik asit ve pamidronik asitin akut ve kronik böbrek yetmezliğine neden olduğu bildirilmektedir. İbandronik asit daha az nefrotoksiktir. Böbrek yetmezliği riski, ilacın enjeksiyon zamanı ve dozu ile doğrudan ilişkilidir. Kısa bir süre içinde yüksek dozlarda zoledronik asit enjekte etmek nefrotoksiteyi artırabilir.^{58,61} Orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalı ve böbrekte hasar söz konusuysa tedavi bırakılmalıdır.⁶¹ Serum kreatinin değeri 3 mg/dl' nin üzerinde veya kreatinin atılımı 30 ml/dk'nın altında olduğunda bifosfonat tedavisi önerilmemektedir.^{61,60}

2.2.5.4. Oküler Yan Etkiler

Bifosfonatların en sık görülen oküler yan etkisi non spesifik konjunktivitir. Göz kapağı ödemi, optik veya retrobulber nörit, periorbital ödem, kraniyal sinir felci ve pitoz gibi birkaç başka oküler yan etki vakası bildirilmiştir. Üveit ve sklerit bifosfonat tedavisinin en ciddi oküler yan etkileridir ve bifosfonat tedavisinin kesilmesini gerektirir.^{58,61}

2.2.5.5. Hipokalsemi ve Sekonder Hiperparatiroidizm

Nitrojen içeren bifosfonatlar osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiklerinden, hipokalsemi, hipokalsiüri ve parathormon reaksiyonuna neden olabilirler.^{58,60} Semptomatik hipokalsemi, bifosfonatların oral uygulamasından sonra nadiren ortaya çıkar.^{58,59} Etidronat kemik içinde kalsiyum birikimini için serumda ve idrarda kalsiyum seviyesinin düşmesine neden olmaz.⁶⁰ Zoledronik asit tedavisi yapılan hastalar da hipokalsemi görülme sıklığı % 8'dir.⁵⁸ Bifosfonatların neden olduğu hipokalsemi ve hiper

paratiroidizmten kaçınmak için bifosfonat kullanımından 2 hafta önce D vitamini ve kalsiyum takviyesi yapılabilir.⁵⁸

2.2.5.6. Kemik, Kas ve Eklem Ağrıları

Intravenöz bifosfonatlar, ilk kez uygulandığında veya haftalık/aylık oral kullanımda, miyalji, artralji ve kemik ağrıları gibi akut fazda semptomlar görülebilir.^{58,59}

Alendronat, risedronat ve zoledronat gibi bifosfonat grubu ilaçların kullanımından sonra bu ağrıların görülme oranı % 20-25'den fazladır.⁶⁰ Çoğu hasta ilacı bıraktıktan sonra şikayetlerinin geçtiğini bildirmiştir. Bazı hastalarda ise şikayetler daha yavaş geri dönmüştür.^{58,60}

2.2.5.7. Atrial Fibrilasyon

Bifosfonatlar, arterlerin duvarlarında birikir, böylece arterlerin kasılma gücünü azaltır. Bifosfonatların bu etkilerinin kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, bifosfonatların bir fare ateroskleroz modelinde arteriyel inflamasyonu artırabildiği ve aterosklerotik kan damarlarında pro-trombotik bir etki gösterdiği bildirilmiştir.⁵⁹

2.2.5.8. Atipik Femur Kırıkları

Uzun süreli bifosfonat tedavisi alan hastalarda, femur gövdesi kırıkları kendiliğinden veya minimal travma ile ortaya çıkabilir.^{48,60} Bu kırıklarda ağrı ve iyileşmede gecikmeler de görülmektedir. Patofizyolojik olarak kırıkların, uzun süreli Bifosfonat kullanımına bağlı mı veya osteoporozdan mı kaynaklandığı bilinmemektedir. Atipik femur kırığı oluşan çoğu hasta 5-6 yıldır bifosfonat tedavisi görmekteyken 1-2 yıldır tedavi görmekte olan olgularda da kırık rapor edilmiştir.⁵⁹

2.2.5.9. Diğer Yan Etkiler

Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizis ciddi cilt reaksiyonları oldukça nadirdir.⁵⁹ Alendronat, risedronat ve etidronat kullanımı nedeniyle, bazı hastalarda nadiren kaşıntı görülmektedir. Alendronat tabletinin oral mukozaya temasından sonra oral ülserasyonla birlikte kontakt stomatitin bildirildiği olgular mevcuttur.⁵⁸ Literatürde 5 hepatotoksisite vakası bildirilmiştir.^{48,60}

2.2.6. BRONJ'un (Bifosfonat İlişkili Çene Kemiği Nekrozu) Literatürde Güncel Tanımlaması -MRONJ (Medikasyon İlişkili Çene Kemiği Nekrozu)

BRONJ klinik olarak ilk defa Marx tarafından tanımlanmıştır. Marx⁸³, 2003 yılında intravenöz bifosfonatla kanser tedavisi yapılan ve çene kemiği ekspozu olan 36 hasta içeren vaka serisi yayınlamıştır. Daha sonra 2004 yılında, Ruggiero⁸⁴; kronik bifosfonat kullanım öyküsü olan refraktor osteomyelitli 63 hastanın retrospektif bir çalışmasını yayınlamıştır.

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneğinin (AAOMS) 2009 yılı bildirisine göre BRONJ tanımlaması; “Daha önce bifosfonat tedavisi almış/almakta olan ve baş boyun bölgesine radyoterapi öyküsü olmayan hastalarda, mandibula veya maksillada sekiz haftadan daha uzun devam eden kalıcı ekspoz kemik ile karakterize çene kemiği nekrozudur” şeklinde yapılmıştır.⁶²

Ancak Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 2009’da yayınladıkları bildiriye 2014’de güncelleyerek BRONJ tanımını, ilaca bağlı çene kemiklerinde gelişen osteonekroz (MRONJ) olarak değiştirmişlerdir. Bunun nedeni, antirezorptif ve antianjiyojenik ilaçların da bifosfonatlar gibi maksilla ve mandibulada osteonekroza neden olabilmesidir.⁶³ 2009 yılında yapılan BRONJ tanımı değiştirilerek ve genişletilerek oluşturulan MRONJ tanımı; daha önce antirezorptif ya da antianjiyojenik tedavi almış/almakta olan, baş-boyun bölgesine daha önce radyoterapi almamış ve çene metastazı bulunmayan, maksillofasiyal bölgede sekiz haftadan daha uzun süre devam eden kalıcı, ekspoz ya da intraoral/ekstraoral fistül yolu olan ekspoz kemik ile karakterize çene kemiği nekrozudur”⁵¹ şeklinde ifade edilmiştir.

Tablo 3: Çenelerin İlaça Bağlı Osteonekrozu (MRONJ) ile İlişkili İlaçların Listesi

MRONJ ile İlişkili İlaçlar	Kategori (Sınıf)	Farmakolojik etki
Denosumab	RANKL inhibitör	Antirezorptif
Bevacizumab	VEGF inhibitör	Antianjiyogenik
Aflibercept	VEGF inhibitör	Antianjiyogenik
Temsirolimus	mTOR yolağı (Mammalian target of rapamycin pathway)	Antianjiyogenik
Everolimus	mTOR yolağı	Antianjiyogenik
Sirolimus	mTOR yolağı	Antianjiyogenik
Sunitinib	Tirozinkinaz inhibitörü	Antianjiyogenik
Sorafenib	Tirozinkinaz inhibitörü	Antianjiyogenik
Imatinib	Tirozinkinaz inhibitörü	Antianjiyogenik
Ipilimumab	Monoklonal antikor	Sitotoksik
Infliximab	Monoklonal antikor	Sitotoksik

2.2.7. BRONJ Patofizyolojisi ve Oluşum Mekanizması Üzerine Öne Sürülen Güncel Hipotezler

İlk BRONJ vakası uzun yıllar önce rapor edilmesine rağmen, hastalığın patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış ancak çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür.^{64,51} BRONJ'un sadece tek bir bölgede yani çene kemiklerinde görülmesini açıklamaya yönelik öne sürülen hipotezler; kemik remodelasyonunun bozulması, kemik rezorpsiyonunun aşırı baskılanması, anjiyogenezis inhibisyonu, kronik mikrotravma, doğal ya da kazanılmış immünitinin baskılanması, vitamin D eksikliği, yumuşak dokuda bifosfonat toksisitesi, inflamasyon ve enfeksiyonu kapsamaktadır.^{63,65,78}

2.2.7.1. Çene Kemiklerinde Duyarlılık

Çene kemiklerinin vaskülarizasyonunun ve turnoverının fazla olması nedeniyle iskelet sisteminin diğer bölgelerine göre çene kemiklerinde daha yüksek konsantrasyonlarda birikirler. Osteonekroz primer olarak maksiler ve mandibular alveol kemiğinde görülmektedir. Aksiyal veya appendiküler iskelettteki kemiklerle karşılaştırıldığında, çenelerdeki artmış remodelasyonun osteonekroz için predispozan bir

faktör olduğu düşünülmektedir^{51,66}. Geniş hayvan gruplarıyla yapılan uzun dönem çalışmalar dinamik histomorfometride intrakortikal kemik turnoverının azaldığını göstermiştir.^{51,66,67} Ayrıca osteonekroz oluşabilecek hastaların çene kemiklerinden alınan örneklerle kontrol grubunun, histomorfometrik analizle karşılaştırıldığı çalışmalarda osteonekroz gelişebilecek hastalarda osteoklastik aktivitenin ve yeni kemik formasyonunun azaldığı bildirilmiştir.⁶⁸ Çiğneme fonksiyonu ve periyodontal ligamentin kuvveti periodonsiyum etrafında hızlı bir kemik turnoverını zorlar ve bifosfonatlardan etkilenen avasküler ve asellüler kemikte kolaylıkla mikrofraktürlere neden olur. Çene kemiğinin periodonsiyum aracılığıyla dış ortama doğrudan bağlanması, ağız boşluğundaki mikroorganizmaların bu dokular aracılığıyla çene kemiğine kolayca ulaşmasına ve çene kemiği enfeksiyonuna neden olur.⁶⁹

2.2.7.2. Enflamasyon/ Enfeksiyon

Enflamasyon veya enfeksiyonun BRONJ üzerindeki etkisi uzun süredir tartışma konusudur. Önceki çalışmalarda, nekrotik kemikten alınan biyopsilerde Actinomycesler başta birçok bakteri türü izole edilmiştir. Buna dayanarak ekaspoze kemiklerde kompleks bir biyofilm tabakası olabileceği tahmin edilmektedir. Bu biyofilm tabakasında bakterilerle birlikte mantar ve virüslerin bulunduğu bildirilmiştir.⁵¹

Bifosfonat uygulanan hastalarda rezorpsiyon baskılandığı için kontamine olan kemik yeterince çabuk uzaklaştırılmaz ve kronik osteomyelitis oluşma riski artar.⁷⁰

Enfeksiyonun BRONJ oluşumunda esas faktör olup olmadığı, bifosfonat kullanımının neden olduğu geçici lenfopeninin enfeksiyonda artışa yol açıp açmadığı veya nekrotik alana sonradan mı katıldığı bilinmemektedir.⁷¹

2.2.7.3. Anti-Osteoklast Aktivite

Bifosfonatlar, osteoklastların farklılaşmasını ve fonksiyonunu inhibe eder ve apoptozu indükler, böylece kemiğin yeniden şekillenmesini ve turnoverini inhibe eder. Uzun süreli bifosfonat kullanımından sonra, osteoklastlar eski kemiği rezorbe edemez, bu da asellüler kemik matriksinde osteoblastların ve osteositlerin ölümüne yol açar. Bu tabloyu küçük kapiller damarların dejenerasyonu, avaskülerite ve mikrofraktürlere duyarlılık izler. Meydana gelen küçük travma ayrıca oral mikroorganizmaların avasküler kemiğe girmesine ve osteonekrozuna neden olur.⁷²

2.2.7.4. Anti-Anjiyogenezis Aktivasyonu

Anjiyogenez, epitel hücrelerinin migrasyonu, diferensasyonu ve büyümesiyle yeni kan damarlarının oluşmasıdır. Anjiyogenez, tümör büyümesini ve kan damarlarına invazyonunu etkileyerek tümör metastazında rol oynar. Anjiyogenez için, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi sinyal moleküllerinin, endotel hücreleri üzerindeki reseptörlere bağlanması gerekmektedir. Bu sinyal molekülleri, yeni kan damarlarının oluşumunu tetikler.^{66,73-74} Bu nedenle anjiyogenezin inhibisyonu osteonekroz oluşumunda önemli bir hipotezdir.⁵¹ İn vitro çalışmalar, zoledronik asit uygulamasından sonra anjiyogenezin inhibe edildiğini de göstermiştir.^{75,74} Zoledronik asit kullanan kanser hastalarında yapılan bir çalışmada dolaşımdaki VEGF değerinin düşük bulunması da bu veriyi desteklemektedir.⁷⁶

2.2.7.5. Yumuşak Doku Toksisitesi

Bifosfonatların esas hedefi osteoklastlar olmasına ve hidroksiapatite bağlanmalarına rağmen, yumuşak dokular üzerindeki toksik etkileri de bildirilmiştir. Çoklu hücre tipleri, servikal, prostat ve oral epitel hücreleri bifosfonatlara maruz kaldıktan sonraki hücrelerde apoptozisin arttığı ve proliferasyonun azaldığı görülmüştür.⁵¹

Alveolar kemikte biriken bifosfonatların oral epitel üzerindeki toksik etkisinden dolayı mukozanın bütünlüğü bozulursa yara iyileşmez ve açığa çıkan çene kemiğinde sekonder bir enfeksiyon oluşur ve bununda osteonekroz oluşumunda etkili olduğuna inanılmaktadır.^{70,71}

2.2.7.6. Doğuştan veya Kazanılmış İmmün Yetmezlik

Osteonekrozlu kanser hastalarının anamnezinde, immün sistemi baskılayan çeşitli kemoterapi ajanları ve steroid öyküsü vardır. Bu ilaçlar bifosfonatlarla birlikte enfeksiyona karşı oluşan mekanizmayı etkilemekte ve oral mukozadaki enfeksiyonun yayılarak BRONJ oluşmasını sağlamaktadır.⁷⁷

Birçok hayvan deneyi, mukozal ülserasyonun, iyileşmede gecikmenin, ekspozite kemik oluşumunun, histolojik olarak görülen nekroz ve enflamasyonun bifosfonatların kemoterapi veya steroid ile beraber kullanıldığında oluştuğunu göstermiştir.^{51,77} Mevcut hipotezler ve birçok çalışma, BRONJ oluşumunun multifaktöriyel olabileceğini göstermektedir.⁵¹

2.2.8. BRONJ Oluşumuna Zemin Hazırlayıcı Faktörler

Lokal Faktörler⁷⁸

- Diş eti hastalıkları
- Diş çekimleri
- Ağız içi invaziv cerrahi uygulamaları
- Travma (Protez vuruğu vb.)
- Kötü ağız hijyeni
- Dental enfeksiyon mevcudiyeti
- Sigara, alkol kullanımı

Sistemik Faktörler⁷⁸

- Kullanılan bifosfonatın türü, dozu
- Hastanın genel sistemik durumu
- Kemiğe metastaz yapmış kanser vakaları
- Kortikosteroid terapisi
- Diabetesmellitus
- Kematerapötik ilaç kullanımı

2.2.9. BRONJ Bulguları

2.2.9.1. BRONJ'un Klinik Bulguları

Osteonekrozun klinik bulgularında spontan ya da provoke ağrı, dişlerde mobilite, mukozada şişlik, eritem, ülserasyon, parestezi, anestezi, nekrotik grimsi sarı renkte, düzensiz ekspozite kemik yüzeyi, akut apse, osteomyelit, sekestr oluşumu, trismus, halitozis, deride fistül, aktinomiçes enfeksiyonu, lenfadenopati, maksiler sinüzit veya oroantral fistül, mandibulada patolojik fraktür gibi spesifik olmayan birçok bulgu olabilir .^{79,80}

2.2.9.2. BRONJ'un Radyografik Bulguları

Dental görüntülemelerde sık olarak kullanılan panoramik radyografide BRONJ'un erken evreleri belirsizdir. Osteonekrozda kemik yıkım alanları gözlenmektedir. Tipik özelliği nekrotik kemiği saran radyopak sekestr ve düzensiz radyolüsent alanların varlığıdır. Ek bulgular çekim soketinin ve periostal kemik formasyonunun iyileşmesinin tamamlanmaması olabilir. Hastalığın erken evrelerinde panoramik radyografi yetersiz

kalabilmekte, ek görüntülemelere ihtiyaç duyulabilmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) BRONJ'a bağlı olarak çenelerdeki anormallikleri bulmada oldukça duyarlıdır.⁸¹ BT görüntülerinde osteonekroz, kortikal kemiklerin marjinlerindeki düzensizlikler ve kortikal kemiğin destrüksiyonu ile karakterizedir. Ek olarak, osteolizis ve osteosklerotik alanlar not edilebilmektedir. İleri vakalarda, fistüller, tamamlanmamış çekim soketi yaraları ve değişmiş trabeküller mevcut olabilmektedir.⁸²

2.2.10. BRONJ' un ayırıcı tanısı

Osteonekrozun teshisi konulurken ayırıcı tanısında;⁸³

- Metastatik lezyonlar,
- Osteoradyonekroz,
- Kemik tümörleri ve metastazları,
- Osteonekrozla ilişkili herpes-zoster enfeksiyonları,
- Nekrotize ülseratif periodontitis,
- Ağır metal zehirlenmelerinin kemik bulguları,
- Travmaya bağlı kemik lezyonları ve
- Osteomyelit gibi kemik enfeksiyonları elenmelidir.

Ayrıcı tanı yapılırken bifosfonat kullanımına bağlı çenelerde gelişen osteonekrozun 3 temel özelliği göz önüne alınmalıdır;⁸⁴

1. Halen devam etmekte olan ya da daha önceden tamamlanmış bifosfonat tedavisi
2. 8 haftadan uzun süredir maksillofasiyal bölgede nekrotik kemiğin açığa çıkmış olması
3. Çeneler bölgesine radyoterapi uygulanmamış olması

2.2.11. C-Terminal Çapraz Bağlı Telopektit (C-Terminal Cross LinkingTelopektide-CTX= Tip 1 Kollajen Karboksi terminal Çapraz Bağlı Telopektid)

Oral bifosfonat tedavisi gören hastalarda osteonekroz gelişme riskinin ölçülmesi için kullanılan bir testte mevcuttur. Terminal cross-linking telopeptidetype I serum test (CTX) olarak adlandırılan bu test ile hastada kemik yapım döngüsü ölçülmektedir. Bu test sonucunda elde edilen değer ve taşıdığı risk tablo 4'te gösterilmiştir.⁸⁵

Tablo 4: CTX Değerlerine Göre BRONJ Gelişim Risk Sınıflaması

CTX değeri (pg/mL)	Risk
<100	Yüksek
100-150	Orta
>150	Düşük

Bu sınıflandırma sonrasında serum CTX testi BRONJ hastalarına cerrahi yaklaşımlar öncesi olası risk tayininde kullanılmaya başlanmıştır.⁸⁶

2.2.12. BRONJ evreleri ve tedavi yaklaşımları

Genel olarak BRONJ tedavisi için iki tip tedavi yaklaşımı mevcuttur. Bunlardan ilki konservatif yaklaşım iken, diğeri ise ciddi olgularda nekrotik ve ekspoze kemiğin çıkarılmasından sonra mikrobiyal kontaminasyonu engellemek için sıkıca dokunun kapatılması olan daha agresif bir yaklaşımı içerir. Vakaların mandibular rezeksiyonu içeren radikal tedavilerinde ilgili bölgenin rekonstrüksiyonunda miniplak ve vida sistemleri ile birlikte en yaygın olarak ise iliak krestten alınan blok greft tercih edilmektedir.⁸⁷

Tedavi protokolünde bu temel yaklaşımın yanı sıra destekleyici tedavi amacıyla, hiperbarik oksijen (HBO), cerrahi kemik greftleme, büyüme faktörü ile kemiğin stimüle edilmesi, doku mühendisliği uygulamaları ve düşük enerji seviyeli lazer terapisi (LLLT) uygulanmaktadır.¹⁰³ BRONJ'un tedavisi zordur ve halen optimal tedavi stratejisi belirlenmeye çalışılmaktadır. Bu yüzden osteonekrozun oluşmasını önlemek çok önemlidir. Çoğu araştırmacı diş çekimi ya da diğer invaziv işlemlerden önce ilaç tatilini önermektedir. Osteoporoz tedavisi için antirezorptif ilaç alan hastalarda ilaç tatili uygulamasının yararlı olup olmamasını çürütecek yeterli bilgi ve kaynak bulunmamaktadır. Ancak AAOMS komitesi Damm ve Jones⁸⁸ tarafından tanımlanan ihtiyatlı, modifiye ilaç tatili yaklaşımını risk altındaki hastaları için göz önüne almış ve uzun süre (>4 yıl) ilaca maruz kalmış hastalar için faydalı olabileceğini uygun görmüşlerdir. Kanser hastalarında cerrahi işlemler öncesi IV bisfosfonat tedavisinin kesilmesi hakkında bilgiler yetersizdir. Ancak BRONJ gelişirse, onkolog hastalığın durumuna bağlı olarak yumuşak doku iyileşmesi tamamlanana kadar ilaç tedavisinin durdurulmasına karar verebilir.⁸⁸

Tablo 5:Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği (AAOMS) 2009 yılı görüş bildirgesine göre BRONJ evreleri ve tedavi yaklaşımları.⁸⁹

BRONJ Evresi †	Tedavi Yaklaşımı ‡
Risk kategorisinde Oral veya IV bifosfonat kullanan hastada nekrotik kemik bulunmamakta	Herhangi bir tedavi gerekli değildir Hasta bilgilendirilmelidir
Evre 0 Klinik olarak nekrotik kemik gözlenmemekte Spesifik olmayan semptomlar ve klinik bulgular mevcut	Semptomatik tedavi Ağrı kesiciler Antibiyotik kullanımını da içeren sistemik tedavi §
Evre 1 Aseptomatik hastada enfeksiyon bulgusu olmadan açığa çıkmış nekrotik kemik varlığı	Oral antibakteriyel ağız gargarası (klorheksidin glukonat %0.12, 2 ay süre ile günde 2 kez) Hastanın 3 aylık aralarla klinik takibi Hasta eğitimi Bifosfonat tedavi endikasyonlarının hekimi tarafından tekrar değerlendirilmesi
Evre 2 Açığa çıkmış nekrotik kemik varlığı İlgili bölgede ağrı ve eritemle birlikte enfeksiyon varlığı Pürülan direnç olabilir, olmayabilir	Oral antibakteriyel ağız gargarası (klorheksidin glukonat %0.12, 2 ay süre ile günde 2 kez) Oral antibiyotiklerle semptomatik tedavi § Ağrı kontrolü Yumuşak doku irritasyonunu ortadan kaldırmak için yüzeysel debridman
Evre 3 Ağrı ve enfeksiyonla birlikte açığa çıkmış nekrotik kemiğe aşağıdaki bulgulardan 1 veya birkaçının eşlik etmesi: Nekrotik kemiğin alveoler kemik sınırlarını aşarak patolojik kemik kırığına sebep olacakkadar büyük olması (örn. Maksillada maksiler sinüz ve zigomaya kadar uzanması) Ekstraoral fistül varlığı Oroantral/oronazal açıklığın varlığı Osteolizis varlığı	Oral antibakteriyel ağız gargarası Ağrı kontrolü Antibiyotik tedavisi § Cerrahi olarak nekrotik kemiğin debridmanı veya rezeksiyonu

† Bifosfonat tedavisi altında olan, çene kemiklerine radyoterapi uygulanmamış hastalarda 8-12haftada iyileşmeyen açığa çıkmış kemik varlığı

‡ Hastalığın evresine bakılmaksızın, etkilenmemiş kemik açığa çıkartılmadan mobil kemik, sekestr parçaları uzaklaştırılmalıdır. Açığa çıkmış nekroze kemik içindeki dişin çekimi düşünülmelidir.

§ Hastanın allerjisi yoksa genellikle uzun süreli düşük doz penisilin grubu tercih edilmelidir. Yüksek dozlar akut alevlenmelerde kullanılabilir. Amoksisilin 500 mg, 14 gün süreyle günde 3 kez

(Metronidazole ile kombine edilebilir) Metronidazole 250 mg, 14 gün süreyle günde 3 kez

2.3. Lazer

Laser (Lazer) kelimesi “Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation” ifadesinin baş harflerinin kısaltılması ile oluşmaktadır. Bu ifadenin Türkçe anlamı “Radyasyonun uyarılmış emisyonu ile ışığın güçlendirilmesi”dir.⁹⁰

2.3.1. Lazer Fiziği

Lazer fiziğini anlamak için lazerin adını oluşturan terimlerin bilinmesi gerekir. Işık, amplifikasyon, stimüle emisyon ve radyasyon.

Işık, partikül veya dalgaların özelliklerini sergileyebilen bir elektromanyetik enerji biçimidir. Bu enerjinin temel bileşeni "foton" dur . Fotonlar, ışık hızında hareket eder ve iki temel özellik ile açıklanabilirler;amplitüd ve dalga.⁹¹

Amplitüd: Vertikal ekseninde dalga boyunun tepe noktası ile tabanı arasındaki yüksekliktir. Dalga boyunun yoğunluk miktarını ifade eder. Birimi joule (J)'dür.⁹¹. Amplitüd, ışığın parlaklığı ile ilgili bir kavramdır.

Dalga boyu: Dalganın yatay eksenini kestiği iki nokta arasındaki mesafe dalga boyunu ifade eder. Lazerin cerrahi alana nasıl uygulanacağı ve nasıl bir doku etkileşimi olacağının belirlenmesi açısından bu fonksiyon oldukça önemlidir. Dalga boyunun ölçü birimi metredir.⁹¹

Işık dalgasının yatay ekseninde hareket ettikçe saniyedeki hareket sayısına ışığın salınımı yani “osküasyon” adı verilir. Bir salınım için gereken zaman aralığına ise “frekans” adı verilir ve ölçü birimi hertz'dir (Hz). 1 hertz, saniyede 1 salınım yapıldığını ifade eder. Frekans ile dalga boyu ters orantılıdır. Yani frekans düşük ise dalga boyu yüksek, frekans yüksek ise dalga boyu düşüktür. Velosite ise ışığın hızı anlamına gelmektedir.⁹¹

Lazer ışığı ile görünür ışık birbirinden farklıdır. Normal ışık, görünür spektrumdaki renklerin (kırmızı,turuncu,mor,mavi vb.) toplamından oluşur. Bu yüzden beyaz ışık şeklinde görülür. Lazer ışığı ise tek bir renkten oluşur. Lazer ışığının karakteristik

özellikleri vardır, bunlar: monokromatik olması, kohorent, kolimasyon ve enerji taşıyıcılıktır.¹⁰⁸

2.3.1.1.Kolimasyon (Doğrusallık):

Lazer ışınları, kolimasyon özelliği gösterdiği için enerjinin bir noktada yoğunlaşması mümkündür. Görünür ışıktaki fotonlar etrafa saçılırken lazer ışığındaki fotonlar belli bir noktada yoğunlaşır. Lazer ışığı kolimasyon etkisi sayesinde çok az yayılma göstermesi nedeniyle bir noktada toplanmakta ve uzak mesafelere kadar bu formu koruyabilmektedir.⁹²

2.3.1.2. Monokromatisite

Işığın rengini olduğu dalga boyu belirler. Görünür ışık farklı dalga boylarına sahip ışınları içerir. Lazer ışını ise aynı dalga boyuna sahip ışınlardan oluşur. Bu nedenle her bir lazer tipi için standart bir dalga boyu mevcuttur.⁹³

2.3.1.3. Enerji Taşıyıcılık

Lazer ışınlarının büyük bir elektromanyetik alan gücü vardır. Bu nedenle enerji taşıyıcılık özelliğine sahiptir.⁹²

2.3.1.4.Koherens

Lazer ışığı yayılırken lazer dalgaları şeklini, yüksekliğini ve derinliğini bozmadır. Tüm fotonlar aynı fazda ve aynı yönde hareket eder. Lazer ışığı bu senkronizasyon özelliği sayesinde sistemlerde çok iyi taşınabilir ve kolaylıkla yönlendirilebilir.⁹⁴

2.3.2.Lazer Doku Etkileşimleri

Dokuların optik özelliklerine göre lazer enerjisi ile doku arasında 4 tür etkileşim olur.⁹⁵

- **Transmisyon (Geçme):** Lazer ışığı hiçbir etki yaratmadan dokunun içerisinden direkt geçebilir. Bu özellik daha çok dalga boyu ile ilişkilidir. Diyod ve Neodmiyum lazerlerin dalga boyları suda absorbe olmaz. Yani kornea, lens, iris, sklera gibi yüksek su içerikli dokulardan direkt olarak geçer fakat suda yüksek oranda absorbe olan karbondioksit ve erbiyum lazerlerde enerjinin büyük kısmı dokulara iletilir.^{91,95}

- **Yansıma:** Lazer ışığı dokuya etki etmeden yüzeye temas ederek dışarıya doğru yansır. Yansıma istenmeyen bir özelliktir. Herhangi bir sebeple yansıma olursa, bu gözler için tehlikeli olabilir. Örneğin özellikle karbondioksit ve erbiyum lazerler, titanyum implantların yüzeyinden yansıma eğilimindedir ve bu yansıma hekime ve yardımcılara zarar verebilir. Yansımadan korunmak için lazer kullanılan oda kapalı olmalı, yansıtıcı yüzey bulunmamalı ve en önemlisi de hasta, hekim ve yardımcı her dalga boyu için özel olarak üretilen koruyucu gözlükleri takmalıdır.^{91,96}
- **Saçılma:** Lazer ışığı hedef dokudan komşu dokulara saçılır. Saçılma lazer enerjisini düşüren ve biyolojik etkisi bulunmayan bir ışığın oluşmasına neden olan etkileşimdir. Özellikle sağlıklı yumuşak dokuda meydana gelir. Saçılma ile yönü değişen fotonlar, etki istenilen alana komşu dokularda ısı artışı ve istenmeyen hasarlar oluşturabilir.⁹¹
- **Absorbsiyon (Soğurulma):** Lazer uygulandığı doku tarafından emilebilir. Gerçekleşmesi istenen etkileşim tipi budur.⁹⁷ Doku tarafından absorbe edilen lazer ışını miktarı lazer cihazlarının kullanım alanını belirler. Lazer ışınının absorpsiyon miktarını ise lazerin dalga boyu ve dalga şekli belirler.⁹⁸

2.3.3. Lazer Sistemlerinin Sınıflandırılması

Medikal ve dental lazerler güçlerine, kullanılan aktif ortama ve dalga boylarına göre sınıflandırılırlar.

2.3.3.1. Güçlerine Göre Lazer Tipleri

Lazer cihazları güçlerine göre yumuşak lazerler ve sert lazerler olarak ikiye ayrılır.

Yumuşak lazerler, düşük enerjili veya soğuk lazerler olarak da adlandırılırlar. Klinik kullanımda en yaygın olan yumuşak lazerler; Helyum-Neon (He-Ne), Galyum- Arsenid (Ga-As), Galyum-Alüminyum-Arsenid (Ga-Al-As) lazerlerdir. Hücresel aktiviteyi uyaran bu lazerler, 1-500 mW (miliwatt) güç aralığında olup dokularda termal etkiler yaratırlar.^{99,100}

Sert lazerler yüksek enerjili veya sıcak lazerler olarak adlandırılan, genellikle cerrahi amaçlarla kullanılan lazerlerdir. En sık kullanılan sert lazerler, CO₂, Nd: YAG ve Argon lazerlerdir. Uyguladıkları güç 30-100 W (watt) arasındadır.¹⁰¹

2.3.3.2. Elde Edildikleri Aktif Maddeye Göre Lazer Tipleri^{117,118}

1- Katı haldeki aktif madde kullamları lazerler;

- Ruby (yakut)
- Holmiyum: Yitriyum-Alüminyum-Garnet (Hol: YAG) lazer
- Erbiyum: Yitriyum-Alüminyum-Garnet (Er: YAG) lazer
- Neodmiyum: Yitriyum-Alüminyum-Garnet (Nd: YAG) lazer
- Erbiyum, Kromiyum Yitriyum-Skandiyum-Galyum-Garnet (Er, Cr: YSSG) lazer

2- Gaz haldeki aktif madde kullamları lazerler;

- Helyum-Neon (He-Ne) lazer
- Argon lazer
- CO2 lazer
- Eksimer lazer

3- Sıvı haldeki aktif madde kullamları lazerler;

- Dye lazer
- Rhodamine lazer

4- Yarı iletken haldeki aktif madde kullamları lazerler;

- Galyum-Arsenid (Ga-As) lazer
- Galyum-Alüminyum-Arsenid (Ga-Al-As) lazer

2.3.3.3. Lazer Işınının Dalga Boyuna Göre Lazer Tipleri

Lazer ışınları, dalga boylarına göre de sınıflandırılırlar. Buna göre;

- Ultraviyole ışık spektrumunda bulunan lazerler: Eksimer lazerler

- Görünür ışık spektrumunda bulunan lazerler: Argon ve Potasyum Titanil Fosfat (KTP) lazerler

-Kızılötesi ışık spektrumunda bulunan lazerler: Ga: As, Ga:Al:As, Nd:YAG, Er:YAG, Er,Cr:YSSG,CO, ⁹⁷

2.3.4. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Lazerler

2.3.4.1. Argon Lazer

Argon lazerlerin iki tip dalga boyu vardır: 488 nm (mavi) ve 514 nm (mavi-yeşil). FDA, 1991 yılında gingivektomi, frenektomi gibi oral yumuşak doku ve kompozit uygulamalarında, 1995 yılında diş beyazlatmada kullanımını kabul etmiştir.¹⁰² Her iki dalga boyu da diş sert dokuları tarafından çok az absorbe edildiği için diş çevresinde yapılacak olan yumuşak doku cerrahilerinde avantaj sağlar.¹⁰³

2.3.4.2. Karbondioksit (CO2) lazer

Aktif madde olarak CO2 gazı içerirler. Dalga boyu 10600 nm'dir. Dalga tipi olarak atımlı ve devamlı dalganın her ikisi de kullanılır.¹⁰⁴ 1970 yılından bu yana yumuşak doku cerrahilerinde kullanılmaktadır. Minimal skar dokusu oluşturarak güçlü hemostatik ve bakterisidal etki sağlayabilir.¹⁰² CO2 lazer, sert dokunun mineral komponentleri tarafından emilir.¹⁰⁴ Su içeriği az olan kemik gibi sert dokularda termal yan etkilerinin olması dezavantajıdır.⁹⁷

2.3.4.3. Diyod lazer

Dalga boyu 800-980 nm arasında olan sert ve yarı iletken lazerlerdir. Galyum, arsenid, alüminyum, indiyum gibi elementlerin değişik kombinasyonlarından oluşur(Ga-As, Ga-Al-As). Temaslı veya temassız olarak kullanılabilirler. Temaslı uygulamaları yumuşak doku cerrahilerinde kullanılırken, temassız uygulamalar ise derin dokulardaki vasküler lezyonların koagülasyonunda kullanılır.^{91,105} Hemoglobinin ve diğer pigmentlerin dokular tarafından yüksek oranda absorpsiyon gösterecekleri de hemostaz sağlama etkinliği bakımından Argon lazerlerin gerisindedir. Düşük Enerji Seviyeli Lazer (DESL) tedavisinde kullanılan yarı iletken diyot lazerler, biyostimülasyon ve ağrı kontrolü amacıyla kullanılırlar.¹⁰⁶

2.3.4.4. Nd: YAG lazer(Neodymium-doped: Yttrium-AluminumGarnet)

Diş hekimliğinde kullanılan ilk lazer olan Nd: YAG lazerin dalga boyu 1064 nm'dir. Yumuşak doku penetrasyonu iyi olduğu için lokal hemostaz sağlamada etkilidir.^{93,107} Dalga boyu düşük olduğu için aynı ölçülerde bir CO2 lazere göre doku destruksiyonu daha fazladır. Nd: YAG lazerlerde yansıma fazla olduğu için çevre dokuların etkilenmesi söz konusu olabilir. Bunu engellemek için temaslı çalışmayı sağlayacak uçlar, işlemlerin kontrollü olarak yapılmasını sağlar. Temassız uygulamalar pulpada analjezi sağlamak veya aftöz ülser tedavisinde kullanılabilir.^{97,108}

2.3.4.5. Erbiyum Türü Lazerler

Erbium lazerler iki alt gruptan oluşur. Bunlardan birisi Erbium, Kromiyum, Yitriyum, Skandiyum, Galyum, Garnet (Er,Cr: YSGG) lazer, diğeri ise Erbium-doped: Yttrium, Aluminum Garnet (Er:YAG) lazer'dir. Er,Cr: YSGG lazerler 2780 nm dalga boyuna sahipken, Er:YAG lazerler 2940 nm dalga boyuna sahiptir.

Er: YAG lazer suda en iyi absorbe edilen lazerlerdir.¹⁰⁴ 1997 yılında sert doku tedavilerinde, 1999 yılında yumuşak doku cerrahisinde ve 2004 yılında kemik cerrahisinde kullanımını FDA tarafından kabul etmiştir.¹⁰² Bütün dental lazerler içinde en az hemostaz sağlayan lazer oldukları için vaskülarizasyonun az olduğu dokularda kullanılması önerilmektedir.⁹¹

Erbium lazerler kemik cerrahisinde remodeling üzerinde olumsuz etkisi olmaması nedeniyle kullanılmaktadır. Ancak derinlik kontrolünün zor sağlanması nedeniyle sinüs lift operasyonunda membrana zarar verme ihtimalinin yüksek olmasından dolayı uygun değildir.^{91,109} Yumuşak doku ve kemik dokuya etkili olmasına rağmen implant yüzeyine zarar vermemesinden dolayı periimplantitis ve periimplant mukozitis tedavilerinde kullanılabilir.^{110,111}

2.3.5. Düşük Enerji seviyeli Lazer Uygulaması ve Dozaj

Düşük enerji seviyeli lazer uygulaması terapötik amaçlı ilk olarak 1968 yılında Master tarafından yapılmıştır.¹¹² Terapötik amaçlı kullanılan lazerlerin dalga boyu 500 nm ile 1100 nm, güç çıkış aralığı 1 mW ile 500 mW, enerji yoğunluğu ise 0.05 J/cm² ile 50 J/cm² arasında değişmektedir.¹¹³ Lazer uygulamalarının geniş bir terapötik aralığı olsa da önemli olan en uygun dozun uygulanmasıdır.

$$\text{-Uygulanan Enerji (Joule)} = \text{Güç (miliwatt)} \times \text{Zaman (saniye)}$$

-Doz = Uygulanan Enerji / Işınlanan Alan

Örnek olarak; 100 mW'lık bir lazer 10 saniye boyunca, bir cm²'lik alana uygulandığında; 100 mw x 10 sn = 1000 mJ = 1 J enerji elde edilir. Doz ise bir J / bir cm² = Bir J/cm² olarak hesaplanır.

Tıp alanında birçok hastalığı tedavi etmek veya semptomlarını azaltmak için düşük enerji seviyeli lazer uygulamaları kullanılmaktadır. Son yıllarda etkinliği birçok çalışma ile kanıtlanmış olmasına rağmen, hücresel ve moleküler düzeydeki rolü, uygulama protokolleri ve lazer kullanım parametreleri kesin olarak belirlenememiştir.¹¹³

2.3.6. Düşük Enerji Seviyeli Lazer (DESL) Biyostimülasyonu ve Etki Mekanizması

Biyostimülasyon, canlı organizmaların kendi kendini onarma ve iyileştirme yeteneklerinin uyarılması ve canlandırılmasıdır. Düşük enerji seviyeli lazer (DESL) tedavisi doku onarımını artırmak, iltihabı azaltmak ve analjeziyi indüklemek için kullanılan bir lazer tedavi yöntemidir.¹¹⁴ Diğer tıbbi lazer prosedürlerinden farklı olarak, DESL tedavisinin ablatif veya termal mekanizmaları yoktur, ancak ışığın emildiği ve kimyasal değişikliklere neden olduğu fotokimyasal bir etkiye sahiptir.¹¹⁵ DESL tedavi uygulamalarında kullanılan enerji çok düşük olduğu için dokularda 1°C'nin altında termal değişiklikler meydana gelir. Bu nedenle, düşük doz lazerlerin etkilerinin non termal olduğu kabul edilmektedir.¹¹⁶

DESL tedavisi mikro dolaşımda Adenozin-Tri-Fosfat (ATP), Deoksiribonükleik Asit (DNA) ve Ribonükleik Asit (RNA) sentezinde artış sağlar. Hücreye giren fotonlar mitokondri ve hücre membranındaki ışığa duyarlı kromoforlar tarafından absorbe edilir. Fotonlardan elde edilen enerji, hücre içinde ATP şeklinde hücre proliferasyonu ve fonksiyonlarını değiştirecek kimyasal enerjiye çevrilir. DESL uygulamaları ile aynı zamanda hücre membranı geçirgenliği de artarak mitoz ve proliferasyon gibi biyolojik süreçleri uyaran ek olarak kofaktör olarak kullanılan Ca geçişi sağlanır. Yüksek dozda lazer uygulandığında ise ATPaz (AdenozinTrifosfataz) ve Ca pompalarının fazla çalışması nedeniyle aşırı ATP tüketilmesine neden olur. Bu da hücre metabolizmasının inhibisyonuyla sonuçlanır.^{117,118}

2.3.7. DESL Biyostimülasyonunun Klinik Uygulamaları

Düşük enerji seviyeli lazerler ağrıyı, ödemi ve iltihabı azaltmak için canlı dokularda kullanılır. Esas olarak doku iyileşmesini teşvik eder ve böylece dokular üzerindeki terapötik etkilerinden faydalanır.¹¹⁹ DESL tedavisi yerine biyostimülasyon, fotobiyostimülasyon, fotobiyomodülasyon veya lazer biyoaktivasyon terimleri de kullanılabilir.¹²⁰

DESLT'nin oral ve maksillofasiyal bölgede kullanım yerleri aşağıda sıralanmıştır:

- Lokal analjezik ve antiinflamatuvar olarak,
- Miyofasiyal ağrı sendromunda,
- Periimplantitis tedavisinde,
- Parestezilerin tedavisinde,
- TME tedavilerinde,
- Nevraljilerin tedavisinde,
- Rapid maksiler genişletmeler sonrasında,
- Sert ve yumuşak doku iyileşmesinin hızlandırmasında,
- Herpes simpleks tedavisinde,
- Dental enfeksiyonlarda destek tedavide,
- Diş çekim kavitelerinde,
- Dentin Hassasiyetinde.¹²¹

2.3.8. Düşük Enerji Seviyeli Lazer Biyostimülasyonun Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi

DESL niniyileşme basamaklarını hızlandırdığı in vitro ve in vivo araştırmalarda gösterilmiştir. Kullanılan doz miktarları, lazer çeşitleri, uygulanan yerler farklı olsa da, çalışmaların ortak bulguları düşük dozlarda lazer biyostimülasyonun etkili olduğu yüksek dozlarda ise iyileşmeyi baskıladığıdır.^{122,123} DESL biyostimülasyonumast hücrelerine etki ederek vazoaktiviteyi ve dokudaki mikrodolaşımı artırır.¹²⁴⁻¹²⁵ Artan mikrodolaşım fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezinde artış gibi yumuşak doku iyileşmesinde etkili olan mekanizmaları harekete geçirir.¹²⁶ Çeşitli çalışmalarda DESL'nin kollajen gen ekspresyonunu artırarak kollajen doku artışı sağladığı belirtilmiştir.^{127,128}

DESL biyostimülasyonu ile makrofajların fagositik etkisi artar, doku iyileşmesi aşamasında gerçekleşen fibrin rezorbsiyonu hızlanır ve fibroblast büyüme faktörü salgılanır. DESL biyostimülasyonunun hücresel düzeyde etkili olduğu bir diğer yapı lenfositlerdir. Epiteldeki lenfositler üzerinde hareket arttırıcı özelliği sayesinde daha hızlı proliferasyon, granülasyon dokusu oluşumu ve buna bağlı olarak erken epitelleşme gerçekleşir.¹²⁹

DESL'nin sinir hücreleri üzerinde inflamatuvar mediyatör salgılanmasında azalma, daha hızlı rejenerasyon ve aksonal büyüme gibi etkileri vardır. Bu nedenlerle sinir rejenerasyonunu hızlandırıcı etkisinden de faydalanılır.¹³⁰

Kemik formasyonunda DESL biyostimülasyonunun olumlu etkisi olduğu birçok in vitro ve in vivo çalışmada ortaya konmuştur. Hücre aktivasyonu sonrası ATP ve ALT üretiminde artış ve kalsiyum salgılanması DESL'in kemik iyileşmesini stimüle edici mekanizmalardandır.¹³¹ Bir diğer mekanizma, vaskülarizasyonun artması ile mediyatör salınımı sonucunda osteoblastların osteositlere dönüşümünün sağlanması şeklindedir.¹³² Dental implant ile kemik arasında osteointegrasyonu da hızlandırıcı etkiye sahip olduğu belirtilen DESL'nin uygulama şekli konusunda net bir fikir birliği olmamakla birlikte birden fazla seans lazer uygulamasının kemik iyileşmesi ve mineralizasyonunu hızlandığı bildirilmiştir.¹³³

2.4. Fotodinamik Terapi(FDT)

Fotodinamik terapi (FDT), antimikrobiyal fotodinamik terapi, fotodinamik antimikrobiyal kemoterapi, fotodinamik dezenfeksiyon, letal fotosensitizasyon, foto radyasyon terapi, fototerapi yada foto kemoterapi olarak da bilinir.^{134,135} Kimyasal bileşiklerin mikroorganizmalar üzerindeki fotodinamik aktivitesi yüz yıldan fazla bir süredir bilinmektedir ve ışığın iyileştirici etkisinden binlerce yıl önce yararlanıldığı görülmektedir. Fotodinamik terapi' yi bilimsel bir yöntem olarak ilk kez Niels Finsen kullanmıştır. 19. yy'ın sonlarında Finsen kırmızı ışık kullanarak çiçek hastalığını tedavi etmeyi başarmıştır. Güneşin UV ışınını kullanarak lupusvulgaris (deri tüberkülozu)'i tedavi etmeyi başaran Finsen, bu çalışmasıyla Nobel ödülü almıştır.¹³⁶ Rabb, Jesionek ve VonTappenier 1904 yılında ışığın, fotosensitizer bir ajan ve oksijen ile birlikte kullanımının hastalıklı hücreleri hasara uğrattığını göstererek, bu durumu "Fotodinamik terapi" (FDT) olarak isimlendirmişlerdir.¹³⁷ Bakteri eliminasyonu amacıyla invaziv

olmayan düşük enerji seviyeli lazer ışığı kullanılan yeni bir çeşit fototerapi gündeme gelmiş ve FDT olarak adlandırılmıştır.^{137,138} Dougherty ve ark.¹⁵⁵ bu yeni yöntemi ilk kez farklı kanser türlerinin tedavisinde uygulamışlardır. FDT'de kullanılan ışığa duyarlı maddelerin tümörlere veya vasküler dokulara seçici afiniteye sahip olduğu, ışıkla aktive edildiğinde hücre ölümüne veya nekroz veya apoptozise yol açarak doku yıkımına yol açan sitotoksik etkiler oluşturdukları gösterilmiştir.^{139,140} Thomas Dougherty'nin, 1986 yılında Uluslararası Fotodinamik Derneği'ni kurması ve klinik araştırmaların genişlemesine yardımcı olmuş ve insanların FDT'ye olan ilgisinin daha da artmasına neden olmuştur. 1990 yılında, Avustralyalı Kennedy ve arkadaşları¹⁴¹ cilt tümörlerini tedavi etmek için ilk olarak topikal aminolevulinik asidi (ALA) kullanmıştır. Yüz ve kafa derisindeki prekanseröz lezyonların tedavisi için 1999 yılında Amerika'da *Food and Drug Administration* (FDA) onayı almış olan bu teknik günümüzde diş hekimliği alanında da sıklıkla uygulanmaktadır.^{142,143}

FDT fotosensitizer bir madde varlığında, uygun dalga boyunda ve dozunda bir ışık uygulamasıyla reaktif oksijen türleri oluşturarak hedef hücreleri ortadan kaldırır. Fotosensitizer, hedef hücrelerle etkileşime girerek hücreleri ışığa duyarlı hale getiren birmaddedir. Fotosensitizer ile duyarlı hale gelen hücrede, ışık kaynağından gelen foton enerjisinin fotosensitizeri aktive etmesi sonucu, hedef hücre için toksik olan singlet oksijen (1O_2) ve çeşitli reaktif oksijen türleri oluşturulmaktadır. Uygun dalga boyunda ve dozunda ışık etkisi ile fotosensitizer varlığında oluşan bir dizi fotokimyasal reaksiyon sonucu ortaya çıkan bu toksik ürünler, oksidatif hasar yolu ile hedef hücre ölümünü gerçekleştirmektedirler.¹³⁷ Yüksek doz lazerlerin aksine FDT, konakçı dokulara zarar vermeden bakterileri seçici olarak hedef alabilmektedir. Günümüzde bu tedavi yöntemi periodontal hastalıkların ve periimplantitislerin tedavilerinde klinikteki etkisi yeni bir tedavi yöntemi olarak yaygın olarak çalışılmaktadır. Bu yeni non-invaziv enfeksiyon kontrol yöntemi ağız hastalıklarının tedavisinde giderek daha fazla önem kazanmakta ve diş hekimliği alanında yeni ve önemli bir dezenfeksiyon yöntemi olarak tanıtılmaktadır.¹⁶⁰⁻¹⁶³

2.4.1. FDT'nin Etki Mekanizması

FDT; ışık, fotosensitif madde ve oksijen olmak üzere üç temel bileşenden oluşmaktadır. Hedef hücreler fotosensitif bir maddeyle boyandıktan sonra, fotosensitif madde spesifik dalga boyundaki ışıkla aktive edilerek uyarılmış forma girer. Uyarılmış

haldeki fotosensitif madde oksijen ile reaksiyona girdiğinde reaktif oksijen metabolitleri açığa çıkar. Bu sayede hedef hücrede hasar meydana gelir. Bu reaksiyon, hücresel düzeyde DNA ve sitoplazmikmembran hasarına yol açar, ancak bakterisidaletki daha çok sitoplazmikmembran hasarisonucu gerçekleşir. Sitoplazmikmembranda; membran taşıma sistemini inaktive ederek, plazma membranı enzim aktivitesini ve lipid peroksidasyonunuinhibe ederek hücre hasarı oluşturur.^{144,145}

FDT’defotosensitif maddeyi aktive eden spesifik dalga boyundaki ışık, bazal durum (*groundstate*)’dakifotosensitif maddeyi uyarılmış duruma (*tripletstate*)’a dönüştürür. Uyarılmış durumdaki fotosensitif madde, iki farklı yol izleyerek biyomoleküllerle reaksiyona girer.^{145,146} Birinci tip reaksiyonda; reaktif oksijen molekülleri, peroksitler ve süperoksitler açığa çıkar. İkinci tip reaksiyonda ise reaktif *singlet oksijen* (1O_2) oluşur. Her iki reaksiyon da hedef hücrelerin ölümüne yol açar. FDT’nin etkisi temel olarak *singlet oksijen* aktivitesi ile gerçekleşir. Singlet oksijen oldukça reaktiftir ve biyolojik maddelerle çok fazla etkileşime girer. Uygulama alanında oksidatif hasara neden olur. Bakteri, virüs, protozoa ve mantar türlerine karşı geniş bir antimikrobiyal etki gösterir.¹⁴⁷ Biyolojik sistemde ömrü 0,04 μs sn etki yarıçapı 0,02 μm ’dir.^{145,146} Böylelikle etki hedeflenen bölge ile sınırlı kalır ve çevre dokuya zarar vermesi engellenir.

FDT vücutta antienflamatuar, biyostimülatif ve biofilm parçalayıcı etki gösterebilir.¹⁴⁵ Antienflamatuar etkide lipopolisakkarit inhibisyonu yapar, proenflamatuar sitokin salımında azalmaya yol açar.¹⁴⁸ Işık kaynağı olarak düşük enerji seviyeli bir lazer kullanılırsa, hücrelerde biyostimülatif etki meydana gelecektir. Foton enerjisinin etkisi altında hücre mitokondrilerinde ATP sentezi artar ve proliferatif etki oluşur.^{149,145} Biofilm parçalayıcı etki ise, ışık kaynağı olarak kullanılan lazerlerin fotomekanik dalgalar oluşturarak biofilm bütünlüğünü bozma prensibine dayanmaktadır.¹⁵⁰

2.4.2. Fotodinamik Terapide Kullanılan Fotosensitizerler

Fotosensitif madde, hedeflenen bölgenin ışık kaynağından gelen enerjiyi absorbe edebilmesi amacıyla intravenöz, oral ve topikal yoldan kullanılan boya ve pigmentlerdir. Çok sayıda doğal ve sentetik fotoaktif bileşiğin fotosensitivite özelliği bulunmaktadır.¹⁴⁴

Birinci nesil fotosensitizerler 1970’ lerden ve 1980’ lerin başından beri mevcuttur. Bu bileşiklerin çoğu, klorin ve bakteriyoklorin türevlerinden oluşan siklik tetrapirollerdir, klinik olarak ilgili bileşikler ise en sık olarak hematoporfirinin yapısal türevleridir.^{151,152}

Birinci nesil ajanların yüksek agregasyon eğilimi, spesifikklik eksikliği, fizyolojik sıvılarda düşük çözünürlük ve kutanöz fototoksisite gibi birçok dezavantajları vardır.

Bu nedenle birinci nesil fotosensitizerlerin çoğu FDT'de kullanım için uygun değildir. Ancak bunlar, yeni fotosensitizerlerin sentezi için bir kaynak sağlamıştır.¹⁵³ Hematoporfirin ticari olarak Photofrin® olarak bilinir ve bugüne kadar en kapsamlı çalışılan ve klinik olarak kullanılan fotosensitizerdir. Bu fotosensitizer ajanı 1950' lerde akciğer, mesane, özofagus ve erken evre servikal kanserlerin tedavisi için onaylanırken, fotosensitizer ajanı olarak önemi yıllar sonra keşfedildi.¹⁵⁴ Birinci nesil fotosensitizer maddeler¹⁵¹;

- Hematoporfirin türevleri : 630 nm
- Fotofirin:625-635 nm

İkinci nesil fotosensitizerler, farmakokinetik özellikleri ve daha düşük toksisitenin yanı sıra, birinci nesil ajanların etkinliğini iyileştirme girişimi olarak 1980' lerin sonunda geliştirildi. En yaygın kullanılan ve iyi bilinen 5 aminolevulinik asit (ALA) ve hematoporfirinin yapısal olarak modifiye edilmiş bir versiyonudur (benzoporfirin türevleri gibi).^{151,152,155} Topikal ALA ve ester türevleri FDA tarafından onaylanmıştır ve prekanseröz lezyonlar, derinin bazal ve skuamöz hücreli karsinomu, Bowen hastalığı ve aktinik (solar) keratozlar ve gastrointestinal kanser gibi birçok hastalığı tedavi etmek için kullanılmıştır.¹⁵⁶ İkinci nesil fotosensitizer maddeler¹⁵¹;

- Benzoporfirin türevleri, vertoporfirin 689nm
- Mezo-tetrakis(4-sülfonatofenil) porfirin
- N-aspartiklorin e6, NPe6: 660nm
- Aminolevulinik asit (5-ALA): 635nm
- Temoporfirin (Foscan®) :652 nm

Üçüncü nesil fotosensitizerler en son geliştirilen tıbbi öneme sahip bileşiklerdir; İkinci nesil fotosensitizer türevleri, çeşitli sentetik stratejiler kullanılarak konjugasyonun mümkün olduğu farklı fonksiyonel gruplara sahiptir, bu nedenle bir dizi avantajları vardır.^{151,152} Üçüncü nesil fotosensitizer maddeler¹⁵¹;

- Gold-Nanoclustered Hyaluronan Nano-Assemblies
- Chlorin E6 (Ce6)+Upconversion nanoparticles: 980nm, 405 nm

- Photofrin+ gap junctional intercellular communication (Connexin 32)
- Ce6+tumor-targeting nanogel
- Ce6+ChitoUDCA nanoparticles: 200–400 nm
- ICG-loaded nanospheres coated with chitosan: 800–805 nm

FDT’de kullanılacak fotosensitizer maddelerin optimal fotofiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklere sahip olması beklenmektedir. Optimum bir fotosensitizer için gereksinimler şu şekildedir: ¹⁶⁷

- Yüksek derecede seçici tümör birikimi
- Düşük toksisite ve deri ve epitelden hızlı eliminasyon
- Biyolojik dokulardan düşük kayıplarla hızlı absorpsiyon
- İn vivo yüksek miktarda sitotoksik singlet oksijen üretimi
- Karlılık ve ticari kullanılabilirlik
- Suda, enjekte edilen çözeltilerde ve kan ürünlerinde çözünebilmeli
- Depolanmalı ve ışık uygulamasına dayanıklı olmalı

Günümüzde yukarıdaki kriterlerin tümünü karşılayan bir fotosensitizer olmamasına rağmen, bu liste yeni ajanların geliştirilmesine ilişkin genel rehberlik sağlar.¹⁵⁷ Halen, dünya çapında klinik kullanım için resmi onay almış yalnızca birkaç fotosensitizer vardır. Bu nedenle tedavi rejimleri için ek bileşikler bulmak için bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.^{158,159}

2.4.3. FDT’de Işık Kaynağı

Işık, doğrusal olarak yayılan elektromanyetik dalgaları tanımlar. FDT’de optimum etkiyi elde edebilmek için spesifik dalga boyunda ışık kaynağı kullanımı gerekir. Görünür ışık daha fazla tercih edilir. Görünür ışığın dalga boyu 400 ile 700 nm arasındadır. 600 nm’den küçük dalga boyları, endojen moleküller tarafından yüksek oranda absorpsiyona uğrar.¹⁴⁶ Bu nedenle, konak dokular üzerindeki olası yan etkileri en aza indirmek için FDT’de 600 nm’den daha büyük bir dalga boyu seçilmelidir.^{160,161}

FDT’de ışık kaynağı olarak lazerler de sık kullanılır. Ayrıca LED (Light Emitting Diode), tungsten filament, kuartz halojen, xenon ark, fosfor kaplı sodyum lambalar da kullanılır.¹⁶⁰

Lazerler; tek renkli, düz, yoğun, yüksek genlikli, güçlü, aynı fazlı ve paralel dalgalar halinde ışık demeti üretir.¹⁶²

Diş hekimliğinde kullanılan lazerler elektromanyetik spektrumuna göre geniş dağılım göstermektedir. FDT’de kullanılan lazerler ise; helyum-neon (633 nm), diyod(655, 685,810, 980 nm), argon (488, 514 nm) ve KTP (potasyum titanil fosfat) (532 nm) lazerlerdir. Günümüzde diyod lazerler FDT için ilk tercih haline gelmiştir.¹⁵⁶

Diyod lazerler genellikle yumuşak doku uygulamalarında insizyon, hemostaz ve koagülasyon etkilerinden dolayı kullanılır.^{162,163} Dalga formları pulsatif veya devamlıdır. Uygulama uçları fiber optiktendir ve çoğu protokolda yüzey teması gerekmektedir.¹⁶² Farklı dalga boyları için farklı tipler vardır. Indiyum, galyum, arsenik fosfat (InGaAsP – 655 nm), galyum, alüminyum, arsenik (GaAlAs – 685 nm), galyum, arsenik (GaAs – 810 nm) ve indiyum, galyum, arsenik (InGaAs – 980 nm), farklı tip diyod lazerdir. Dalgaların hemoglobin ve pigment dokular tarafından absorpsiyonu yüksektir. Su molekülleri tarafından absorpsiyonu ise düşüktür. Biyolojik dokuların yüksek geçirgenliği nedeniyle kullanım sırasında termal hasar riski vardır.^{162,163}

Diğer ışık kaynaklarından biri de LED’dir. Yarı iletken, diyot bazlı LED’in ana malzemesi silikondur. Üzerinden akım geçtiğinde fotonları serbest bırakarak ışık yayarlar ve farklı açılarda ışık verecek şekilde üretilmiş uçları bulunmaktadır. Lazerlerle karşılaştırıldığında termal hasar riski yoktur. Kullanım konusunda çok hassas değildir.

Düşük maliyetlidir ve taşınması kolaydır.^{145,164,165}

2.4.4. FDT’nin Avantajları

Fotosensitizer ilaçların belirli doku katmanları tarafından seçici emilimi, optik fiberler kullanarak lazer ışığının direkt yönlendirilmesi, yara izlerinin olmaması ve aşırı büyüyen dokuda ilacın lokalizasyonu ile elde edilen oldukça seçici doku nekrozu, FDT’ nin potansiyel avantajlarıdır. Ayakta veya gününbirlik hastanede yapılabilir ve toplam dozu sınırlandırmaya gerek kalmadan tekrarlanan dozlar uygulanabilir. Tekrarlanan tedavi ile tedaviye direnç gelişmez.¹⁴⁰

2.4.5. FDT’nin Limitasyonları

FDT, etkili olacak doku derinliğine ve ışığın uygun yere yönlendirilmesini gerektirir. Lazerin optimum ışık dağılımı ve doktorlar arasındaki işbirliği ve koordinasyon çok karmaşıktır ve gerekli ışık kaynağının mevcudiyeti her zaman bir zorluk olmuştur.

Günümüzde, ucuz taşınabilir ışık kaynakları daha kolay temin edilebilir. FDT ablatif bir prosedürdür ve histolojik tanı için materyal sağlamaz. Tedavi öncesinde teşhis konulmalıdır. Bazı fotosensitizerlerde birkaç hafta süren kalıcı cilt fotosensitivitesi, FDT'nin terapötik olarak kullanımını sınırlamaktadır. FDT ayrıca büyük tümörlerin tedavisinde daha az etkilidir çünkü ışık bu patolojilere çok fazla nüfuz edemez.¹⁶⁶⁻¹⁶⁷ FDT lokal bir tedavidir ve genellikle metastatik kanseri tedavi etmek için kullanılamaz.¹⁶⁷

2.4.6. FDT'nin Yan Etkileri

FDT'nin yan etkileri, tedavinin nasıl yapıldığına bağlıdır ve kişiden kişiye değişiklik gösterecektir. Ortaya çıkan yan etkileri etkileyen faktörler:

- Vücudun hangi bölümünün tedavi edildiği
- Verilen fotosensitizer ilaç türü
- İlaç verilmesi ve ışık uygulaması arasındaki zaman
- Tedaviyi takiben ışığa karşı cilt hassaslığı

FDT' nin ana yan etkisi, uygulanan fotosensitizer ilaca bağlı olarak birkaç gün veya hafta süren rezidüel sistemik fotosensitizasyondur. Sistemik uygulandığında, bir süre devam eden rezidüel cilt fotosensitivitesi ortaya çıkabilir. Güneş ışığı, fotosensitizer ilacı aktive edebilir ve sonuç olarak ciltte birinci veya ikinci derece yanık oluşabilir. Bu nedenle hastalara, ilaç tamamen elemine olana kadar parlak ışığa veya güneş ışığına maruz kalmamaları talimatı verilir. Ayrıca cilt ve gözler yoğun ışığa maruz kalmadan korunmalıdır. Bundan başka FDT tedavisi ağırlı bir işlem olmamasına rağmen, hastalarda FDT' den birkaç saat sonra ağrı olabilir. Lazer tedavisinden önce veya sonra ağrı kesiciler kullanılabilir.

Tümörleri tedavi etmek için kullanıldığında, sağlıklı dokuya verilen hasar minimumdur ve yakındaki dokularda yanma, şişlik, ağrı ve yara izi olması muhtemeldir. Daha az yaygın olan diğer yan etkiler ise; öksürük, yutma güçlüğü, mide ağrısı, ağırlı nefes alma veya nefes darlığı, alerjik reaksiyonlar, karaciğer değerlerinde değişiklikler şeklindedir.¹⁴⁰

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 08.01.2021 tarihli, 2020/16 protokol no'lu onayı ile Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nde yürütülmüştür. Çalışmamızda 32 adet ergin dişi 250-300 gr ağırlığında wistarrat kullanılmıştır. Tüm hayvanlar çalışma öncesi sistemik enfeksiyon ve anatomik malformasyon açısından değerlendirilmiştir. Ratlar Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nde her grup için ayrı kafeslerde, aynı laboratuvar şartlarında barındırılmıştır (Resim 3). Hayvanlar için standart şartlar olan 20 ± 2 C° sıcaklık, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık %50 $\pm$ 10 nem oranı ve havalandırma tertibatı olan güneş alan bir ortam sağlanmıştır. Hayvanlar herhangi bir kısıtlama ve özel koşul uygulamaksızın standart sıçan yemi ve musluk suyu ile beslenmiştir.

3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmamızda toplam 32 adet rat kullanılmıştır. Ratlar rastgele seçilerek her grupta 8 adet olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır.

1. Grup(Kontrol Grubu): Bu gruptaki ratlara steril salin enjekte edildi ve diş çekimi yapıldı.

2. Grup(ZOL Grubu): Bu gruptaki ratlar zoledronik asit enjekte edildi ve diş çekimi yapıldı.

3. Grup(ZOL+DESL Grubu): Bu gruptaki ratlara zoledronik asit enjekte edildi, diş çekimi yapıldı ve tekrarlayan dozlarda DESL'le biyostimülasyon yapıldı.

4. Grup(ZOL+FDT Grubu): Bu gruptaki ratlara zoledronik asit enjekte edildi, diş çekimi yapıldı ve tekrarlayan dozlarda FDT yapıldı.

Tablo 6: Deney Grupları

Gruplar	İsimlendirme
1.Grup	Kontrol
2.Grup	ZOL
3.Grup	ZOL+DESL
4.Grup	ZOL+FDT

3.3. Deneye Hazırlık

Çalışmamızdaki ratlardan diş çekimi öncesi anestezi uygulamak için önce tartılarak ağırlıkları belirlendi. Her havyan için uygun anestezi dozu hesaplandıktan sonra 50mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar® flk., Pfizer, 50mg/ml solüsyon) ve 10mg/kg ksilazin hidroklorür (Rompun® enj. %2 sol. Bayer, Germany) işlem yapılacak gruba intraperitoneal olarak uygulanıp, karanlık, sessiz bir odada bekletildi.



Resim 1: Ratların genel anesteziye alınması için yapılan intraperitoneal enjeksiyon

3.4. Deney aşaması

Kontrol grubundaki ratlara 7 hafta boyunca haftada 2 defa olmak üzere %0.09' lik 0,45 ml steril salinintraperitoneal olarak enjekte edildi. İlk enjeksiyondan 3 hafta sonra diş çekimi yapıldı.

ZOL grubundaki ratlara 7 hafta boyunca haftada 2 defa olmak üzere 100 mg /kg serumda seyreltilmiş 0,45ml(0.04 mg) zoledronik asit(Ostezolen®, Recordati, Türkiye) intraperitoneal olarak enjekte edildi. İlk enjeksiyondan 3 hafta sonra diş çekimi yapıldı.

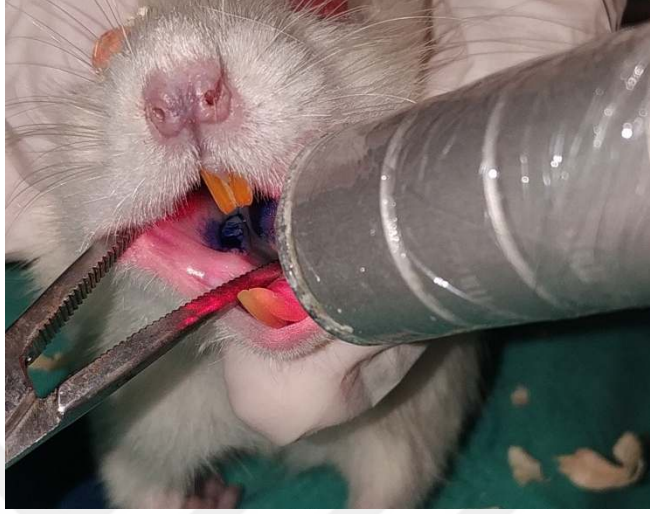


Resim 2:Sağ 1.molar diş çekim soketi

ZOL+DESL grubundaki ratlara 7 hafta boyunca haftada 2 defa olmak üzere 100 mg /kg serumda seyreltilmiş 0,45 ml(0.04 mg) zoledronik asit (Ostezolen®, Recordati, Türkiye) enjekte edildi. İlk enjeksiyondan 3 hafta sonra diş çekimi yapıldı. Diş çekiminin 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12. günlerinde 940nm dalga boyunda Ga-Al-As lazer cihazı (Ezlase; BIOLASE Technology Inc. Irvine, CA, USA) kullanılarak DESL biyostimülasyonu yapılmıştır. Biyostimülasyon her seansta 10 J/cm²'lik olacak şekilde 3w güç, devamlı modda 10 sn süresince yara yerine dik olacak şekilde en yakın mesafeden uygulanmıştır.

Zol+FDT grubundaki ratlara 7 hafta boyunca haftada 2 defa olmak üzere 100 mg /kg serumda seyreltilmiş 0,45ml (0.04mg) zoledronik asit(Ostezolen®, Recordati, Türkiye) enjekte edildi. İlk enjeksiyondan 3 hafta sonra diş çekimleri yapıldı. Diş çekimini takiben 0, 2, 4, 6, 8, 10 ve 12. günlerde; çekim soketlerine fotodinamik tedavi uygulaması amacıyla fotosensitizer madde olarak metilen mavisi(Gündüz Kimya Metilen Mavisi %1'lik solusyonİst, Türkiye) (100mg/ml) bir aplikatör yardımıyla sürüldü ve DESL cihazıyla (Ezlase; BIOLASE Technology Inc. Irvine, CA, USA) aktivasyon yapıldı. Biyostimülasyon

her seansta 10 J/cm²'lik olacak şekilde 3w güç, devamlı modda 10 sn süresince yara yerine dik olacak şekilde en yakın mesafeden uygulanmıştır.



Resim 3:Çekim soketine metilen mavisi ve DESL uygulaması

Kontrol, ZOL+DESL ve ZOL+FDT gruplarında diş çekimi öncesinde yapılan anestezi uygulamasından sonra toplamda 4 adet rat kaybedilmiştir.

Diş çekimi için kullanılacak cerrahi ekipman steril örtü üzerine yerleştirildi. Mandibula sağ 1.molar dişe ulaşmak için yanak ekarte edildi. Diş periotomla lükse edildikten sonra portegü yardımıyla atravmatik şekilde çekildi. Bütün deney gruplarında aynı cerrahi yöntemle aynı diş çekildi.

Diş çekiminden 28 gün sonra bütün hayvanlar genel anestezi altında servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildi. Sağ mandibula, diş çekim soketi ve yumuşak dokuyu da içerecek şekilde diseke edildi. Histolojik ve histopatolojik analiz için fiksatif solusyona konularak laboratuara gönderildi.

3.5 Histopatolojik inceleme

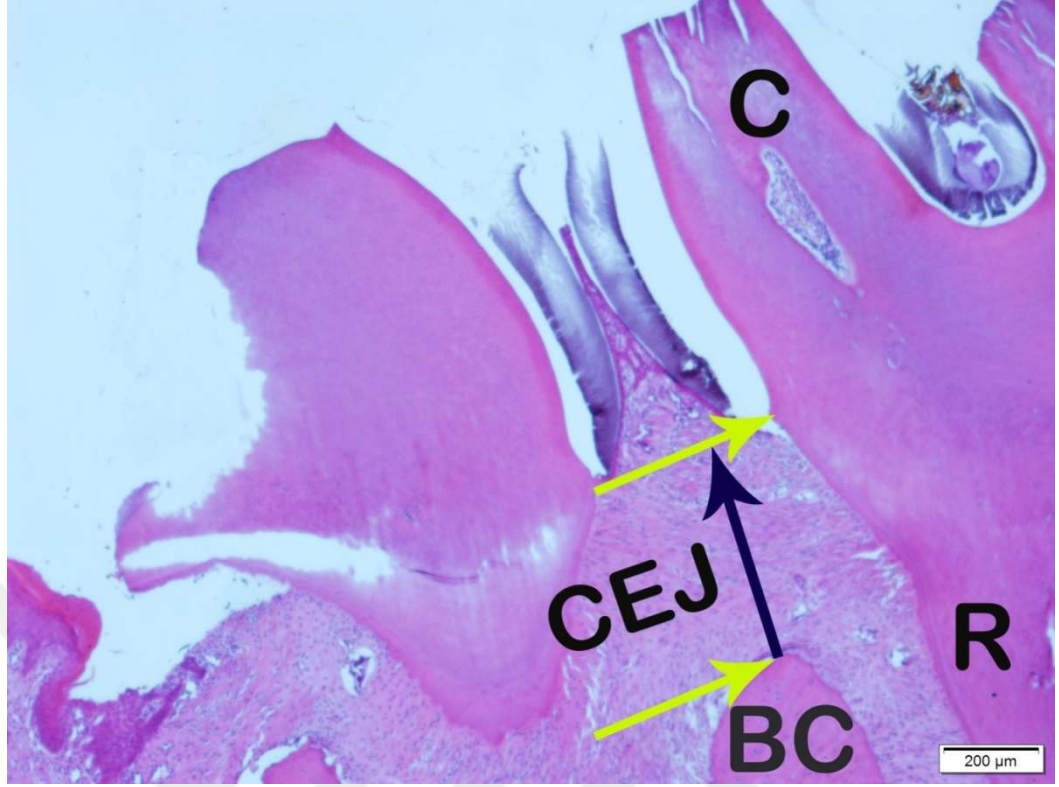
Deneklerin örneklem büyüklüğü Charan ve arkadaşlarının¹⁸⁵ çalışmalarına uygun şekilde hesaplanarak belirlendi.

3.5.1. Histolojik Doku Takibi

Sıçanlardan çıkarılan mandibulaya ait doku örnekleri 24 saat boyunca %10'luk nötral formalin solüsyonunda (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen, Germany) bekletilerek fiksasyon işlemi uygulandı. Fiksasyon aşamasını takiben mandibulaya ait doku örnekleri Morsens solüsyonunda 26 saat bekletilerek dekalsifikasyon işlemi uygulandı. Dekalsifikasyon işleminin ardından mandibulaya ait doku örnekleri rutin histolojik doku takibine uygun olarak sırası ile %50, %70, %80, %90, %96, %100 (üç seri) artan etanol (MerckGmbH, Darmstadt, Germany) serisi ile dehidratasyon işlemi uygulandı. Dehidrastasyon işleminin ardından iki ksilol (MerckGmbH, Darmstadt, Germany) serisi ile şeffaflaştırma (clearing) işlemi uygulanarak ardından granül yumuşak (42-44⁰C,Merck GmbH, Darmstadt, Germany) ve granül sert parafin (54-56C,Merck GmbH, Darmstadt, Germany) ile inkluzyonları yapıldı. Son olarak sert granül parafini (Merck GmbH, Darmstadt, Germany) ile doku gömme dispanseri (Leica EG 1150, Leica Biosystems, Alamanya) kullanılarak mandibulaya ait doku örnekleri parafin bloklara gömüldü. Mandibula, doku kasetlerinden rotary mikrotom (Leica, RM2525, Germany) aracılığıyla 4-5 µm kalınlığında kesitler alınarak Harris hematoksilin (Merck GmbH, Darmstadt, Germany) ve Eosin G (Merck GmbH, Darmstadt, Germany) (H+E) boyaları kullanılarak, boyama işlemi uygulandı.

3.5.2. Kantitatif Analiz

H+E boyası ile boyanan mandibulaya ait kesitler dijital kamera ataçmanlı (Olympus Corp. DP71, Tokyo, Japan) ışık mikroskobu ile (OlympusCorp. BX51, Tokyo, Japan) uyumlu Olympus DP71 programının arbitrary probu ile CEJ-BC arası mesafe uzaklığı ve polyline probu kullanılarak osteosit/osteoblast ölçüldü (Resim4).¹⁶⁸ Her bir sıçana ait preparattaki kantitatif ölçümler deney grupları bakımından körleştirilmiş iki histolog tarafından yapılmıştır.



Resim 4: Semento-enamel birleşim noktası ile kemik kreti arası mesafe (Cemento-enamel junction- Bone cret, CEJ-BC), Olympus BX51 ışık mikroskobuna bağlı Olympus DP71 dijital kamerası ve Olympus DP71 programının arbitrary probu kullanılarak ölçülmesinin temsili ışık mikroskopik resmi.
Diş Kökü (R), Diş pulpası (P), Kemik krest (BC), Kuron (C), CEJ (kuyruklu ok).

3.5.3. Semi-kantitatif analiz

Mandibula histopatolojik analizinde Ervelino ve arkadaşlarının¹⁸⁶ histopatolojik doku hasarı (HDHS) modifikasyonuna (Tablo 7) uygun olarak inflamasyon, ödem, epiteliyal ülserasyon, nekrotik kemik ve semento-enamel birleşim noktası ile kemik kreti arası mesafe (CEJ-BC) ölçülerek hesaplanmıştır (Tablo 8).¹⁶⁹ Nekrotik kemiklerin skorlanmasında Sarkarat ve arkadaşlarının çalışmalarına uygun olarak osteosit kayıplarına bağlı olarak gözlemlenen laküal boşluklar göz önünde bulundurularak Tablo 8’de gösterildiği şekilde skorlanmıştır.¹⁷⁰ Semi-kantitatif analiz, iki farklı histopatolog tarafından her sıçana ait mandibulanın 30 farklı doku kesitlerinden rastgele seçilerek ölçülmüştür. Histopatologlar çalışmanın deney gruplarını göremeyecek şekilde körleştirilmiştir.¹⁶⁹⁻¹⁷¹

Tablo 7:Ervolino ve arkadaşlarının modifiye edilmiş Histopatolojik Doku Hasar Skorlaması (HDHS).¹⁸⁶

İnflamasyon	
Skor	Bulgu
0	
1	İnflamatuvar hücrelerin diğer bağ dokusu hücrelerine oranı <1/3
2	İnflamatuvar hücrelerin diğer bağ dokusu hücrelerine oranı 1/3-2/3
3	İnflamatuvar hücrelerin diğer bağ dokusu hücrelerine oranı >2/3
Epitel hücrelerde kayıplar (Epitelial Ülserasyon)	
0	Normal
1	Epitelial tabakada incelme
2	Epitel hücrelerinde kısmi kayıp
3	Epitel hücrelerin total kaybı
Ödematoz alanlar	
0	<%5
1	%6-%25
2	%26-%50
3	>%50
Semento-enamel bağlantı noktası ile kemik kreti arası mesafe (Cemento-enamel junction –BC, CEJ-BC)	
(Uygulama grubu/Kontrol grubu)	
0	>1.5
1	1.25-1.5
2	1-1.25
3	1
Nekrotik Kemik (osteosit kaybı ile eşlik eden boş lakün yüzdesi)	
0	<%5
1	%6-%25
2	%26-%50
3	>%50

1.5. İstatistiksel Analiz

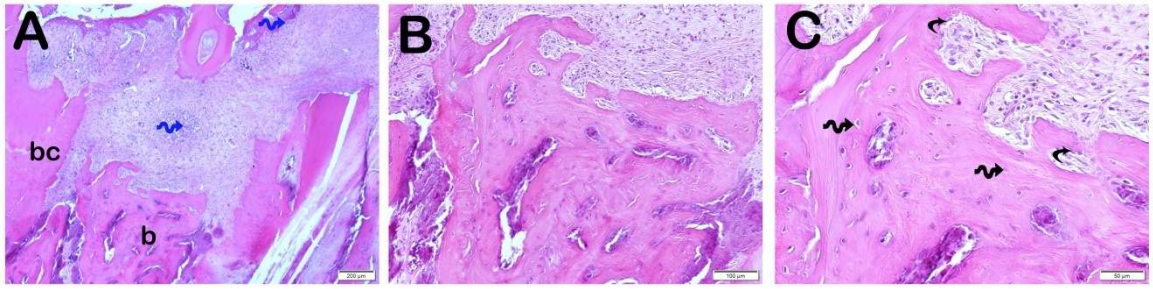
Kantitatif ve semi-kantitatif analizler sonucunda elde edilen veriler SPSS 20.0 (IBM Corp. NY, Armonk, USA) istatistik programı kullanılarak hesaplandı. Veriler Shapiro-Wilk test, Q-Q plot, Skewnes-Kurtosis değerleri, Levene's testi ile değerlendirilerek normal dağılıma uygunluğu değerlendirildi. Parametrik veriler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde hesaplanarak gruplar arasındaki farklılıklar sırası ile One-way ANOVA ve Tukey HSD testi (post doc) ile değerlendirildi. Parametrik veriler medyan ve %25'lik-%75'lik çeyreklik dilimler şeklinde hesaplandı. Parametrik veriler Kruskal Wallis ve bunu takiben Tamhane T2 testi ile gruplar arasındaki farklılıklar değerlendirildi. İstatistiksel olarak $p \leq 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.



4.BULGULAR

4.1. Histopatolojik Analiz

Mandibulaya ait kesitler ışık mikroskobu altında incelendiğinde sadece dişin çekildiği herhangi bir tedavinin uygulanmadığı kontrol grubunda yaygın ödematoz alanlar, gingivanın lamina propria tabakasında yaygın infiltratif alanlar tespit edilmiştir. Bunun yanında, gingiva epitelinde kayıplara bağlı olarak çok katlı yassı epitelin incelmış olduğu saptanmıştır (Resim 5).



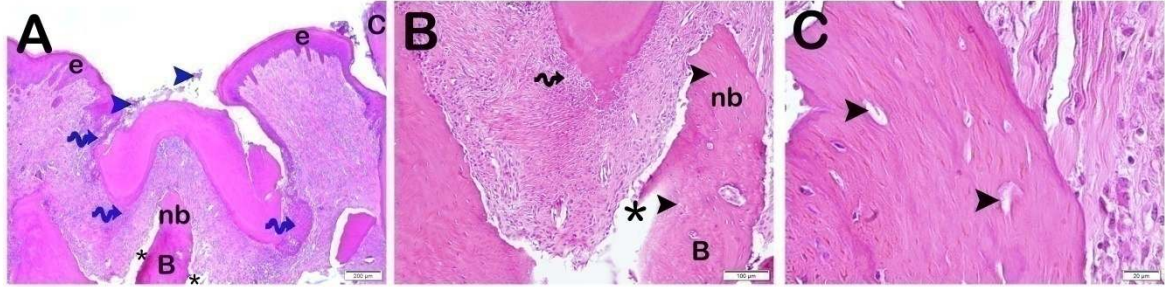
Resim 5: Kontrol grubuna ait çene kemiği kesitlerinin temsili ışık mikroskobik resmi. H&E.

Kemik crest (**BC**), Kemik (**B**).

Osteoblast (kıvrık ok), Osteosit (siyah spiral ok).

A(x4)-B(x10)-C(x20): Kontrol grubuna ait çene kemiği kesitlerinde dişin çekildiği bölgede yaygın inflamasyon(**mavi spiral ok**), Epitel hücrelerinin dökülmesine bağlı olarak incelme (**mavi ok başı**) ve yaygın ödematoz alanlar (**yıldız**)gözlenmekte (HDHS:8(7-9)).

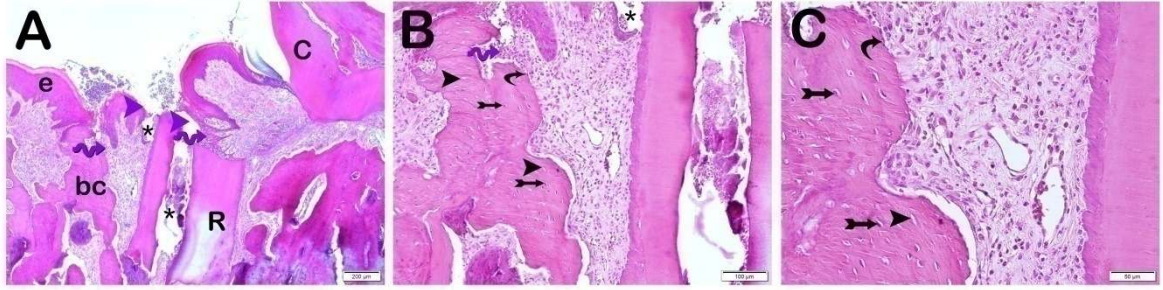
Benzer olarak zoledronik asit uygulama grubunda ödematoz alanlar gözlemekle beraber gingivanınlamiapropriasında yaygın infiltratif alanlar olduğu saptanmıştır. Ayrıca çok katlı yassı epitelin kayıplarının da eşlik ettiği gözlenmiştir (Resim6).



Resim 6:Zoledronik asit grubuna ait çene kemiği kesitlerinin temsili ışık mikroskopik resmi. H&E. Çok katlı yassı epitel (e), Kemik (B), Kron (C), Osteoblast (kıvrık ok), Osteosit (siyah spiral ok). **A(x4)-B(x10)-C(x40):**Zoledronik asit (ZOL) grubuna ait kesitlerinde ödematoz alanlar ve yer yer infiltratif alanlar (**mavi spiral ok**) ve epitel hücrelerinde dökülmeler(**mavi ok başı**) izlenmekte. Bunun yanında, yaygın olarak boş lakünler (siyah ok başı) ile eşlik eden nekrotik kemik (nb) yapısı gözlenmekte (HDHS: 9(9-10)).

Bunun aksine, Kontrol ve zoledronik asit grubuna kıyasla zoledronik asit +DESL ve zoledronik asit +FDT gruplarında gingivada ödematoz alanlarda ve infiltratif alanların

belirgin olarak azalmış olduğu izlenmiştir (Resim 7). Bununla beraber zoledronik asit +FDT uygulama grubunda gingivanın çok katlı yassı epitelinde kayıpların azalmış olduğu saptanmıştır (Resim 8). Ancak zoledronik asit+DESL uygulama grubunda ise yer yer epiteliyal kayıplar tespit edilmiştir (Resim 7).



Resim 7: Zoledronik asit (ZOL)+Düşük Enerji Seviyeli Lazer (DESL) uygulama grubuna ait çene kemiği kesitlerinin temsili ışık mikroskopik resmi. H&E.

Çok katlı yassı epitel (e), Kemik (B), Kron (C), Kök (R), Osteoblast (kıvrık ok), Osteosit (siyah kuyruklu ok).

A(x4)-B(x10)-C(x40):Zoledronik asit+Düşük Enerjili Seviyeli Lazer uygulama grubunda (ZA+DESL) infiltratif alanlar (**spiral ok**) ve epitel hücre (**ok başı**) kayıplarında azalma olduğu gözlemlenmekte. Bunun yanında yer yer orta derecede ödematoz alanlar (**yıldız**)ve boş lakünler ile karakterize osteosit kayıpları (**siyah ok başı**)izlenmete (HDHS: 6(5-7)).

4.2. Kantitatif Analiz

Kontrol grubunda $442.95 \pm 29.50 \mu\text{m}$ olan CEJ-BC arası mesafenin zoledronik asit grubunda $602.82 \pm 69 \mu\text{m}$ 'e yükseldiği saptanmıştır (Table 2; $p=0.000$). Benzer olarak zoledronik asit+DESL grubunda $489.23 \pm 45.36 \mu\text{m}$ 'e (Table 2; $p=0.026$) ve zoledronik asit +FDT grubunda ise $829.52 \pm 50.75 \mu\text{m}$ 'e (Table 2; $p=0.000$) yükselmiş olduğu saptanmıştır. Bunun yanında CEJ-BC arası mesafenin; zoledronik asit grubunda zoledronik asit+DESL uygulama grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Table 2; $p=0.000$). Bunun yanında zoledronik asit+FDT grubunda CEJ-BC arası mesafenin, zoledronik asit grubuna kıyasla daha fazla olduğu saptanmıştır (Table 2; $p=0.000$).

Tablo 8: Semento-enamel birleşim noktası ile kemik kreti arası mesafe (aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma).

Grup	Semento-enamel birleşim noktası ile kemik kreti arası mesafe, (CEJ-BC (μm))
Kontrol	442.95 ± 29.50
Zoledronik asit (ZOL)	602.82 ± 69^a
Zoledronik asit +Düşük Enerji Seviyeli Lazer (DESL)	$489.23 \pm 45.36^{b,c}$
Zoledronik asit + Fotodinamik Terapi (FDT)	$829.52 \pm 50.75^{a,c,d}$
^a $p=0.000$; Kontrol grubuna kıyasla, ^b $p=0.026$; Kontrol grubuna kıyasla, ^c $p=0.000$; ZOL grubuna kıyasla, ^d $p=0.000$; ZOL+DESL grubuna kıyasla, One-Way ANOVA/Tukey HSD test.	

Kemik dokusunda osteosit ve osteoblast hücre sayımında kontrol grubuna kıyasla, zoledronik asit grubunda osteosit ve osteoblastik hücre sayısının istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olduğu saptanmıştır (Resim 5-6; Tablo 9; sırası ile: $p=0.003$; $p=0.007$). Bunun aksine zoledronik asit+DESL ve zoledronik asit+FDT grubunda ise osteosit sayısı zoledronik asit grubuna kıyasla anlamlı olarak artmış olduğu gözlenmiştir (Resim 6-8;Tablo9; sırası ile: $p=0.010$; $p=0.002$). Yine zoledronik asit+DESL ve zoledronik asit +FDT grubunda osteoblast sayısının, zoledronik asit grubuna kıyasla anlamlı olarak artmış olduğu belirlenmiştir (Resim 6-8;Tablo9; sırası ile: $p=0.043$; $p=0.012$).

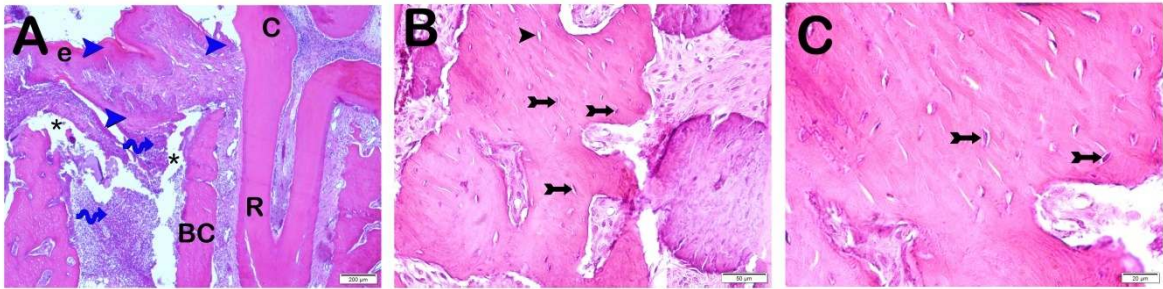
Tablo 9:Semi-kantitatif analiz(aritmetik ortalama±standart sapma).

Grup	Osteosit	Osteoblast
Kontrol	444.83±215.08	55.33±34.93
Zoledronik Asit (ZOL)	21.50±58.56 ^a	14.5±6.37 ^d
Zoledronik asit +Düşük Enerji Seviyeli Lazer (DESL)	538.50±118.66 ^{a,b}	46±8.07 ^e
Zoledronik asit +Fotodinamik Terapi(FDT)	364.00±115.05 ^{a,c}	52.67±10.82 ^f

^a $p=0.003$; Kontrol grubuna kıyasla,
^b $p=0.010$; ZOL grubuna kıyasla,
^c $p=0.002$; ZOL grubuna kıyasla,
^d $p=0.007$; Kontrol grubuna kıyasla,
^e $p=0.043$; ZOL grubuna kıyasla,
^f $p=0.012$; ZOL grubuna kıyasla,
One-Way ANOVA/Tukey HSD test.

4.3 Semi-kantitatif analiz

Kontrol grubu ile zoledronik asit gruplarında PMNL infiltrasyonu gözlemlenen alanların birbirine benzer olduğu saptanmıştır (Resim5-6, Tablo 10). Bunun aksine kontrol ve zoledronik asit gruplarına kıyasla zoledronik asit+DESL ve zoledronik asit+FDT gruplarında PMNL infiltratif alanların azalmış olduğu gözlenmiştir (Resim5-8, Tablo 10). Bununla beraber zoledronik asit+FDT grubunda zoledronik asit grubuna kıyasla infiltratif alanların anlamlı derecede daha az olduğu gözlenmiştir (Resim 6-8, Tablo 10). Ancak zoledronik asit+DESL ve zoledronik asit+FDT grupları arasında infiltratif alanlar açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (Resim 7-8, Tablo 10).



Resim 8: Zoledronik asit (ZOL)+Fotodinamik Terapi (FDT) uygulama grubuna ait Çene kemiği kesitlerinin temsili ışık mikroskopik resmi. H&E.

Çok katlı yassı epitel (e), Kemik (B), Kron (C), Kök (R), Osteoblast (kıvrık ok), Osteosit (siyah kuyruklu ok).

A(x4)-B(x10)-C(x40):Zoledronik asit+Fotodinamik Terapi (ZOL+FDT) grubunda (infiltratif alanlar (**spiral ok**), epitel hücre (**ok başı**) kayıplarında, ödematoz alanlarda (**yıldız**) ve kemik dokusunda nekrotik alanlarda azalma izlenmekte. Bunun yanında kemik dokusunda yaygın olarak tipik yapıdaki osteositler gözlenmekte (HDHS: 2(2-2.5).

Çene kemiğine ait kesitler de gingivanın lamina propria tabakasındaki ödematoz alanlar ışık mikroskobu altında incelendiğinde kontrol ve zoledronik asit gruplarının benzer olduğu saptanmıştır (Resim5-6; Tablo 10). Bunun aksine, kontrol ve zoledronik asit gruplarına kıyasla zoledronik asit+DESL ve zoledronik asit+FDT gruplarında ödematoz alanların anlamlı olarak azalmış olduğu gözlenmiştir (Resim5-8;Tablo 10). Bununla beraber gingivanın lamina propria tabakasındaki ödematoz alanlar bakımından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir (Tablo 10).

Zoledronik asit grubu çene kemiği kesitlerinde, çok katlı yassı epitel hücrelerindeki kayıplara bağlı olarak gözlemlenen ülseratif lezyonlarda artış ve epitel tabakası kalınlığında kontrol grubuna kıyasla azalma saptanmıştır (Resim5-6;Tablo 10). Bunun aksine, Zoledronik asit+DESL ve Zoledronik asit+FDT gruplarında gingivanın epitel kalınlığının zoledronik asit grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğunu saptanmıştır (Resim 6-8; Tablo 10). Ayrıca zoledronik asit gruplarında çok katlı yassı epiteldeki hücre kayıpları zoledronik asit+DESL ve zoledronik asit+FDT grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazla olduğunu gözlemledik (Resim 6-8; Tablo 10).

Zoledronik asit grubu çene kemiği kesitlerinde nekrotik kemik miktarı, kontrol grubuna kıyasla artmış olduğu saptanmıştır (Resim 5-6;Tablo 10). Bunun aksine Zoledronik asit grubuna kıyasla, zoledronik asit +DESL ve Zoledronik asit+FDT grubunda nekrotik kemik kaybının azalmış olduğu saptanmıştır (Resim 5-8;Tablo 10).

Tüm bu bulgular ışığında histopatolojik doku hasarı skorlaması (HDHS) bakımından gruplar incelendiğinde; Kontrol grubunda 8(7-9) olan HDHS, zoledronik asit grubunda 9(9-10)'a yükselmiş olduğu saptanmıştır (Resim5-6, Tablo 10). Bunun aksine, zoledronik asit +DESL grubunda 6(5-7)'e ve zoledronik asit+FDT grubunda ise 2(2-2.5)'e anlamlı olarak azalmış olduğunu saptanmıştır (Resim7-8;Tablo 10). Bununla beraber Zoledronik asit+FDT grubunun HDHS skoru 2(2-2.5), Zoledronik asit 6(5-7) ve

Zoledronik asit+DESL 6(5-7) gruplarına kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır.

Tablo 10:Histopatolojik Doku Hasarı skorlaması sonucu(median(%25-%75 interquartilerange).

Grup	İnflamasyon	Epitel kaybı	Ödematöz alanlar	Nekrotik Kemik (Osteosit kaybı, boş lakün)	CEJ-BC (Kontrol grubu/ Uygulama grubu)	HDHS
Kontrol	2(2-2.5)	1(1-1)	2(2-2)	0(0-1)	3(1)	8(7-9)
Zoledronik Asit (ZOL)	3(2-3)	2(1.5-2.5)^a	3(2.5-3)	3(2-3)^a	1(1.36)	9(9-10)^g
ZOL+Düşük Enerji Seviyeli Lazer (DESL)	0(0-1)^{a,b}	1(1-2)^d	1(1-1)^a	1(1-2)^{b,e}	2(1.10)	6(5-7)^{a,b}

ZOL+Fotodinamik Terapi (FDT)	0(0-0.5) ^{a,b}	0.5(0-1) ^{b,c,f}	1(0-1) ^a	0.5(0-1) ^{b,f}	0(1.87)	2(2-2.5) ^{a,b,f}
^a<i>p</i>=0.000; Kontrol grubuna kıyasla, ^b<i>p</i>=0.000; ZOL grubuna kıyasla, ^c<i>p</i>=0.009; Kontrol grubuna kıyasla, ^d<i>p</i>=0.006; ZOL grubuna kıyasla, ^e<i>p</i>=0.002; Kontrol grubuna kıyasla, ^f<i>p</i>=0.000; ZOL+DESL grubuna kıyasla, ^g<i>p</i>=0.003; Kontrol grubuna kıyasla, Kruskal Wallis/Tamhane T2 test						

5.TARTIŞMA

Kemik dokusu, remodeling mekanizması ile varlığını sürdüren özel bir bağ dokusudur. Kemikteki yıkım osteoklastik aktivite sonucu gerçekleşirken, yapım osteoblastik aktivite sonucunda gerçekleşmektedir. Yapım ve yıkım mekanizmaları ömür boyu devam eden bir remodeling dengesi oluştururlar. Kemik dokusunda iyileşme temel olarak yara iyileşmesi mekanizmalarını izler.¹⁷²Yara iyileşmesi; bütünlüğünü kaybetmiş dokunun normal anatomik, fizyolojik ve histolojik yapısının tekrar geri kazanılması şeklinde tanımlanır. Bununla beraber yara iyileşmesi, organize ve karmaşık bir takım hücrel ve biyokimyasal olayları içermektedir. Bir diş çekim soketinin iyileşmesi sekonder yara iyileşmesinin özel bir örneğidir. Dişin soketten çıkarılmasının hemen ardından, çekim bölgesi kanla dolmaktadır. Diş çekim soketlerinde oluşan pıhtı 24-48 saat içinde organize olur. İlk haftada oluşan pıhtı, inflame hücrelerin üzerine göç ettiği geçici bir yapı iskelesi oluşturur. Organize olmuş pıhtının yüzeyi yara etrafındaki epitel doku ile örtülür. İkinci haftada pıhtı fibroplazi yoluyla organize olmaya devam eder ve yeni kan damarları pıhtının merkezine doğru girmeye başlar. Üçüncü haftada, diş çekim soketi granülasyon dokusuyla dolar ve yaranın etrafında zayıf bir kemik dokusu oluşur. Yara yüzeyi, minimal veya hiç yara izi bırakmadan tamamen yeniden epitelize olur.^{1,6,173}

Yara iyileşmesini etkileyen lokal ve genel faktörler olarak tanımlanan birçok faktör vardır. Bu faktörler iyileşme basamaklarını farklı yollarda inhibe ederek fizyolojik iyileşmeyi bozmaktadır. Enfeksiyon, ödem, basınç, iskemi ve yabancı cisimler enflamatuarfazı uzatarak iyileşme sürecini olumsuz etkileyen lokal faktörlerdir.^{174,175} Sistemik hastalıklar, yaş, beslenme, sigara, metabolik patolojiler, radyoterapi, kemoterapi ve kullanılan ilaçlar (Bifosfonatlar, Denosumab,Temsirolimus vs.)gibi yara iyileşmesini etkileyen durumlar ise genel faktörler arasında sayılır.¹⁷⁶⁻¹⁷⁷

Bifosfonatlar yara iyileşmesini etkileyen önemli ilaçlardan bir tanesidir.¹⁷⁸ Kemik metabolizmasını düzenleyen endojen inorganik pirofosfatların metabolize olmayan sentetik analoglarıdır. Bifosfonatların etki mekanizmaları karmaşıktır. Kemik yapım-yıkımının biyokimyasal ve hücrel metabolik yoluna etki ederler. Özellikle, osteoklastik aktivitenin güçlü inhibitörleridirler.¹⁷⁹ Bifosfonatlar; kemiğin yeniden yapımı sırasında, osteoklastik aktivite sonucu kemikte açığa çıkan kalsiyum ve fosfor kristallerinin kavitelere yapışır. Bu etkiler nitrojen içeren bifosfonatlar ve nitrojen içermeyen bifosfonatlar için benzerdir, ancak hücrel etkileri farklıdır.¹⁸⁰ Nitrojen içermeyen bifosfonatlar

osteoklastlar tarafından hidrolize olamayan adenozintrifosfat analoglarını inaktive etmek amacıyla metabolize edilirler. Bu durum sitotoksiktir ve apoptozisi tetikler.^{181,182} Nitrojen içeren bifosfonatlar, mevalonat yolundaki farnesil pirofosfat sentetaz enzimini inhibe ederler. Ek olarak, nitrojen içeren bifosfonatlar osteoklastların iyileşme oranını azaltır ve osteoblastları tetikler.¹⁹⁸ Ayrıca tümör hücrelerinin apoptosisini tetiklemek, hücrelerarası bölgeye tümör hücrelerinin adhezyonunu önlemek ve tümör invazyonunu inhibe etmek şeklinde birçok antitümör etki gösterirler.¹⁸² Bifosfonatlar ayrıca antianjiyogenez özelliğe sahiptirler ve T-hücrelerini aktive edebilirler.¹⁸³ İntravenöz bifosfonatlar gelişmiş biyoyararlanıma sahiptirler ve gastrointestinal yan etki göstermezler.¹⁸² Sıklıkla kemik metastazları, multiple miyelom, osteoporoz ve diğer kemik hastalıklarının tedavisinde kullanılır. Bifosfonatların uzun süreli kullanımı sonucu gelişen ve ciddi bir komplikasyon olan çene kemiğinin osteonekrozu (ONJ), ilk kez Marx ve ark.⁷⁶ tarafından tanımlanmıştır. Bu olgularda intravenöz (IV) bisfosfonatlarla tedavi edilen hastaların maksillofasiyal bölgelerinde iyileşmeyen, açığa çıkmış nekrotik kemik ile karakterize alanların mevcut olduğunu gözlemlemiştir. Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği (AAOMS), 2009 yılında yayınladıkları makalede, daha önce baş-boyun bölgesinden radyoterapi almamış, bisfosfonat kullanmış ya da kullanmakta olan hastaların çenelerinde 8 haftadan uzun süre mukozadan açığa çıkan kemik görüntüsünü ‘bisfosfonata bağlı çene kemiği osteonekrozu (BRONJ)’ olarak tanımlamıştır.⁶²

Çene kemiğinin osteonekrozunda çenelerdeki kemik dokusu, diş çekimi gibi küçük travmalardan sonra bile genellikle iyileşemez ve kemik açığa çıkar. Kemik bütünlüğünün bozulduğu, kemiğin açığa çıktığı çenelerin bifosfonatla ilişkili osteonekrozunda iyileşme sürecini hızlandırmak ve sorunsuz bir iyileşme sağlamak ilk hedef olmuştur.⁵⁸

Literatürde yara iyileşmesini değerlendirmek için in vivo çalışmalarda birçok hayvan modeli kullanılmıştır. Bunlar arasında, köpek, koyun, maymun gibi hayvan modelleri olmakla birlikte, hayvan teminindeki zorluklar nedeniyle araştırmacılar başka modeller üzerinde çalışmaya yönelmişlerdir. Yara iyileşmesinin değerlendirildiği birçok çalışmada deney hayvanı olarak rat kullanılmıştır.^{186,187} Aronson ve ark.¹⁸⁴ yaptıkları deneysel çalışmada rat modeli tercih etme nedenini düşük maliyetli olmaları, kolay temin edilebilmenin yanı sıra kemik metabolizmaları ve fizyolojileri hakkında geniş bilgi sahibi olunması şeklinde açıklamışlardır. Ratlar birçok fizyolojik ve farmakolojik çalışmada deney hayvanı olarak kullanılmaktadır.^{169,169} Ratların deney hayvanı olarak sık tercih

edilmesinin nedeni hızlı üreyebilmesi, deney uygulama aşamasında kullanımının pratik ve bakımının kolay olması, kısa sürede genetik açıdan benzer gruplar oluşturulabilmesidir. Araştırmalarda yara iyileşmesini modeli için dişi ratların mandibular dişleri çekildiği için bizde çalışmamızda aynı modeli kullanmayı tercih ettik. Literatürde araştırmacılar tarafından oluşturulan fare, rat, köpek, domuz gibi çeşitli BRONJ hayvan modelleri mevcuttur.¹⁸⁵ Deneysel olarak oluşturulan bifosfonata bağlı osteonekroz hayvan modeli için en sık ratların tercih edildiği görülmüştür.^{201,202} Bizde çalışmamızda BRONJ hayvan modeli için ratları tercih ettik.

Araştırmalarda ratlarda BRONJ hayvan modeli oluşturmak için zoledronik asit kullanılmaktadır. Ancak ratlarda zoledronik asitin kullanımıyla ilgili standart bir doz veya uygulama yöntemi bulunmamaktadır. Çalışmalarda birbirinden farklı dozlar farklı aralıklarla farklı uygulama yöntemleriyle kullanılmış ve yine farklı başarı oranlarında BRONJ oluşumu görülmüştür.²⁰²⁻²⁰⁴

Wistar ratlarda çalışma yapan Gutierrez ve ark.¹⁸⁶ deneklere 7 ve 14. günlerde 0.06 mg/kg zoledronatintraperitoneal yolla uygulamışlardır. Deneklerin 2. haftada diş çekimlerini gerçekleştirmişlerdir. Yaptıkları histolojik incelemelerde enfeksiyon, osteonekroz ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu parametrelerinin kontrol grubundan daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.²⁰⁵

Takaoka ve ark.¹⁸⁷ Sprague Dawley ratlarda gerçekleştirdikleri bir çalışmada diabetik ve sağlıklı ratlara bifosfonat uygulamışlardır. 21 hafta boyunca 2 haftada bir 0.035 mg/kg zoledronat IV olarak verilen deneklerin sol maksillermolar dişleri çekilmiştir. Çekimi takiben 2, 4 ve 8. haftalarda sakrifikasyonları gerçekleştirilen ratlardan elde edilen kesitler histolojik olarak incelenmiş ve bifosfonatın etkisi değerlendirilmiştir.¹⁸⁷

Ervolino ve ark.¹⁶⁹ yaptıkları çalışmada, BRONJ oluşturulan ratların alveol onarımında antimikrobiyal fotodinamik tedavinin (aFDT) etkilerini değerlendirmişlerdir. Ratlara, yedi hafta boyunca her üç günde bir 0.45 ml steril salin(SHAM ve SHAM / aFDT) veya 0.45 ml(0.04mg) zoledronik asit (ZOL ve ZOL / aFDT) intraperitoneal olarak enjekte etmişlerdir . Üç haftalık tedaviden sonra, mandibular sol 1.molar dişi çekmişlerdir. Bizde çalışmamızda kullanılan zoledronikasitin dozu, uygulama şekli ve tedavi süresi Ervolino ve ark.¹⁶⁹ nın yaptıkları çalışma referans alınarak yapılmıştır.

Günümüzde BRONJ gelişen hastalarda medikal tedavi, medikal/cerrahi tedavi ve medikal/cerrahi tedaviye ek olarak çeşitli destekleyici tedavileri içeren birçok tedavi

yöntemi kullanılmaktadır. Destekleyici tedaviler arasında; ozon tedavisi, hiperbarik oksijen tedavisi, trombosit konsantreleri, teriparatit tedavisi, DESL uygulamaları ve FDT gibi yöntemler kullanılmaktadır.^{188,189}

Fliefel ve ark.¹⁸⁸'nın yaptığı sistematik derlemede; minimal invaziv cerrahi tedavinin BRONJ tedavisinde en sık kullanılan yöntem olduğu gösterilmiştir. İnceledikleri çalışmalarda BRONJ gelişen toplam 767 hastanın sekestrektomi, küretaj veya debridman ile tedavi edildiği görülmüştür.¹⁸⁸ Bu sonuçlar, Alons ve ark.¹⁹⁰ 'nın yedi hastayı sekestrektomi ve küretaj ile tedavi ettiği çalışma ile korelasyon göstermiştir. Mitsimponas ve ark.¹⁹¹ BRONJ gelişen hastalarda kemik debridmanı, apse drenajı, ülser eksizyonu ve ekspoz alanların primer olarak kapatılması dahil olmak üzere çeşitli cerrahi prosedürler kullanmışlardır. Bu yöntemler ile hastalarda %53'lük bir genel başarı oranı elde ettiklerini bildirmişlerdir. Eckert ve ark.¹⁹² opere edilen 24 hastada % 58 başarı oranı bildirmişlerdir. Araştırmacılar cerrahi prosedür olarak, nekrotik kemiğin rezeksiyonu ve yumuşak dokuda primer kapama yapmışlardır.¹⁹² Millesi ve ark.¹⁹³ BRONJ gelişen hastayı sekestrektomi, debridman ve kısmi rezeksiyonla 6 ayda tedavi etmişler ve genel olarak % 50 başarı oranı bildirmişlerdir. Otto ve arkadaşları¹⁸⁸ ise tekrarlayan BRONJ vakalarında cerrahi tedavinin, tek iyileştirici tedavi olduğunu savunmuşlar ve radikal tedaviyi uygulamışlardır.

AAOMS yönergesinde ise göre cerrahi tedavinin mümkün olduğu kadar uzun süre ertelenmesi gerektiği ve ilaç tedavisinin öncelikli tercih edilmesi gerektiği bildirilmektedir⁸⁹. Van den Wyngaert ve ark.¹⁹⁶ ve Scoletta ve ark.¹⁹⁴ BRONJ'un medikal tedavisinin vakaların % 50'sinde mukozal iyileşme sağladığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte, çalışma grubundaki BRONJ lezyonlarının iyileşme oranı, tedavi sırasındaki BRONJ evresi ile önemli ölçüde ilişkili olduğu ve daha yüksek evrelerde daha düşük iyileşme oranları olduğu gözlemlenmiştir.¹⁹⁵ Bununla birlikte Gomez Font ve ark.¹⁹⁶ BRONJ'un tedavisinde uzun süreli antibiyotik kullanımını ve günde 3-4 kez klorheksidin gargara kullanımını önermişlerdir.

BRONJ tedavisinde büyüme faktörlerinin uygulanması da yumuşak ve sert doku iyileşmesini arttırdığı için bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Kemotaktik ajanlar gibi davranarak, anjiyogenezi, göçü, proliferasyonu ve kök hücrelerin kemik oluşturan hücrelere farklılaşmasını uyarırlar.¹⁹⁷ Bazı çalışmalarda tekrarlayan BRONJ vakalarının kemik rezeksiyonu ve ardından topikal PRP ile tedavi edildiği bildirilmiştir.^{198,199} Cardoso ve ark.²²³ yaptıkları bir çalışmada; toplam 30 Wistar Albino

ratta BRONJ geliştirilmesi sonrası cerrahi tedaviye ek olarak PRP uygulamasını değerlendirmişlerdir. Ratları eşit iki gruba ayırmışlar ve 15 günde bir olmak üzere toplamda dört kere intravenöz olarak 0.035 mg/kg oranında zoledronik asit uygulamışlardır. İlk gruptaki ratlarda diş çekimi sonrası gelişen BRONJ modeline karşı sekestrektomi ve PRP uygulaması yapmışlardır. İkinci gruptaki ratlarda ise diş çekimi sonrası gelişen BRONJ modeline sadece sekestrektomi uygulamışlardır. Çalışma sonuçlarını mikro BT ile değerlendirmişlerdir. Çalışmadan elde edilen sonuçlarda BRONJ gelişimi sonrası sekestrektomiye ek olarak PRP uygulamasının iyileşmeye anlamlı katkı sağladığı bildirilmiştir.²⁰⁰

Ozon kullanımı, avasküler nekroz ile ilişkili patolojilerde etkilidir ve endojen antioksidan sistemi uyararak ve / veya koruyarak ve serbest radikallerin sentezinde aktif olan ksantin / ksantinoksidaz yolunu bloke ederek etki eder.^{201,202} Aynı zamanda kan dolaşımını aktive ederek, kırmızı kan hücrelerinin sayısını ve hemoglobin konsantrasyonunu arttırarak, diyapedez ve fagositozu güçlendirerek ve mononükleer fagositik sistemi uyararak etki gösterir.^{203,204} Akdeniz ve ark.²⁰⁵ yaptıkları in vitro çalışmada ozon gazı tedavisinin bifosfonat uygulanan insan fibroblastlarında yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Araştırma sonuçları pamidronat, alendronat ve zoledronat uygulamalarının insan dişetindeki fibroblast DNA'larında genotoksik hasara neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca yazarlar plazma ile ozon gazı uygulamasının genotoksik hasarı anlamlı ölçüde azalttığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte plazma ile ozon gazı uygulamasının, deneysel ilaç gruplarının tümünde ameliyat sonrası 24. ve 48. saatlerde yara iyileşme oranlarını önemli ölçüde arttırdığı görülmüştür. Çalışmacılar; plazma ile ozon gazı uygulamasının özellikle cerrahi müdahale ile eş zamanlı uygulandığında dişeti iyileşmesinin gecikmesinin önlenmesinde ve BRONJ oluşumunun önlenmesinde yardımcı tedavi metodu olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.²⁰⁵ Ripamonti ve ark.²⁰⁶ konservatif tedaviye yanıt vermeyen 10 hastada, boyutu 2.5 cm'den daha küçük olan BRONJ lezyonlarında yağ süspansiyonu içinde medikal ozon uygulamasının etkinliğini değerlendirmişlerdir. Ozon terapisine başlamadan önce tüm hastalara 10 gün süre ile antibiyotik tedavisi uygulamışlardır. Ozon tedavisine başlamadan önce yara kenarları temizlenmiş ve lezyonlara 10 dakikalık seanslar ile ozonlanmışyağ uygulamışlardır. Araştırmacılar hastaların üçünde 3. seans sonunda, dördünde 4. seans sonunda ve üçünde de 10. seans sonunda tamamen iyileşme sağlandığını bildirmişlerdir.²⁰⁶

BRONJ'da yara iyileşmesini hızlandırmak, ödem ve iltihabı azaltmak, kök hücreleri harekete geçirmek ve kemik metabolizmasının baskılanmasını yavaşlatmak amacıyla HBO tedavisi de uygulanmaktadır. Son yapılan çalışmalar, HBO tedavisinin yara iyileşmesinde önemli rol oynayan reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) ürettiğini ortaya koymuştur. Ayrıca BRONJ hastalarında HBO tedavisinin kan damarlarını, oksijen konsantrasyonunu ve antibiyotik seviyelerini artırarak nekrotik doku etrafındaki enflamasyonu ve enfeksiyonu iyileştirdiğini bildiren çalışmalarda mevcuttur.^{207,208} Kalvariumda oluşturulan defektlerde hiperbarik oksijen tedavisi (HBO) ve sistemik ozon tedavisinin etkilerini araştıran Kan ve ark.²⁰⁹ cerrahi prosedür sonrasında 5, 15 ve 30. günlerde ratları kurban etmişlerdir. Yaptıkları histolojik incelemelerde HBO ve sistemik ozonun yeni kemik formasyonunu arttırdığını ayrıca HBO ve ozonun beraber kullanıldığı grupta daha fazla yeni kemik formasyonu gözlemlediklerini bildirmişlerdir.²⁰⁹

Rekombinant bir insan paratiroid hormonu olan teriparatid, osteoblastları ve ardından osteoklastları uyarak kemik döngüsünü düzenleyen bir osteo-anabolik ajandır.²¹⁰ Osteoklastik aktiviteyi artırarak kemik rezorpsiyonunu düzenler. Bu nedenle teriparatidin, bifosfonatlara maruz kalan kemiğin yeniden şekillenmesi üzerinde hızlı ve güçlü uyarıcı etkilere sahip olduğu bilinmektedir.^{211,212} Tekrarlayan BRONJ lezyonlarında teriparatidin kullanımı ilk olarak 3 ay boyunca teriparatid uygulanan bir hastada yumuşak doku iyileşmesi gözlemleyen Harper ve Fung²¹³, tarafından tanımlanmıştır. Ek olarak, Ohbayashi ve ark.²¹⁴ bir tekrarlayan BRONJ hastasında teriparatid tedavisinden 6 ay sonra kemik rejenerasyonunu bildirmişlerdir. Ma ve ark.²¹⁵ ise in vivo çalışmalarında teriparatidin, bifosfonatlar gibi anti-resorptif ilaçların inhibitör etkilerini tersine çevirdiğini göstermişlerdir.

Terapötik lazer tedavisi veya lazer biyostimülasyonu olarak da adlandırılan DESL'nin noninvaziv olması ve yara iyileşmesini hızlandırması en önemli avantajıdır. Yapılan hücre kültürü çalışmalarında DESL'nin rejenerasyon olan dokulardaki kan dolaşımını artırıcı etkisi belirlenmiştir.²¹⁶ Bu çalışmaları takip eden hayvan çalışmalarında DESL tedavisi uygulanan hayvanlardaki yaraların, kontrol gruplarına oranla daha hızlı iyileştiği bildirilmiştir.²¹⁷ Tekrarlayan BRONJ lezyonları, cerrahi lazer kullanılarak birçok çalışmada klinik olarak başarıyla tedavi edilmiştir. Stübinger ve ark.¹⁰⁹ ve Vescovi ve ark.²¹⁸ kemik debridmanı için bir Er: YAG lazer kullanmışlardır. Vescovi ve ark.²¹⁰ BRONJ vakaları üzerinde yaptıkları klinik bir çalışmada Nd:YAG lazeri biyostimülasyon amaçlı

kullanmışlardır. 1064 nm dalga boyundaki lazeri, nekrozlu sahaya bir hafta boyunca 5 kez ve 1 dk süreyle uygulamışlardır. Total doz 167.94 j/cm² olarak uygulanmıştır. Çalışma sonucunda medikal tedavi ile kombine uyguladıkları lazer tedavi grubundaki hastalarda, maksillada görülen lezyonlarda iyileşmenin daha hızlı gerçekleştiğini bildirmişlerdir.²¹⁹ Araştırmalara benzer şekilde bizde DESL tedavisini noninvaziv tedavi olarak uyguladık .

Fotodinamik terapi uygulamaları; minimal invaziv, sonuçları öngörülebilir ve klinik uygulaması kolay olan bir tedavi şeklidir. Fotodinamik terapi temelde görünür zararsız ışık, toksik olmayan bir fotosensitizer ilaç ve oksijen içeren toksik olmayan üç bileşenden oluşmaktadır: Hedef hücrelere bağlanan fotosensitizer madde uygun dalga boyundaki ışıkla etkinleştirilebilir. Bu aktivasyonun ardından reaktif oksijen ve bakteriler için son derece toksik olan diğer reaktif maddeler üretilir.²²⁰ Son yıllarda, literatürde FDT'nin yara iyileşmesi üzerine olan olumlu etkileri ve antimikrobiyal etkileri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁸⁷ Metilen mavisi 1920'lerden beri kullanılan bir fotosensitizer ajandır.²²¹ Mukozal premalign lezyonları saptamak ve cerrahide işaretleyici boya olarak kullanılmaktadır.^{222,223} Ayrıca günümüzde fotokatalitik hareketi sayesinde kan transfüzyonu yapmadan önce plazmada virüs inaktivasyonu için de kullanılmaktadır.²²⁴ Metilen mavisi pozitif yüklü olup direkt olarak hem gram pozitif hem de gram negatif bakterileri hedef alırlar.^{225,226} Bakterilerin dış membranına bağlanıp lokalize hasar oluşturarak kolaylıkla bakterinin içine penetre olurlar.²²⁵ Ervolino ve ark.¹⁶⁹ da yaptıkları çalışmada, BRONJ oluşturulan ratların alveol onarımında antimikrobiyal fotodinamik terapinin (aFDT) etkilerini değerlendirmişlerdir. Fotosensitizer ilaç olarak metilen mavisini tercih etmişlerdir. Metilen mavisi; dokular tarafından absorpsiyon özelliği yüksek olması, kolay ulaşılabilir olması, deneysel ve klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılması, maliyetinin düşük olması, biyouyumlu olması, uygulama sırasında özel tedavi ortamına ihtiyaç duyulmaması ve mikroorganizmalara karşı direnç geliştirmemesi gibi avantajlar taşımaktadır. Bu nedenle bizim çalışmamızda da fotosensitizer ilaç olarak metilen mavisi kullanılmıştır.^{135,227} Bununla birlikte FDT'de fotosensitizer ilaç olarak indosianin yeşili kullanan çalışmalar da mevcuttur.¹⁸⁷

Poli ve ark.²²⁸ olgu sunumlarında, osteoporoz sebebiyle 3 yıl süresince intramusküler klodronat kullanan kadın hastaya, anterior mandibulada diş çekimlerini takiben 4.ayda kemiğin ekspoze ve enfeksiyon bulguları nedeniyle ilaca bağlı oluşan osteonekroz teşhisi konulmuştur. Tedavide sekestrektomi, flep kaldırılarak cerrahi

debridman yapılması ve destekleyici olarak cerrahi yapılan alana fotodinamik terapi uygulaması gerçekleştirilmiştir. Klinik ve radyolojik incelemede 6 aylık takip sonunda tedavinin başarılı olduğu tespit edilmiştir. Minamisakove ark.¹⁸⁹ yaptıkları klinik vaka çalışmasında; BRONJ gelişimi sonrası medikal-cerrahi tedaviye ek olarak 12 ay boyunca DESL ve FDT yapmışlardır. Çalışmacılar yapılan DESL ve FDT'nin, hastanın yaşam kalitesinin artmasına katkı sağlayabileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da BRONJ üzerinde pozitif etkileri nedeniyle DESL ve FDT uygulamaları kullanılmıştır.

DESL'nin etkisi, hasar gören bölgeye gelen kan akımını ve hasarlı dokuda yeni kılcal damar oluşumunu arttırmaktadır ve bu sayede doku daha çok oksijenize olmaktadır. DESL, yeni ve normal hücrelerin oluşmasını sağlayarak hasarlı dokuların iyileşmesini gerçekleştirir. Böylece doku iyileşmesi hızlanmaktadır. Hasarlı dokularda iyileşmenin sağlanması için DESL farklı dozlarda ve farklı aralıklarla kullanılarak başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan birçok çalışmada diyot lazerin farklı dalga boyu özelliğine sahip olan türleri kullanılmıştır. Bu nedenle, DESL uygulamasının biyostimülasyonda kullanılmasında standart bir protokol bulunmamaktadır.²²⁹

Altay ve ark.²³⁰'nın evre 2 ve evre 3 BRONJ gelişen hastalarda yaptığı çalışmada medikal-cerrahi tedaviye ek olarak 808 nm dalga boyunda, 0,5 W güçte, devamlı modda, oral mukozadan 0,5-1 cm mesafede, enerji yoğunluğu 5 J / cm² olan diyot lazer kullanmışlardır. Yazarlar bu protokol ile DESL uygulamasının BRONJ lezyonlarının medikal-cerrahi tedavisine yardımcı bir tedavi olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir.²³⁰

Statkievicz ve ark.²³¹'nin yaptıkları çalışmada BRONJ geliştirdikleri ratlarda 660 nm dalga boyunda, 35 mW güçte, devamlı modda, 60 saniye boyunca total enerjisi 74.2J / cm² olan diyot lazer kullanmışlardır. Çalışmacılar; BRONJ geliştirilen ve lazer uygulanan grupta oluşan kemik hacminin sadece BRONJ geliştirilen gruba oranla anlamlı seviyede yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Atasoy ve ark.²³² diabetik ratlarda yaptıkları çalışmada diyod lazerin farklı dozlarda uygulamalarının yara iyileşmesi üzerine olan etkilerini incelemişlerdir. Ratların tibialarında defekt oluşturmuşlardır. 940 nm dalga boyundaki diyod lazeri 5 J/cm², 10 J/cm² ve 20 J/cm² dozlarda kullanmışlardır. Dördüncü hafta sonundaki değerlendirmelerde 10 J/cm² dozunda DESL yapılan grupta diğer gruplara göre fibroblast hücre sayısında anlamlı seviyede artış gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda da Atasoy ve ark.'nın

yaptıkları çalışmadaki 940 nm dalga boyundaki, 10 J/cm² dozundaki ve 3W gücündeki DESL uygulama protokolü referans alınmıştır.²³²

Literatürde BRONJ modeli oluşturulan ratlarda zoledronik asitin inflamasyona etkisini değerlendiren birçok çalışma mevcuttur. Statkievicz ve ark.²³¹ zoledronik asitin ve DESL'nin çekim soketine etkisini histopatolojik ve histomorfometrik olarak değerlendirmişlerdir. Zoledronik asit uygulanan grupta 7 rattan ikisinde sadece bağ dokuyu etkileyen yaygın infiltrasyon, 5 ratta ise hem bağ dokuyu hemde kemiği etkileyen yaygın infiltrasyon oluştuğunu bildirmişlerdir. Ervolino ve ark.¹⁶⁹ da çalışmalarında zoledronik asit uygulanan ratlarda benzer sonuçları bildirmişlerdir. Ayrıca yazarlar çalışmalarında zoledronik asit grubunda kontrol grubuna kıyasla epitelyum kalınlığında daha fazla incelmeye görüldüğünü ve 3 örnekte ekspozite kemik görüldüğünü bildirmiştir. Ayrıca yazarlar tarafından kontrol grubu örneklerinde nekrotik kemik bulunmadığını ve zoledronik asit grubu örneklerinde ise nekrotik kemik dokusu görüldüğü bildirilmiştir.

Scheper ve ark.²³³ oral mukozayı temsil eden insan hücre kültürü, insan dişeti fibroblast hücre kültürlerini kullanarak bir çalışma yayınlamışlardır. Hücre kültürleri 0.25, 0.50, 1 veya 3 l mol/l artan doz miktarlarında zoledronik asit'e maruz bırakılmış ve hücrelerdeki apoptozun fiziksel belirtileri mikroskopik olarak belirlenmiştir. İlk hücre hasarı 3 l mol/l dozda 6 saat gibi bir erken vakitte gözlenirken, 1 ve 0.5 l mol/l zoledronik asit'e maruz bırakılan hücrelerde sırasıyla 10 ve 14 saatte gözlemlendi. 24 saatte hem keratinosit hem fibroblast hücrelerinin parçalandığı ve yüzen ölü hücreler göstermeye başladığı görüldü, bu da zoledronik asitin doza bağlı şekilde apoptozu tetiklediğini gösterir. Çalışmamızda da benzer şekilde zoledronik asit grubunun kontrol grubuna göre daha fazla epitel kaybı ve inflamasyon oluşmuştur.

Vasconcelos ve ark.²³⁴ 2012 yılında yaptıkları deneysel hayvan çalışmasında ratlar 3 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubunda 10, zoledronik asit grubunda 12, klodronat uygulanan grupta 12 olmak üzere 34 dişli rat kullanılmıştır. Bütün ratlarda diş çekimi ve dişin çekildiği arkın karşı tarafında 3 mm uzunluğunda ve 1 mm derinliğinde yumuşak doku yarası oluşturulmuştur. Diş çekim bölgesinde, zoledronik asit grubunda klodronat ve kontrol gruplarına kıyasla nekrotik kemik ve mikrobiyal kolonilerin oranı anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Zoledronik asit grubuna kıyasla klodronatta bağ dokusu oranı anlamlı derecede daha yüksek olmasına rağmen, ancak kontrol grubuna göre anlamlı bulunamamıştır. Yumuşak doku yara bölgesinde, nekrotik kemik ve mikrobiyal kolonilerin

oranları zoledronik asit ve klodronat gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Bağ dokusu oranı, klodronat ve zoledronik asit gruplarına kıyasla kontrol grubunda önemli ölçüde daha artmış olduğu görülmüştür. Tüm bu çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla zoledronik asit grubunda inflamasyon ve ödematoz alanlar skoru daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca zoledronik asit grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede fark epitel kaybı olduğu görülmüştür. Bununla beraber nekrotik kemik skoru zoledronik asit grubu örneklerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda Vasconcelos ve ark.²³³ çalışmasında mikrobiyal kolonilerin anlamlı artışı ile bizim çalışmamızda yer alan inflamasyon artışının pozitif benzerlik gösterdiği düşünülmektedir. Çalışmamızdaki bu bulgular literatürde BRONJ modeli oluşturulan ratların histopatolojik verileri ile korelasyon göstermekte ve zoledronik asit uygulanan ratlarda önemli oranda iyileşme problemi olduğu görülmektedir.

DESL'nin yara iyileşmesine olumlu etkilerini gösteren in vivo ve in vitro çalışmalar bulunmaktadır. Lee ve ark.²³⁵ alendronatın oral keratinositler üzerindeki ve DESL'in alendronat uygulanan keratinositler üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. Çalışma sonucunda alendronatın keratinosit canlılığını, IL-8, VEGF ve kollajen tip I ekspresyonunu inhibe ettiğini ve DESL tedavisinin alendronatın inhibe edici etkisini azalttığını bildirmiştir. Statkievicz ve ark.²³¹ 'nın BRONJ modeli oluşturdukları ratlarda yaptıkları çalışmada zoledronik asit grubundaki 7 ratdan 2'sinde tüm bağ dokuda 5'inde hem bağ dokuda hem de kemik dokuda inflamasyon görüldüğünü, DESL grubunda ise 4'ünde inflamasyon görülmeyişini 3'ünde bağ dokuda kısmi inflamasyon görüldüğünü ve DESL grubunda zoledronik asit grubuna kıyasla daha az nekrotik kemik görüldüğünü bildirmiştir. Başka bir çalışmada, Nd:YAG lazer biostimülasyonu ve/veya konvansiyonel medikal/cerrahi yaklaşımlarla tedavi edilen 28 hastada, post-operatif dönemdeki klinik değişkenler (semptomların ciddiyeti, püy formasyonu, mukozal fleplerin primer iyileşmesinde başarı) değerlendirilmiştir. Çalışmada DESL uygulanan 14 hastadan oluşan grupta, 9 hastada klinik başarı (ağrı kontrolü, infeksiyon bulgularının, püy drenajının ve fistül varlığının giderilmesi) sağlanmış, 3 hastada ise, 4-7 aylık takip dönemlerinde semptomlara yönelik iyileşme kaydedildiği rapor edilmiştir.²¹⁸ Bu çalışmaların sonuçlarına benzer olarak bizim çalışmamızda kontrol ve zoledronik asit grubuna kıyasla zoledronik asit+DESL grubunda anlamlı olarak daha düşük inflamasyon skoru gözlenmiştir. Ayrıca zoledronik asit +DESL grubunda zoledronik asit grubuna kıyasla anlamlı olarak daha az

nektrotik kemik, ödematöz alanlar ve epitel kaybı skoru gözlemlenmiştir. Çalışmamızın bu bulguları literatürde yara iyileşmesine olumlu etkileri bildirilen DESL tedavisinin BRONJ üzerinde de etkili olabileceğini göstermektedir.

Bayram ve ark.²³⁶ yaptıkları çalışmada, DESL'nin zoledronik asit eklenmiş hücre kültürlerinde Alkalen fosfataz (ALP) aktivitesi ve insan osteoblast benzeri hücrelerinin proliferasyon düzeyi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. DESL uygulamasını takiben artmış ALP aktivitesi ve Saos-2 hücreleri üzerinde biyostimülatif etkiler gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda, osteoblastlar üzerindeki olumlu etkilerinden yola çıkarak DESL uygulamasının BRONJ tedavisinde yararlı bir destekleyici tedavi olabileceği görüşü öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde zoledronik asit+DESL grubunda zoledronik asit grubuna kıyasla osteblast ve osteosit sayısında anlamlı derecede artış gözlemlenmiştir.

Fotodinamik terapinin BRONJ üzerine etkisi ile ilgili literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır. Sarkanat ve ark.¹⁷⁰ çalışmalarında BRONJ oluşturulmuş 16 adet ratta diş çekim modeli uygulamışlardır. Ratlar kontrol ve uygulama olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Grupların ikisine de 0,04 mg zoledronik asit i.v. yolla kuyruk veninden 5 hafta boyunca, haftada 1 kez uygulanmıştır. 2 hafta sonra 1. molar diş çekimleri gerçekleştirilmiştir. Deney grubundaki ratlara diş çekimi yapılan seansta ve takip eden 7 hafta süresince, 808 nm dalga boylu düşük enerji seviyeli lazer cihazı ve 1 mg/ml indosyanin yeşili fotosensitizan maddesi ile FDT uygulanmıştır. Sonuç olarak deney grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede BRONJ evresi açısından gerileme(1. Evreden 0.evreye geçiş), histopatolojik ve histomorfometrik incelemede inflamasyonda azalma, canlı kemik oranında artış ve nekroze kemik oranında azalma ve osteoklast sayısında artış ölçülmüştür. Ervolino ve ark.¹⁶⁹'nın BRONJ modeli oluşturdukları ratlarda yaptıkları çalışmada zoledronik asit grubundaki 7 ratdan 2'sinde tüm bağ dokuda 5'inde hem bağ dokuda hem de kemik dokuda inflamasyon görüldüğünü, zoledronik asit+FDT grubunda ise 5'inde inflamasyon görülmediğini 2'inde bağ dokuda kısmi inflamasyon görüldüğünü bildirmişlerdir. Aynı zamanda zoledronik asit+FDT grubunda zoledronik asit grubuna kıyasla daha az nekrotik kemik görülmüştür. Sarkarat ve ark.¹⁷⁰'nın çalışmasında farklı fotosensitizan madde kullanılmakla birlikte, bizim çalışmamıza benzer pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda da bildirilen bu çalışmalara benzer şekilde zoledronik asit+FDT grubunda, zoledronik asit ve kontrol grubuna kıyasla epitel kaybı,

inflamasyon , ödematoz alanlar ve nekrotik kemik miktarı anlamlı derecede azalmıştır. Bazı çalışmalarda histopatolojik hücre sayımı üzerinden tedavi etkinliği değerlendirilmiştir. Sarkarat ve ark.¹⁷⁰ 'nın yaptıkları çalışmada zoledronik asit+FDT grubunda osteoklast sayısının arttığını bildirmişler. Bizim çalışmamızda ise zoledronik asit+FDT grubunda zoledronik asit grubuna göre osteosit ve osteoblast sayısının anlamlı derecede arttığı bulunmuştur.

Litaratürde FDT ve DESL'nin BRONJ'lu hastalarda etkisini karşılaştıran az sayıda çalışma vardır. Minamisako ve ark.¹⁸⁹ yaptıkları klinik çalışmada; Çenelerin ilaca bağlı osteonekrozu (MRONJ) gelişimi sonrası medikal-cerrahi tedaviye ek olarak klinik olarak iyileşene kadar 12 ay boyunca yüzeysel kemik debridmanı ve toplam 37 seans FDT ve DESL uygulaması yapmışlardır. Çalışmacılar yapılan DESL ve FDT'nin, hastanın yaşam kalitesinin iyileşmesine ve çenelerin ilaca bağlı osteonekrozun (MRONJ) evresinin gerilemesine yol açarak katkı sağlayabileceğini bildirmişlerdir.¹⁸⁹ Tartaroti ve ark.²³⁷ Çenelerin ilaca bağlı osteonekrozu(MRONJ) gelişmiş hastalarda Fotodinamik terapi ve DESL'nin uzun dönem sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Çenelerin ilaca bağlı osteonekrozunu(MRONJ) önlemek için diş çekiminin hemen ardından FDT uygulamışlardır. FDT için, 5 dakika boyunca soketin içine %0.01 metilen mavisi solüsyonu uygulamışlar ve ardından diyod lazerle [660 nm, 0.028cm², 0.1 W, 3.57 W/cm², 90 sn ve nokta başına 9 J, 321 J/cm², en az 3 noktada ve toplam enerji 27J]aktivasyon yapmışlardır. Işınlamayı, toplam doku onarımına kadar haftalık olarak tekrarlamışlardır. DESL tedavisi 808 nm diyot lazer, 0.028cm², 0.1 W, 3.57 W/cm², 30 sN, 107 J/cm², 3 J ve 12 J toplam enerji ile iyileşme sağlanana kadar uygulamışlardır. Sonuç olarak FDT ve DESL tedavi protokolleri, yalnızca diş çekimine bağlı MRONJ gelişimini önlemek için değil, aynı zamanda MRONJ lezyonlarını herhangi bir sorun olmaksızın erken evrelerde tedavi etmek için adjuvan yaklaşım olarak etkili olabileceğini söylemişlerdir. Rugani ve ark.²³⁸ ise yaptığı 12 hastadan oluşan olgu serisinde diyod lazer ile 50 mg/5 ml yoğunluğundaki metilen mavisi ilacını kullanılmışlardır. Bu çalışmanın sonucu olarak FDT'nin özellikle tedavinin erken evrelerinde başarısının oldukça yüksek olduğu, ileri evrelerinde ise destekleyici olarak kullanımının değerlendirilebileceğini ifade etmişlerdir. Ayrıca ışık cihazı olarak DESL cihazı kullanımının biyostimülasyon etkisinin iyileşmeyi olumlu etkileyebileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hem DESL hem de FDT uygulamasının BRONJ üzerinde olumlu etkileri olduğu görülmüştür. Ancak bizim çalışmamızda zoledronik asit+DESL ve zoledronik asit+FDT

grupları karşılaştırıldığında ise inflamasyon ve ödematöz alanlar skorlarının benzer olarak zoledronik asit+FDT grubunda epitel kaybı ve nekrotik kemik skorunun zoledronik asit grubuna göre anlamlı derecede daha az olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular her 2 tedavinin pozitif etkileri olduğunu ancak FDT'nin epitel kaybı ve nekrotik kemik açısından daha etkili olabileceğini göstermiştir. DESL ve FDT gruplarında azalan nekrotik kemik, inflamasyon skorları ve epitel kaybı klinik uygulamalar sonucu elde edilen verileri destekler niteliktedir. Ayrıca çalışmamız sonucu gözlemlenen zoledronik asit uygulanan ratlarda kontrol grubuna kıyasla epitel kaybı ile nekrotik kemik skorlarının ve semento-enamel birleşim noktası ile kemik kreti arasındaki yüksekliğin anlamlı derecede artması BRONJ oluşturulduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda BRONJ oluşturulmuş ratlarda diş çekimi sonrası DESL ve FDT'nin inflamasyon, nekrotik kemik, epitel kaybı skorları ve ostesit ile osteoblast hücre sayıları üzerinde olumlu etkileri görülmüştür. Çalışmamızda elde edilen veriler doğrultusunda BRONJ tedavisinde DESL ve FDT'nin kısa ve uzun dönem etkilerinin değerlendirilmesi ve standart tedavi protokolünün belirlenmesi için daha kapsamlı yeni kontrollü klinik ve hayvan çalışmalarına ihtiyaç duyulduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızın limitasyonları:

1. Hayvan çalışması olması
2. Histomorfometrik analiz yapılmaması
3. BRONJ' un hayvan modelini oluşturmak için kullanılan zoledronik asitin dozuyla ilgili standart protokolün olmaması
4. Değerlendirmek için az sayıda rat kullanılması
5. Uygun FDT ilacı ile ilgili standart protokolün olmaması
6. FDT'de kullanılan ışık kaynağı ile ilgili standart protokolün olmaması
6. DESL cihazının kullanımı ile ilgili standart protokolün olmaması
7. Metilen mavisinin kullanımı ile ilgili standart protokolün olmaması

6.SONUÇLAR

1. Çalışmamızda zoledronik asit grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında zoledronik asit grubunda; epitel kaybı ve nekrotik kemik skorlarında ve semento-enamel birleşim noktası ile kemik kreti arasındaki mesafede anlamlı olarak artma, osteosit ve osteoblast hücre sayılarında ise anlamlı olarak azalma gözlemlenmiştir. İnflamasyon ve ödematoz alan skorlarında anlamlı sonuçlar bulunamamıştır.

2. Çalışmamızda zoledronik asit+DESL grubunda kontrol grubuna kıyasla; inflamasyon ve ödematoz alanlar skorlarında anlamlı olarak azalma, nekrotik kemik skorunda ve semento-enamel birleşim noktası ile kemik kreti arasındaki mesafede ve osteosit hücre sayısında anlamlı olarak artma gözlemlenmiştir. Epitel kaybı skorunda ve osteoblast hücre sayısında ise anlamlı bir sonuç bulunamamıştır.

3. Çalışmamızda zoledronik asit+FDT grubunda kontrol grubuna kıyasla inflamasyon, ödematoz alanlar ve epitel kaybı skorlarında anlamlı olarak azalma saptanmasına rağmen, nekrotik kemik skorunda anlamlı sonuç bulunamamıştır. Semento-enamel birleşim noktası ile kemik kreti arasındaki mesafe anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Ayrıca osteosit hücre sayısında anlamlı olarak azalma bulunmasına rağmen osteoblast hücre sayısında anlamlı fark bulunamamıştır.

4. Çalışmamızda zoledronik asit+DESL grubunda zoledronik asit grubuna kıyasla inflamasyon, ödematoz alanlar, epitel kaybı, nekrotik kemik skorlarında ve semento-enamel birleşim noktası ile kemik kreti arasındaki mesafede anlamlı olarak azalma, osteosit ve osteoblast hücre sayılarında anlamlı olarak artma gözlemlenmiştir.

5. Çalışmamızda zoledronik asit+FDT grubunda zoledronik asit grubuna kıyasla inflamasyon, ödematoz alanlar, epitel kaybı ve nekrotik kemik skorlarında anlamlı olarak azalma gözlemlenmiştir. Semento-enamel birleşim noktası ile kemik kreti arasındaki mesafede anlamlı olarak artış gözlemlenmiştir.

6. Çalışmamızda zoledronik asit+FDT grubunda zoledronik asit+DESL grubuna kıyasla epitel kaybı ve nekrotik kemik skorlarında anlamlı olarak azalma, semento-enamel

birleşim noktası ile kemik kreti arasındaki mesafede anlamlı olarak artış gözlemlenmiştir. İnflamasyon, ödematoz alanlar skorlarında ve osteosit, osteoblast hücre sayıları arasında anlamlı sonuç bulunamamıştır.



7.KAYNAKLAR

1. Thapliyal G. Peterson's Principles of Oral & Maxillofacial Surgery. *Med J Armed Forces India*. 2006;62(1):3. doi:10.1016/S0377-1237(06)80173-5
2. Dicle FIRAT ÖZTOPALAN; Recep IŞIK; Ali Said DURMUŞ. Yara İyileşmesinde Büyüme Faktörleri ve Sitokinlerin Rolü. *Dicle Üniversitesi Vet Fakültesi Derg*. 2017;10(1).
3. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: An overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res*. 2009;37(5). doi:10.1177/147323000903700531
4. Noli C, Miolo A. The mast cell in wound healing. *Vet Dermatol*. 2001;12(6). doi:10.1046/j.0959-4493.2001.00272.x
5. Dovi J V., Szpaderska AM, DiPietro LA. 4. Simpson, D.M., and Ross, R. (1972). The neutrophilic leukocyte in wound repair—a study with antineutrophil serum. *J. Clin. Invest*. 51, 2009–2023. *Thromb Haemost*. 2004;92(2).
6. Phillips SJ. Physiology of wound healing and surgical wound care. *ASAIO J*. 2000;46(6). doi:10.1097/00002480-200011000-00029
7. van Beurden HE, Kuijpers-Jagtman P dr. AM. Characterization of fibroblast phenotypes in intra-oral wound healing. *Med Cent*. Published online 2005.
8. Steed DL. Wound-healing trajectories. *Surg Clin North Am*. 2003;83(3). doi:10.1016/S0039-6109(02)00208-6
9. Desmoulière A. Factors influencing myofibroblast differentiation during wound healing and fibrosis. *Cell Biol Int*. 1995;19(5). doi:10.1006/cbir.1995.1090
10. Compton CC, Gill JM, Bradford DA, Regauer S, Gallico GG, O'Connor NE. Skin regenerated from cultured epithelial autografts on full-thickness burn wounds from 6 days to 5 years after grafting: A light, electron microscopic and immunohistochemical study. *Lab Investig*. 1989;60(5).
11. Harrison JW. Healing of surgical wounds in oral mucoperiosteal tissues. *J Endod*. 1991;17(8). doi:10.1016/S0099-2399(06)81994-1
12. McGrath MH, Emery JM. The effect of inhibition of angiogenesis in granulation tissue on wound healing and the fibroblast. *Ann Plast Surg*. 1985;15(2). doi:10.1097/00000637-198508000-00004
13. Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: Biochemical properties of growth factors and their receptors. *Am J Surg*. 1993;165(6). doi:10.1016/S0002-9610(05)80797-4
14. Junqueira L, Carneiro J. Basic Histology: Text & Atlas. *Statrefcom*. Published online 2005.
15. Johnson KE. Histology and Cell Biology - Abraham Kierszenbaum.pdf. *Travel Wave Anal Partial Differ Equations*. 2002;34(6).

16. LESLIE P, GARTNER P. Color Textbook of Histology 3rd Edition. *JAMA J Am Med Assoc.* 2007;286.
17. Fernandez-Tresguerres Hernandez-Gil I, Alobera Gracia MA, Del Canto Pingarrón M, Blanco Jerez L. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11(1).
18. Cowin SC. *Bone Mechanics Handbook, Second Edition.*; 2001. doi:10.1016/s0021-9290(01)00251-2
19. Rodan GA. Introduction to bone biology. *Bone.* 1992;13. doi:10.1016/S8756-3282(09)80003-3
20. Marsell R, Einhorn TA. The biology of fracture healing. *Injury.* 2011;42(6). doi:10.1016/j.injury.2011.03.031
21. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology. I: Structure, blood supply, cells, matrix, and mineralization. *Instr Course Lect.* 1996;45:371-386.
22. Aykın Ş, Çakmak G, Cila E. Kemik greftleri ve kemik greftlerinin yerini tutabilecek maddeler. *Türk Ortop ve Travmatoloji Birliği Derneği Derg.* 2004;(3):11-24.
23. Warbler P, Thrushes O, Childs JL, Thrushes R, Diego S, Carolina TS. General Histology. *Building.* 1921;XXXVIII.
24. Gunness M, Hock JM. Anabolic effect of parathyroid hormone on cancellous and cortical bone histology. *Bone.* 1993;14(3). doi:10.1016/8756-3282(93)90152-Z
25. Mescher AL. *Junqueira 's Basic Histology Text & Atlas.*; 2017.
26. Ignac Fogelman GG HV der W. Radionuclide and hybrid bone imaging, Springer, Berlin, 173-194. In: ; 2012:173-194.
27. Taichman RS. Blood and bone: Two tissues whose fates are intertwined to create the hematopoietic stem-cell niche. *Blood.* 2005;105(7). doi:10.1182/blood-2004-06-2480
28. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology ELEVENTH EDITION.*; 2006.
29. Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I, Alobera-Gracia MA, del-Canto-Pingarrón M, Blanco-Jerez L. Physiological bases of bone regeneration II. The remodeling process. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11(2).
30. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Cell injury and cellular death. *Robbin's Pathol Basis Dis 5th Ed Prism B Pvt Ltd.* Published online 1994.
31. Russell RGG. Bisphosphonates: From bench to bedside. In: *Annals of the New York Academy of Sciences.* Vol 1068. ; 2006. doi:10.1196/annals.1346.041
32. Lam DK, Sándor GKB, Holmes HI, Evans AW, Clokie CML. A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. *J Can Dent Assoc (Tor).* 2007;73(5).
33. Borromeo GL, Tsao CE, Darby IB, Ebeling PR. A review of the clinical

- implications of bisphosphonates in dentistry. *Aust Dent J.* 2011;56(1). doi:10.1111/j.1834-7819.2010.01283.x
34. Marx RE. *Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, Etiology, Prevention, and Treatment.* 2nd editio. Quintessence Publishing (New Malden).; 2007.
 35. Reinholz GG, Getz B, Pederson L, et al. Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation, and gene expression in human osteoblasts. *Cancer Res.* 2000;60(21).
 36. Frediani B, Spreafico A, Capperucci C, et al. Long-term effects of neridronate on human osteoblastic cell cultures. *Bone.* 2004;35(4). doi:10.1016/j.bone.2004.06.001
 37. Viereck V, Emons G, Gründker C, et al. Bisphosphonates pamidronate and zoledronic acid stimulate osteoprotegerin production by primary human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;291(3). doi:10.1006/bbrc.2002.6510
 38. Sahni M, Guenther HL, Fleisch H, Collin P, Martin TJ. Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts. *J Clin Invest.* 1993;91(5). doi:10.1172/JCI116422
 39. Polascik TJ. Bisphosphonates in oncology: Evidence for the prevention of skeletal events in patients with bone metastases. *Drug Des Devel Ther.* 2009;(3). doi:10.2147/dddt.s3169
 40. Gnant M, Clézardin P. Direct and indirect anticancer activity of bisphosphonates: A brief review of published literature. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(5). doi:10.1016/j.ctrv.2011.09.003
 41. Mundy GR. Bisphosphonates as anticancer drugs. *Expert Opin Investig Drugs.* 1999;8(12). doi:10.1517/13543784.8.12.2009
 42. Lesage P. Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology. *JAMA.* 2007;297(21). doi:10.1001/jama.297.21.2414
 43. Russell RGG. Bisphosphonates: The first 40 years. *Bone.* 2011;49(1). doi:10.1016/j.bone.2011.04.022
 44. Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;296(2).
 45. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: Recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol.* 2008;19(3). doi:10.1093/annonc/mdm442
 46. Sarin J, DeRossi SS, Akintoye SO. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Dis.* 2008;14(3). doi:10.1111/j.1601-0825.2007.01381.x
 47. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of action and role in

- clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(9). doi:10.4065/83.9.1032
48. Abrahamsen B. Bisphosphonate adverse effects, lessons from large databases. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(4). doi:10.1097/BOR.0b013e32833ad677
 49. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, et al. American society of clinical oncology clinical practice guidelines: The role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2002;20(17). doi:10.1200/JCO.2002.06.037
 50. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(21). doi:10.1200/JCO.2003.08.017
 51. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10). doi:10.1016/j.joms.2014.04.031
 52. Diab DL, Watts NB. Bisphosphonates in the Treatment of Osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41(3). doi:10.1016/j.ecl.2012.04.007
 53. Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, et al. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *J Bone Miner Res.* 2005;20(6). doi:10.1359/JBMR.050109
 54. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Efficacy of Pamidronate in Reducing Skeletal Events in Patients with Advanced Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 1996;334(8). doi:10.1056/nejm199602223340802
 55. Leite AF, Figueiredo PT, Melo NS, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Report of a case and literature review. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2006;102(1). doi:10.1016/j.tripleo.2005.10.045
 56. Siris ES, Lyles KW, Singer FR, Meunier PJ. Medical management of Paget's disease of bone: Indications for treatment and review of current therapies. In: *Journal of Bone and Mineral Research.* Vol 21. ; 2006. doi:10.1359/jbmr.06s218
 57. Conry RM, Rodriguez MG, Pressey JG. Zoledronic acid in metastatic osteosarcoma: encouraging progression free survival in four consecutive patients. *Clin Sarcoma Res.* 2016;6(1). doi:10.1186/s13569-016-0046-2
 58. Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones.* 2009;8(2). doi:10.14310/horm.2002.1226
 59. Abrahamsen B. Adverse effects of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int.* 2010;86(6):421-435. doi:10.1007/s00223-010-9364-1
 60. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, et al. Extraskkeletal benefits and risks of calcium, vitamin D and anti-osteoporosis medications. *Osteoporos Int.* 2012;23(SUPPL. 1). doi:10.1007/s00198-011-1891-8
 61. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with

- intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol*. 2006;17(6). doi:10.1093/annonc/mdj105
62. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw - 2009 update. *Aust Endod J*. 2009;35(3). doi:10.1111/j.1747-4477.2009.00213.x
 63. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone*. 2007;41(3). doi:10.1016/j.bone.2007.04.196
 64. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic [1]. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(9). doi:10.1016/S0278-2391(03)00720-1
 65. Bamias A, Kastiris E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J Clin Oncol*. 2005;23(34). doi:10.1200/JCO.2005.02.8670
 66. Allen MR, Burr DB. The Pathogenesis of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: So Many Hypotheses, So Few Data. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(5 SUPPL.). doi:10.1016/j.joms.2009.01.007
 67. Allen MR, Burr DB. Mandible Matrix Necrosis in Beagle Dogs After 3 Years of Daily Oral Bisphosphonate Treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66(5). doi:10.1016/j.joms.2008.01.038
 68. Wong PK, Borromeo GL, Wark JD. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in non-malignant bone disease. *Rheumatol Int*. 2013;33(9). doi:10.1007/s00296-013-2771-7
 69. McCauley LK, Li X. Distinguishing features of the oral cavity and its predisposition to osteonecrosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2007;7(4).
 70. Rasmusson L, Abtahi J. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: An update on pathophysiology, risk factors, and treatment. *Int J Dent*. 2014;2014. doi:10.1155/2014/471035
 71. Tubiana-Hulin M, Spielmann M, Roux C, et al. Physiopathology and management of osteonecrosis of the jaws related to bisphosphonate therapy for malignant bone lesions. A French expert panel analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;71(1):12-21. doi:10.1016/j.critrevonc.2008.10.009
 72. Russell RGG, Watts NB, Ebtino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: Similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int*. 2008;19(6). doi:10.1007/s00198-007-0540-8
 73. Landesberg R, Woo V, Cremers S, et al. Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1218(1). doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05835.x
 74. Bezzi M, Hasmim M, Bieler G, Dormond O, Rüegg C. Zoledronate Sensitizes Endothelial Cells to Tumor Necrosis Factor-induced Programmed Cell Death:

- Evidence for the suppression of sustained activation of focal adhesion kinase and protein kinase B/Akt. *J Biol Chem*. 2003;278(44). doi:10.1074/jbc.M308114200
75. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;302(3). doi:10.1124/jpet.102.035295
 76. Santini D, Vincenzi B, Dicuonzo G, et al. Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2003;9(8).
 77. Yamashita J, McCauley LK. Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. *J Evid Based Dent Pract*. 2012;12(3 SUPPL.). doi:10.1016/S1532-3382(12)70046-5
 78. Rizzoli R. [Bisphosphonates treatment in patients with osteoporosis]. *Ther Umsch*. 2012;69(3):173-181. doi:10.1024/0040-5930/a000270
 79. Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(12). doi:10.1016/j.joms.2007.08.003
 80. Sharma D, Ivanovski S, Slevin M, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ): Diagnostic criteria and possible pathogenic mechanisms of an unexpected anti-angiogenic side effect. *Vasc Cell*. 2013;5(1). doi:10.1186/2045-824X-5-1
 81. Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova MA, Di Lenarda R. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol*. 2006;35(4):236-243. doi:10.1259/dmfr/27458726
 82. Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Migliaretti G, Mozzati M. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2007;104(2). doi:10.1016/j.tripleo.2007.01.040
 83. Mariotti A. of the Jaws. 2008;(August):919-929. doi:10.1002/j.0022-0337.2008.72.8.tb04568.x
 84. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007;22(10). doi:10.1359/jbmr.0707onj
 85. Rosen HN, Moses AC, Garber J, et al. Serum CTX: A new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. *Calcif Tissue Int*. 2000;66(2). doi:10.1007/PL00005830
 86. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63(11). doi:10.1016/j.joms.2005.07.010
 87. Mücke T, Mitchell DA. Local and microvascular free flaps in patients with

- medication-related osteonecrosis of the jaw. In: *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Bisphosphonates, Denosumab, and New Agents.* ; 2015. doi:10.1007/978-3-662-43733-9_8
88. Damm DD, Jones DM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A potential alternative to drug holidays. *Gen Dent.* 2013;61(5).
 89. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws-2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5 SUPPL.). doi:10.1016/j.joms.2009.01.009
 90. Coluzzi DJ. An overview of laser wavelengths used in dentistry. *Dent Clin North Am.* 2000;44(4).
 91. Robert A. Convissar. *Principles and Practice of Laser Dentistry.* 2 nd. Mosby,Elsevier; 2016.
 92. Strauss RA, Fallon SD. Lasers in contemporary oral and maxillofacial surgery. *Dent Clin North Am.* 2004;48(4). doi:10.1016/j.cden.2004.06.005
 93. Horch HH, Deppe H. New aspects of lasers in oral and craniomaxillofacial surgery. *Med Laser Appl.* 2005;20(1). doi:10.1016/j.mla.2005.02.006
 94. Waynant RW. *Lasers in Medicine.*; 2001. doi:10.1088/0031-9112/35/10/030
 95. Miserendino L LG. *Laser Interaction with Biologic Tissues.* 1th Ed. (Miserendino L LG, ed.). Chicago: Quintessence; 1995.
 96. Pohlhaus SR. Lasers in Dentistry: Minimally Invasive Instruments for the Modern Practice. *DentalcareCom.* Published online 1960.
 97. Coluzzi DJ. Fundamentals of dental lasers: Science and instruments. *Dent Clin North Am.* 2004;48(4). doi:10.1016/j.cden.2004.05.003
 98. ÖZCAN A, SEVİMAY M. Laser in Dentistry: Review. *Turkiye Klin J Dent Sci.* 2016;22(2):122-129. doi:10.5336/dentalsci.2011-24051
 99. Cernavin I, Pugatschew A, de Boer N, Tyas MJ. Laser applications in dentistry: A review of the literature. *Aust Dent J.* 1994;39(1). doi:10.1111/j.1834-7819.1994.tb05543.x
 100. Myers ML. The effect of laser irradiation on oral tissues. *J Prosthet Dent.* 1991;66(3). doi:10.1016/0022-3913(91)90269-3
 101. De Nguyen T, Turcotte JY. Lasers in dentistry and in oral and maxillofacial surgery. *J Can Dent Assoc.* 1994;60(3).
 102. AKIRA AOKI, KATIA MIYUKI SASAKI HW& II. Lasers in nonsurgical periodontal therapy. 2004;36(5):59-97.
 103. Finkbeiner RL. The results of 1328 periodontal pockets treated with the argon laser: Selective pocket thermolysis. *J Clin Laser Med Surg.* 1995;13(4). doi:10.1089/clm.1995.13.273

104. Midda M. Lasers in periodontics. *Periodontal Clin Investig*. 1992;14(1):14-20. doi:10.4103/0975-7406.100245
105. Saleh HM, Saafan AM. Excision biopsy of tongue lesions by diode laser. *Photomed Laser Surg*. 2007;25(1). doi:10.1089/pho.2006.2014
106. Hübler R, Blando E, Gaião L, et al. Effects of low-level laser therapy on bone formed after distraction osteogenesis. *Lasers Med Sci*. 2010;25(2). doi:10.1007/s10103-009-0691-2
107. Myers TD. Lasers in dentistry. *J Am Dent Assoc*. 1991;122(1):46-50. doi:10.14219/jada.archive.1991.0018
108. White JM, Goodis HE, Setcos JC, Eakle S, Hulscher BE, Rose CL. Effects of pulsed Nd:YAG laser energy on human teeth: a three-year follow-up study. *J Am Dent Assoc*. 1993;124(7). doi:10.14219/jada.archive.1993.0273
109. Stübinger S, Ghanaati S, Saldamli B, Kirkpatrick CJ, Sader R. Er:YAG laser osteotomy: Preliminary clinical and histological results of a new technique for contact-free bone surgery. *Eur Surg Res*. 2009;42(3). doi:10.1159/000197216
110. Schwarz F, Bielting K, Sculean A, Hertel M, Becker J. [Treatment of periimplantitis with laser or ultrasound. A review of the literature]. *Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin = Rev Mens suisse d'odonto-stomatologie = Riv Mens Svizz di Odontol e Stomatol*. 2004;114(12).
111. Haj-Ali R, Walker MP. A provisional fixed partial denture that simulates gingival tissue at the pontic-site defect. *J Prosthodont*. 2002;11(1). doi:10.1053/jpro.2002.29412
112. Mester E, Szende B, Gärtner P. [The effect of laser beams on the growth of hair in mice]. *Radiobiol Radiother (Berl)*. 1968;9(5).
113. Rola P, Doroszko A, Derkacz A. The use of low-level energy laser radiation in basic and clinical research. *Adv Clin Exp Med*. 2014;23(5). doi:10.17219/acem/37263
114. ORBAK G. Low Level Laser Applications in Periodontology. *J Marmara Univ Inst Heal Sci*. 2014;4(1):1. doi:10.5455/musbed.20140208014035
115. Hamblin MR, Huang YY, Sharma SK, Carroll J. Biphasic dose response in low level light therapy - an update. *Dose-Response*. 2011;9(4). doi:10.2203/dose-response.11-009.Hamblin
116. Carroll JD, Milward MR, Cooper PR, Hadis M, Palin WM. Developments in low level light therapy (LLLT) for dentistry. *Dent Mater*. 2014;30(5). doi:10.1016/j.dental.2014.02.006
117. Karu T. Photobiology of low-power laser effects. *Health Phys*. 1989;56(5). doi:10.1097/00004032-198905000-00015
118. Buravlev EA, Zhidkova T V., Vladimirov YA, Osipov AN. Effects of laser and LED radiation on mitochondrial respiration in experimental endotoxic shock. *Lasers Med Sci*. 2013;28(3). doi:10.1007/s10103-012-1155-7

119. Sun G, Tunér J. Low-level laser therapy in dentistry. *Dent Clin North Am*. 2004;48(4):1061-1076. doi:10.1016/j.cden.2004.05.004
120. Aras MH, Ad C, Ad C. Düşük Seviyeli Lazer Terapisinin Çeşitli Hücre ve Dokular Üzerine Etkisi. 2011;17(2):2011.
121. Alan H, Yolcu Ü, Koparal M, Özgür C, Öztürk SA, Malkoç S. Evaluation of the effects of the low-level laser therapy on swelling, pain, and trismus after removal of impacted lower third molar. *Head Face Med*. 2016;12(1). doi:10.1186/s13005-016-0121-1
122. Hall G, Anneroth G, Schennings T, Zetterqvist L, Rydén H. Effect of low level energy laser irradiation on wound healing. An experimental study in rats. *Swed Dent J*. 1994;18(1-2).
123. Tuner J HL. *Laser Therapy, Clinical Practice and Scientific Background*. 1st ed. Grangesberg, Sweden: Prima Books BA; 2002.
124. Schaffer M, Bonel H, Sroka R, et al. Effects of 780 nm diode laser irradiation on blood microcirculation: Preliminary findings on time-dependent T1-weighted contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI). *J Photochem Photobiol B Biol*. 2000;54(1). doi:10.1016/S1011-1344(99)00155-4
125. Pereira MCMC, Pinho CB de, Medrado ARP, Andrade Z de A, Reis SR de A. Influence of 670 nm low-level laser therapy on mast cells and vascular response of cutaneous injuries. *J Photochem Photobiol B Biol*. 2010;98(3). doi:10.1016/j.jphotobiol.2009.12.005
126. Medrado ARAP, Pugliese LS, Reis SRA, Andrade ZA. Influence of low level laser therapy on wound healing and its biological action upon myofibroblasts. *Lasers Surg Med*. 2003;32(3). doi:10.1002/lsm.10126
127. LYONS RF, CASTEL JC, DWYER RM, UITTO J. Biostimulation of Wound Healing by Lasers: Experimental Approaches in Animal Models and in Fibroblast Cultures. *J Dermatol Surg Oncol*. 1987;13(2). doi:10.1111/j.1524-4725.1987.tb00510.x
128. Reddy GK, Stehno-Bittel L, Enwemeka CS. Laser photostimulation accelerates wound healing in diabetic rats. *Wound Repair Regen*. 2001;9(3). doi:10.1046/j.1524-475X.2001.00248.x
129. Bisht D, Mehrotra R, Singh PA, Atri SC, Kumar A. Effect of helium-neon laser on wound healing. *Indian J Exp Biol*. 1999;37(2).
130. Pinheiro ALB, Cavalcanti ET, Pinheiro TITNR, Alves MJPC, Manzi CTA. Low-level laser therapy in the management of disorders of the maxillofacial region. *J Clin Laser Med Surg*. 1997;15(4). doi:10.1089/clm.1997.15.181
131. De Souza Merli LA, De Medeiros VP, Toma L, et al. The low level laser therapy effect on the remodeling of bone extracellular matrix. In: *Photochemistry and Photobiology*. Vol 88. ; 2012. doi:10.1111/j.1751-1097.2012.01172.x
132. Khadra M, Kasem N, Haanæs HR, Ellingsen JE, Lyngstadaas SP. Enhancement of

- bone formation in rat calvarial bone defects using low-level laser therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;97(6). doi:10.1016/j.tripleo.2003.11.008
133. Khadra M, Rønold HJ, Lyngstadaas SP, Ellingsen JE, Haanæs HR. Low-level laser therapy stimulates bone-implant interaction: An experimental study in rabbits. *Clin Oral Implants Res.* 2004;15(3). doi:10.1111/j.1600-0501.2004.00994.x
 134. Rossoni RD, Junqueira JC, Santos ELS, Costa ACB, Jorge AOC. Comparison of the efficacy of Rose Bengal and erythrosin in photodynamic therapy against Enterobacteriaceae. *Lasers Med Sci.* 2010;25(4). doi:10.1007/s10103-010-0765-1
 135. Takasaki AA, Aoki A, Mizutani K, et al. Application of antimicrobial photodynamic therapy in periodontal and peri-implant diseases. *Periodontol 2000.* 2009;51(1). doi:10.1111/j.1600-0757.2009.00302.x
 136. Daniell MD, Hill JS. A HISTORY OF PHOTODYNAMIC THERAPY. *Aust N Z J Surg.* 1991;61(5). doi:10.1111/j.1445-2197.1991.tb00230.x
 137. Meisel P, Kocher T. Photodynamic therapy for periodontal diseases: State of the art. *J Photochem Photobiol B Biol.* 2005;79(2):159-170. doi:10.1016/j.jphotobiol.2004.11.023
 138. Wainwright M. Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT). *J Antimicrob Chemother.* 1998;42(1). doi:10.1093/jac/42.1.13
 139. Buytaert E, Dewaele M, Agostinis P. Molecular effectors of multiple cell death pathways initiated by photodynamic therapy. *Biochim Biophys Acta - Rev Cancer.* 2007;1776(1). doi:10.1016/j.bbcan.2007.07.001
 140. Konopka K, Goslinski T. Photodynamic therapy in dentistry. *J Dent Res.* 2007;86(8). doi:10.1177/154405910708600803
 141. Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin. IX: Basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B Biol.* 1990;6(1-2):143-148. doi:10.1016/1011-1344(90)85083-9
 142. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguin N, et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: An international consensus. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(1). doi:10.1016/j.jaad.2006.06.006
 143. Jeffes E. Levulan ®: The first approved topical photosensitizer for the treatment of actinic keratosis. *J Dermatolog Treat.* 2002;13(sup1). doi:10.1080/095466302317414663
 144. Raghavendra M, Koregol A, Bhola S. Photodynamic therapy: A targeted therapy in periodontics. *Aust Dent J.* 2009;54. doi:10.1111/j.1834-7819.2009.01148.x
 145. Ogura M, Abernethy AD, Blissett RD, et al. Photomechanical wave-assisted molecular delivery in oral biofilms. *World J Microbiol Biotechnol.* 2007;23(11). doi:10.1007/s11274-007-9411-x
 146. MOAN J, BERG K. THE PHOTODEGRADATION OF PORPHYRINS IN CELLS

CAN BE USED TO ESTIMATE THE LIFETIME OF SINGLET OXYGEN.
Photochem Photobiol. 1991;53(4). doi:10.1111/j.1751-1097.1991.tb03669.x

147. Kömerik N, Wilson M, Poole S. The Effect of Photodynamic Action on Two Virulence Factors of Gram-negative Bacteria. *Photochem Photobiol.* 2000;72(5). doi:10.1562/0031-8655(2000)072<0676:teopao>2.0.co;2
148. Conlan MJ. Biostimulation of wound healing by low-energy laser irradiation A review. *J Clin Periodontol.* 1996;23(5). doi:10.1111/j.1600-051X.1996.tb00580.x
149. Karu TI. Molecular mechanism of the therapeutic effect of low-intensity laser radiation. *Lasers Life Sci.* 1988;2(1):53-74.
150. Gursoy H, Ozcakir-Tomruk C, Tanalp J, Yılmaz S. Photodynamic therapy in dentistry: A literature review. *Clin Oral Investig.* 2013;17(4). doi:10.1007/s00784-012-0845-7
151. Kou J, Dou D, Yang L. Porphyrin photosensitizers in photodynamic therapy and its applications. *Oncotarget.* 2017;8(46). doi:10.18632/oncotarget.20189
152. Kwiatkowski S, Knap B, Przystupski D, et al. Photodynamic therapy – mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomed Pharmacother.* 2018;106. doi:10.1016/j.biopha.2018.07.049
153. Detty MR, Gibson SL, Wagner SJ. Current clinical and preclinical photosensitizers for use in photodynamic therapy. *J Med Chem.* 2004;47(16). doi:10.1021/jm040074b
154. Kessel D. More adventures in photodynamic therapy. *Int J Mol Sci.* 2015;16(7). doi:10.3390/ijms160715188
155. Wachowska M, Muchowicz A, Firczuk M, et al. Aminolevulinic acid (ala) as a prodrug in photodynamic therapy of cancer. *Molecules.* 2011;16(5). doi:10.3390/molecules16054140
156. Yang X, Palasuberniam P, Kraus D, Chen B. Aminolevulinic acid-based tumor detection and therapy: Molecular mechanisms and strategies for enhancement. *Int J Mol Sci.* 2015;16(10). doi:10.3390/ijms161025865
157. Chilakamarthi U, Giribabu L. Photodynamic Therapy: Past, Present and Future. *Chem Rec.* 2017;17(8). doi:10.1002/tcr.201600121
158. Salva KA. Photodynamic therapy: Unapproved uses, dosages, or indications. *Clin Dermatol.* 2002;20(5). doi:10.1016/S0738-081X(02)00266-3
159. Abrahamse H, Hamblin MR. New photosensitizers for photodynamic therapy. *Biochem J.* 2016;473(4). doi:10.1042/BJ20150942
160. Stájer A, Kajári S, Gajdács M, Musah-Eroje A, Baráth Z. Utility of photodynamic therapy in dentistry: Current concepts. *Dent J.* 2020;8(2):1-21. doi:10.3390/dj8020043
161. Yilmaz A, Ozkiraz S, Akcan AB, Canpolat M. Low-cost home-use light-emitting-

- diode phototherapy as an alternative to conventional methods. *J Trop Pediatr.* 2015;61(2). doi:10.1093/tropej/fmu076
162. Ishikawa I, Aoki A, Takasaki AA, Mizutani K, Sasaki KM, Izumi Y. Application of lasers in periodontics: True innovation or myth? *Periodontol 2000.* 2009;50(1). doi:10.1111/j.1600-0757.2008.00283.x
 163. Cobb CM. Lasers in Periodontics: A Review of the Literature. *J Periodontol.* 2006;77(4). doi:10.1902/jop.2006.050417
 164. Neugebauer J, Jozsa M, Kübler A. Antimicrobial photodynamic therapy for prevention of alveolar osteitis and post-extraction pain. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2004;8(6). doi:10.1007/s10006-004-0572-6
 165. Ohshiro T. New classification for single-system light treatment. *Laser Ther.* 2011;20(1). doi:10.5978/islsm.20.11
 166. Wilson M. Photolysis of oral bacteria and its potential use in the treatment of caries and periodontal disease. *J Appl Bacteriol.* 1993;75(4):299-306. doi:10.1111/j.1365-2672.1993.tb02780.x
 167. Capella MAM, Capella LS. A light in multidrug resistance: Photodynamic treatment of multidrug-resistant tumors. *J Biomed Sci.* 2003;10(4). doi:10.1159/000071155
 168. Köse O, Kurt Bayrakdar S, Akyıldız K, et al. Melatonin ameliorates periodontitis-related inflammatory stress at cardiac left ventricular tissues in rats. *J Periodontol.* 2020;91(11):1486-1494. doi:10.1002/JPER.19-0685
 169. Ervolino E, Statkiewicz C, Toro LF, et al. Antimicrobial photodynamic therapy improves the alveolar repair process and prevents the occurrence of osteonecrosis of the jaws after tooth extraction in senile rats treated with zoledronate. *Bone.* 2019;120(September 2018):101-113. doi:10.1016/j.bone.2018.10.014
 170. Sarkarat F, Modarresi A, Chiniforush N, Yazdanparast L, Rakhshan V. Efficacy of Photodynamic Therapy in Minimizing Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws After Dental Extraction: A Preliminary Animal Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019;77(2):307-314. doi:10.1016/j.joms.2018.09.036
 171. Shuster A, Reiser V, Trejo L, Ianculovici C, Kleinman S, Kaplan I. Comparison of the histopathological characteristics of osteomyelitis, medication-related osteonecrosis of the jaw, and osteoradionecrosis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019;48(1):17-22. doi:10.1016/j.ijom.2018.07.002
 172. Kalfas IH. Principles of bone healing. *Neurosurg Focus.* 2001;10(4). doi:10.3171/foc.2001.10.4.2
 173. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surg Clin North Am.* 1997;77(3). doi:10.1016/S0039-6109(05)70566-1
 174. Kivisaari J, Vihersaari T, Renvall S, Nunikoski J. Energy metabolism of experimental wounds at various oxygen environments. *Ann Surg.* 1975;181(6). doi:10.1097/00000658-197506000-00011

175. Simman R, Alani H, Williams F. Effect of mitomycin C on keloid fibroblasts: An in vitro study. *Ann Plast Surg.* 2003;50(1). doi:10.1097/00000637-200301000-00012
176. Gosain A, DiPietro LA. Aging and Wound Healing. *World J Surg.* 2004;28(3). doi:10.1007/s00268-003-7397-6
177. Haubner F, Ohmann E, Pohl F, Strutz J, Gassner HG. Wound healing after radiation therapy: Review of the literature. *Radiat Oncol.* 2012;7(1). doi:10.1186/1748-717X-7-162
178. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(6). doi:10.1200/JCO.2000.18.6.1378
179. Ott SM. Editorial: Long-term safety of bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3). doi:10.1210/jc.2005-0057
180. Mashiba T, Mori S, Komatsubara S, et al. The effects of suppressed bone remodeling by bisphosphonates on microdamage accumulation and degree of mineralization in the cortical bone of dog rib. *J Bone Miner Metab.* 2005;23(SUPPL. 1):36-42. doi:10.1007/BF03026321
181. Fleisch H. Bisphosphonates: a new class of drugs in diseases of bone and calcium metabolism. *Recent Results Cancer Res.* 1989;116:1-28. doi:10.1007/978-3-642-83668-8_1
182. Woo S-B, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med.* 2006;144(10).
183. Vincenzi B, Santini D, Dicuonzo G, et al. Zoledronic acid-related angiogenesis modifications and survival in advanced breast cancer patients. *J Interf Cytokine Res.* 2005;25(3):144-151. doi:10.1089/jir.2005.25.144
184. Aronson J, Shen XC, Skinner RA, Hogue WR, Badger TM, Lumpkin J. Rat model of distraction osteogenesis. *J Orthop Res.* 1997;15(2). doi:10.1002/jor.1100150210
185. Iannaccone PM, Jacob HJ. Rats! *DMM Dis Model Mech.* 2009;2(5-6):206-210. doi:10.1242/dmm.002733
186. Vidal-Gutiérrez X, Gómez-Clavel JF, Gaitán-Cepeda LA. Dental extraction following zoledronate, induces osteonecrosis in rat's jaw. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017;22(2). doi:10.4317/medoral.21609
187. Takaoka K, Yamamura M, Nishioka T, et al. Establishment of an animal model of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in spontaneously diabetic Torii rats. *PLoS One.* 2015;10(12). doi:10.1371/journal.pone.0144355
188. Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(5):568-585. doi:10.1016/j.ijom.2015.01.026
189. Minamisako MC, Ribeiro GH, Lisboa ML, Mariela Rodríguez Cordeiro M, Grando

- LJ. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws: A Low-Level Laser Therapy and Antimicrobial Photodynamic Therapy Case Approach. *Case Rep Dent.* 2016;2016. doi:10.1155/2016/6267406
190. Alons K, Kuijpers SCC, Jong E de, van Merkesteyn JPR. Treating low- and medium-potency bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws with a protocol for the treatment of chronic suppurative osteomyelitis: report of 7 cases. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2009;107(2). doi:10.1016/j.tripleo.2008.09.021
 191. Mitsimponas K, Sereti M, Semergidis T. O.130 Bisphosphonate associated osteonecrosis: role of surgery. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2008;36. doi:10.1016/s1010-5182(08)71254-x
 192. Eckert AW, Maurer P, Meyer L, et al. Bisphosphonate-related jaw necrosis - Severe complication in Maxillofacial surgery. *Cancer Treat Rev.* 2007;33(1). doi:10.1016/j.ctrv.2006.09.003
 193. Millesi G, Wutzl A, Biedermann E, Karschigijew G, Ewers R. Bisphosphonate induced osteonecrosis of the JAWS (BIONJ): six months follow up. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007;36(11). doi:10.1016/j.ijom.2007.08.298
 194. Scoletta M, Arduino PG, Dalmaso P, Broccoletti R, Mozzati M. Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A prospective study. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2010;110(1). doi:10.1016/j.tripleo.2010.02.020
 195. Van den Wyngaert T, Claeys T, Huizing MT, Vermorken JB, Fossion E. Initial experience with conservative treatment in cancer patients with osteonecrosis of the jaw (ONJ) and predictors of outcome. *Ann Oncol.* 2009;20(2). doi:10.1093/annonc/mdn630
 196. Gómez Font R, Martínez García ML, Olmos Martínez JM. Osteochemonecrosis of the jaws due to bisphosphonate treatments. Update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13(5).
 197. Nase JB, Suzuki JB. Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc.* 2006;137(8). doi:10.14219/jada.archive.2006.0350
 198. Lee CYS, David T, Nishime M. Use of platelet-rich plasma in the management of oral biphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a report of 2 cases. *J Oral Implantol.* 2007;33(6). doi:10.1563/1548-1336(2007)33[371:UOPPIT]2.0.CO;2
 199. Adornato MC, Morcos I, Rozanski J. The treatment of bisphosphonateassociated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *J Am Dent Assoc.* 2007;138(7). doi:10.14219/jada.archive.2007.0294
 200. Cardoso CL, Curra C, Curi MM, et al. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis using platelet-rich plasma: Microtomographic, microscopic, and immunohistochemical analyses. *Braz Oral Res.* 2019;33:1-12. doi:10.1590/1807-3107BOR-2019.VOL33.0050

201. Bocci V. Does ozone therapy normalize the cellular redox balance? Implications for the therapy of human immunodeficiency virus infection and several other diseases. *Med Hypotheses*. 1996;46(2). doi:10.1016/S0306-9877(96)90016-X
202. Csonka C, Pataki T, Kovacs P, et al. Effects of oxidative stress on the expression of antioxidative defense enzymes in spontaneously hypertensive rat hearts. *Free Radic Biol Med*. 2000;29(7). doi:10.1016/S0891-5849(00)00365-8
203. Bocci V. Ozone as Janus: This controversial gas can be either toxic or medically useful. *Mediators Inflamm*. 2004;13(1). doi:10.1080/0962935062000197083
204. Reth M. Hydrogen peroxide as second messenger in lymphocyte activation. *Nat Immunol*. 2002;3(12). doi:10.1038/ni1202-1129
205. Akdeniz SS, Beyler E, Korkmaz Y, et al. The effects of ozone application on genotoxic damage and wound healing in bisphosphonate-applied human gingival fibroblast cells. *Clin Oral Investig*. 2018;22(2):867-873. doi:10.1007/s00784-017-2163-6
206. Ripamonti CI, Maniezzo M, Boldini S, Pessi MA, Mariani L, Cislighi E. Efficacy and tolerability of medical ozone gas insufflations in patients with osteonecrosis of the jaw treated with bisphosphonates-Preliminary data Medical ozone gas insufflation in treating ONJ lesions. *J Bone Oncol*. 2012;1(3). doi:10.1016/j.jbo.2012.08.001
207. Freiburger JJ. Utility of Hyperbaric Oxygen in Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(5 SUPPL.). doi:10.1016/j.joms.2008.12.003
208. Boykin J V., Baylis C. Hyperbaric oxygen therapy mediates increased nitric oxide production associated with wound healing: a preliminary study. *Adv Skin Wound Care*. 2007;20(7). doi:10.1097/01.ASW.0000280198.81130.d5
209. Kan B, Sencimen M, Bayar GR, et al. Histomorphometric and microtomographic evaluation of the effects of hyperbaric oxygen and systemic ozone, used alone and in combination, on calvarial defect healing in rats. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73(6). doi:10.1016/j.joms.2015.02.018
210. Rubin MR, Bilezikian JP. The anabolic effects of parathyroid hormone therapy. *Clin Geriatr Med*. 2003;19(2). doi:10.1016/S0749-0690(02)00074-5
211. Chen P, Satterwhite JH, Licata AA, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. In: *Journal of Bone and Mineral Research*. Vol 20. ; 2005. doi:10.1359/JBMR.050105
212. Lindsay R, Cosman F, Zhou H, et al. A novel tetracycline labeling schedule for longitudinal evaluation of the short-term effects of anabolic therapy with a single iliac crest bone biopsy: Early actions of teriparatide. *J Bone Miner Res*. 2006;21(3). doi:10.1359/JBMR.051109
213. Harper RP, Fung E. Resolution of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Mandible: Possible Application for Intermittent Low-Dose Parathyroid Hormone

- [rhPTH(1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(3). doi:10.1016/j.joms.2006.10.076
214. Ohbayashi Y, Miyake M, Sawai F, Minami Y, Iwasaki A, Matsui Y. Adjunct teriparatide therapy with monitoring of bone turnover markers and bone scintigraphy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;115(4). doi:10.1016/j.oooo.2012.09.006
 215. Rogers MJ. From molds and macrophages to mevalonate: A decade of progress in understanding the molecular mode of action of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int*. 2004;75(6). doi:10.1007/s00223-004-0024-1
 216. Anthony Pogre M, Chen JW, Zhang K. Effects of low-energy gallium-aluminum-arsenide laser irradiation on cultured fibroblasts and keratinocytes. *Lasers Surg Med*. 1997;20(4). doi:10.1002/(SICI)1096-9101(1997)20:4<426::AID-LSM8>3.0.CO;2-S
 217. Moshkovska T, Mayberry J. It is time to test low level laser therapy in Great Britain. *Postgrad Med J*. 2005;81(957). doi:10.1136/pgmj.2004.027755
 218. Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, et al. Surgical approach with Er: YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). *Lasers Med Sci*. 2010;25(1). doi:10.1007/s10103-009-0687-y
 219. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Nammour S, Manfredi M. Nd:YAG laser biostimulation of bisphosphonate-associated necrosis of the jawbone with and without surgical treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2007;45(8). doi:10.1016/j.bjoms.2007.03.016
 220. Takasaki AA, Aoki A, Mizutani K, et al. Application of antimicrobial photodynamic therapy in periodontal and peri-implant diseases Bacterial elimination using conventional methods in periodontal therapy. *Periodontol 2000*. 2009;51.
 221. Wainwright M, Mohr H, Walker WH. Phenothiazinium derivatives for pathogen inactivation in blood products. *J Photochem Photobiol B Biol*. 2007;86(1). doi:10.1016/j.jphotobiol.2006.07.005
 222. Ojetti V, Persiani R, Nista EC, et al. A case-control study comparing methylene blue directed biopsies and random biopsies for detecting pre-cancerous lesions in the follow-up of gastric cancer patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2007;11(5). doi:10.1016/s1590-8658(06)80402-0
 223. Creagh TA, Gleeson M, Travis D, Grainger R, McDermott TED, Butler MR. Is there a role for in vivo methylene blue staining in the prediction of bladder tumour recurrence? *Br J Urol*. 1995;75(4). doi:10.1111/j.1464-410X.1995.tb07268.x
 224. Lambrecht B, Mohr H, Knüver-Hopf J, Schmitt H. Photoinactivation of Viruses in Human Fresh Plasma by Phenothiazine Dyes in Combination with Visible Light. *Vox Sang*. 1991;60(4). doi:10.1111/j.1423-0410.1991.tb00907.x
 225. Merchat M, Spikes JD, Bertoloni G, Jori G. Studies on the mechanism of bacteria photosensitization by meso-substituted cationic porphyrins. *J Photochem Photobiol B Biol*. 1996;35(3). doi:10.1016/S1011-1344(96)07321-6

226. Minnock A, Vernon DI, Schofield J, Griffiths J, Parish JH, Brown SB. Photoinactivation of bacteria. Use of a cationic water-soluble zinc phthalocyanine to photoinactivate both gram-negative and gram-positive bacteria. *J Photochem Photobiol B Biol.* 1996;32(3). doi:10.1016/1011-1344(95)07148-2
227. Soukos NS, Goodson JM. Photodynamic therapy in the control of oral biofilms. *Periodontol 2000.* 2011;55(1). doi:10.1111/j.1600-0757.2010.00346.x
228. Poli PP, Souza FÁ, Maiorana C. Adjunctive use of antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws: A case report. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018;23:99-101. doi:10.1016/j.pdpdt.2018.06.004
229. Posten W, Wrone DA, Dover JS, Arndt KA, Silapunt S, Alam M. Low-level laser therapy for wound healing: Mechanism and efficacy. *Dermatologic Surg.* 2005;31(3). doi:10.1097/00042728-200503000-00016
230. Altay MA, Tasar F, Tosun E, Kan B. Low-level laser therapy supported surgical treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of jaws: A retrospective analysis of 11 cases. *Photomed Laser Surg.* 2014;32(8). doi:10.1089/pho.2014.3742
231. Statkievicz C, Toro LF, de Mello-Neto JM, et al. Photomodulation multiple sessions as a promising preventive therapy for medication-related osteonecrosis of the jaws after tooth extraction in rats. *J Photochem Photobiol B Biol.* 2018;184:7-17. doi:10.1016/j.jphotobiol.2018.05.004
232. Atasoy KT, Korkmaz YT, Odaci E, Hanci H. The efficacy of low-level 940 nm laser therapy with different energy intensities on bone healing. *Braz Oral Res.* 2017;31:1-9. doi:10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0007
233. Scheper MA, Chaisuparat R, Cullen KJ, Meiller TF. A novel soft-tissue in vitro model for bisphosphonate-associated osteonecrosis. *Fibrogenes Tissue Repair.* 2010;3(1). doi:10.1186/1755-1536-3-6
234. Vasconcelos ACU, Berti-Couto SA, Azambuja AA, et al. Comparison of effects of clodronate and zoledronic acid on the repair of maxilla surgical wounds - histomorphometric, receptor activator of nuclear factor-kB ligand, osteoprotegerin, von Willebrand factor, and caspase-3 evaluation. *J Oral Pathol Med.* 2012;41(9). doi:10.1111/j.1600-0714.2012.01140.x
235. Lee JY, Kim IR, Park BS, et al. Effect of low-level laser therapy on oral keratinocytes exposed to bisphosphonate. *Lasers Med Sci.* 2015;30(2):635-643. doi:10.1007/s10103-013-1382-6
236. Bayram H, Kenar H, Taşar F, Hasirci V. Effect of low level laser therapy and zoledronate on the viability and ALP activity of Saos-2 cells. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2013;42(1). doi:10.1016/j.ijom.2012.03.026
237. Tartaroti NC, Marques MM, Naclério-Homem M da G, Migliorati CA, Zindel Deboni MC. Antimicrobial photodynamic and photobiomodulation adjuvant therapies for prevention and treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws: Case series and long-term follow-up. *Photodiagnosis Photodyn Ther.*

2020;29(October 2019):101651. doi:10.1016/j.pdpdt.2020.101651

238. Rugani P, Truschnegg A, Acham S, Kirnbauer B JN. No Title. *J Anal Bioanal Tech.* 2013;(Use of Photodynamic Therapy in Treatment Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws:Literature Review and Case Series.).

