

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**MEDİKAL HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ
ALTINDAKİ HİPOTİROİDİ HASTALARINDA GÖMÜLÜ
ÜÇÜNCÜ MOLAR DİŞ ÇEKİMİ SONRASI YARA
İYİLEŞMESİNİN, POSTOPERATİF
KOMPLİKASYONLARIN VE HAYAT KALİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Mahmut Çağatay BALCI

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Göksel ŞİMŞEK KAYA

2025 – ANTALYA
T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**MEDİKAL HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ
ALTINDAKİ HİPOTİROİDİ HASTALARINDA GÖMÜLÜ
ÜÇÜNCÜ MOLAR DİŞ ÇEKİMİ SONRASI YARA
İYİLEŞMESİNİN, POSTOPERATİF
KOMPLİKASYONLARIN VE HAYAT KALİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Mahmut Çağatay BALCI

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Göksel ŞİMŞEK KAYA

2025 – ANTALYA

ONAY SAYFASI

Mahmut Çağatay BALCI tarafından sunulan bu çalışma jürimiz tarafından **oy birliği/oy çokluğu** ile Akdeniz Üni. Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalında Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir...../...../.....

İmza

Üye : Prof. Dr. Göksel ŞİMŞEK KAYA
Akdeniz Üniv. Diş Hek. Fak. Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD

Üye : Doç. Dr. Mehmet Ali ALTAY
Akdeniz Üniv. Diş Hek. Fak. Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD

Üye : Doç. Dr. Cennet Neslihan EROĞLU
Akdeniz Üniv. Diş Hek. Fak. Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD

Bu tez/...../..... tarih ve/..... sayılı Yönetim Kurulu kararıyla belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Diş Hekimliği Fakültesi
Kurum Yöneticisi

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Mahmut Çağatay BALCI

İmza

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince akademik rehberliği, vizyoner yaklaşımı ve yol göstericiliğiyle bana her daim ışık tutan, bilgi ve birikimini özveriyle paylaşarak mesleki ve kişisel gelişimime büyük katkılar sağlayan değerli danışman hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Göksel ŞİMŞEK KAYA'ya duyduğum saygı ve minnettarlığı ifade etmeyi bir borç bilirim.

Eğitim yolculuğumda disiplinli ve titiz çalışma anlayışıyla bilimsel ve hayata dair bakış açımı geliştirmemde önemli rol oynayan Prof. Dr. Alper SİNDEL'e;engin bilgisi, yapıcı tavrı ve her zaman yol gösterici rehberliğiyle bana destek olan Doç. Dr. Mehmet Ali ALTAY'a; her koşulda yanımda hissettirdiği desteği ve katkılarıyla akademik sürecimi güçlendiren Doç. Dr. Cennet Neslihan EROĞLU'na; mesleğin inceliklerini öğretirken gösterdiği sabır ve hoşgörüsüyle eğitimime değer katan Doç. Dr. Öznur ÖZALP'e içten teşekkürlerimi sunarım.

Klinik pratiğe dair bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşarak eğitimimize katkı sağlayan Öğr. Gör. Dr. Fatih OLUŞ, Öğr. Gör. Dr. Hüseyin BABUN ve Uzm. Dt. Busehan BİLGİN'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum, dostlukları ve destekleriyle bu süreci benim için daha anlamlı kılan değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, sevgileri, sabırları ve özverileriyle her zaman yanımda olan ailem; annem Sevgi BALCI, babam Hüseyin BALCI ve kardeşlerim Ahmet Altay BALCI, Tuana BALCI ile Göktürk BALCI'ya minnettarım.

ÖZET

Amaç: Hipotiroidi, günümüzde sık rastlanan bir endokrin hastalık olup, yumuşak ve sert dokularda yara iyileşme süreçlerini etkileyebilmektedir. Gömülü mandibular üçüncü molar diş çekimleri, ağız, diş ve çene cerrahisinde en sık uygulanan cerrahi prosedürlerden biridir ve postoperatif dönemde ağrı, ödem, trismus gibi komplikasyonlarla yakından ilişkilidir. Bu çalışmanın amacı, levotiroksin (LT4) tedavisi altındaki biyokimyasal olarak ötiroid düzeye ulaşmış hipotiroidi hastaları ile sistemik olarak sağlıklı bireylerde, gömülü üçüncü molar diş çekimi sonrası yara iyileşmesi, postoperatif komplikasyonlar ve hayat kalitesi parametrelerini karşılaştırmaktır.

Yöntem: Ekim 2024 – Nisan 2025 arasında gömülü mandibular üçüncü molar çekimi yapılan 37 hasta çalışmaya dâhil edildi. Tüm cerrahiler aynı hekim tarafından standart teknikle gerçekleştirildi. Postoperatif dönemde klinik iyileşme parametreleri ve hayat kalitesi ile birlikte radyografik değerlendirmeler yapılarak iki grup karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 37 bireyin yaş ve cinsiyet dağılımları benzerdi. Postoperatif ağrı, ödem ve trismus üçüncü günde en yüksek seviyeye ulaşp sonrasında azaldı; hipotiroidi grubunda değerler daha yüksek olsa da anlamlı fark saptanmadı. Yumuşak doku ve radyografik iyileşme kontrol grubunda daha hızlı seyretmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hayat kalitesi skorları her iki grupta da üçüncü günde en yüksek düzeyde olup zamanla azalmış, hipotiroidi grubunda daha yüksek seyretmesine rağmen anlamlı fark görülmemiştir.

Sonuç: Bu çalışma, LT4 tedavisi ile ötiroid duruma gelen hipotiroidi hastaları ile sağlıklı bireylerde gömülü üçüncü molar çekimi sonrası iyileşmeyi karşılaştıran ilk klinik araştırmadır. Bulgular, LT4 tedavisinin sistemik ötiroidiyi sağlasa da doku düzeyinde tam eşitlik oluşturmayaabileceğini göstermektedir. Bu nedenle hipotiroidi hastalarında cerrahi planlama ve postoperatif takipte ek dikkat gereklidir. Daha geniş örneklemli ve uzun dönemli çalışmalar, bu bulguların doğrulanmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: gömülü üçüncü molar diş, hipotiroidi, levotiroksin

ABSTRACT

Objective: Hypothyroidism is a common endocrine disorder that may affect wound healing processes in both soft and hard tissues. Impacted mandibular third molar extractions are among the most frequently performed surgical procedures in oral and maxillofacial surgery and are closely associated with postoperative complications such as pain, edema, and trismus. The aim of this study is to compare wound healing, postoperative complications, and quality of life parameters following impacted third molar extraction between hypothyroid patients who have achieved a biochemically euthyroid state under levothyroxine (LT4) therapy and systemically healthy individuals.

Method: : A total of 37 patients who underwent mandibular third molar extraction between October 2024 and April 2025 were included. All surgeries were performed by the same surgeon using a standardized technique. Postoperative clinical healing parameters, quality of life, and radiographic assessments were compared between the two groups.

Results: The study included 37 participants with similar age and sex distributions between groups. Postoperative pain, edema, and trismus peaked on the third day and subsequently decreased; values were higher in the hypothyroid group, but the differences were not statistically significant. Soft tissue and radiographic healing progressed faster in the control group, although these differences were also not statistically significant. Quality of life scores were highest on the third day in both groups and decreased over time, remaining higher in the hypothyroid group without reaching statistical significance.

Conclusion: This study represents the first clinical investigation comparing healing after third molar extraction in hypothyroid patients rendered euthyroid with LT4 therapy and healthy individuals. The findings suggest that although LT4 therapy achieves systemic euthyroidism, it may not fully restore equality at the tissue level. Therefore, special attention is required in surgical planning and postoperative follow-up of hypothyroid patients. Further studies with larger sample sizes and longer follow-up periods are needed to confirm these findings.

Key words: impacted third molar teeth, hypothyroidism, levothyroxine

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid Bezi	3
2.1.1 Tiroid Bezi Embriyolojisi	3
2.1.2 Tiroid Bezi Anatomisi	3
2.1.3 Tiroid Bezi Histolojisi	6
2.1.4 Tiroid Hormonlarının Sentezlenmesi, Salgılanması ve Metabolizması	8
2.1.5 Tiroid Hormonlarının Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri	11
2.1.6 Tiroid Fonksiyon Bozuklukları	11
2.1.7 Tiroid Hormonlarının Kemik Metabolizması Üzerine Etkisi	12
2.2. Hipertiroidizm	12
2.3. Hipotiroidizm	13
2.3.1 Hipotiroidizmin Sınıflandırılması	13
2.3.2 Hipotiroidi Hastalarında Klinik Belirti ve Bulgular	15
2.3.3 Hipotiroidinin Tanısı	16
2.3.4 Hipotiroidinin Kemik Metabolizması Üzerine Etkisi	16
2.3.5 Hipotiroidinin Tedavisi	17
2.4. Gömülü Üçüncü Molar Dişler ve Cerrahisi	18

2.4.1. Gömülü Dişlerin Tanımı	18
2.4.2. Gömülü Dişlerin Sınıflandırılması	19
2.4.3. Gömülü ���nc� Molar Dişlerin �ekim Endikasyonları	21
2.4.4. Gömülü ���nc� Molar Dişlerin �ekim Kontrendikasyonları	23
2.5. Gömülü Alt ���nc� Molar Diş �ekimi sonrasında Görülen Komplikasyonlar	24
2.5.1. Ağrı	24
2.5.2. Ödem	25
2.5.3. Trismus	26
2.5.4. Gömülü ���nc� Molar Dişlerin �ekimi Sonrası Görülen Diğer Komplikasyonlar	27
2.6. Gömülü ���nc� Molar Diş �ekimi Sonrasında Yara �yileşmesi	27
2.6.1. Yumuşak Doku �yileşmesi	28
2.6.2. Sert Doku (Kemik) �yileşmesi	31
2.6.3. Diş �ekimi Sonrasında Yara �yileşmesinin Değerlendirilmesi	35
2.7. OHIP-14 Hayat Kalitesi İndeksi (Quality of Life-14)	36
3. GEREÇ ve YÖNTEM	38
4. BULGULAR	52
5. TARTIşMA	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	71
KAYNAKLAR	73
�ZGE�Mİş	74

SİMGELER ve KISALTMALAR

LT4: Levotiroksin

T3: Triiyodotironin

T4: Tiroksin

C5: Servikal 5

T1: Torakal 1

RNL: N. laryngeus recurrens

TSH: Tiroid stimulan hormon

I⁻: İyodür

NIS: Sodyum-iyot simporter

I^o: Aktif iyot

TPO: Tiroid peroksidaz

MIT: Monoiyodotirozin

DIT: Diiyodotirozin

TBG: Tiroksin bağlayıcı globülin

TBPA: Tiroksin bağlayıcı prealbumin

D1, D2, D3: Tip 1, 2 ve 3 dejodinaz enzimleri

rT3: Ters T3

LH: Luteinizan hormon

FSH: Folikül uyarıcı hormon

hCG: İnsan koryonik gonadotropini

TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

sT3: Serbest tiroksin

sT4: Serbest triiyodotironin

Runx2: Runt-related transcription factor 2

RANKL: Nükleer faktör-κB reseptör aktivatör ligandı

VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

KH: Konjenital hipotiroidi

μ U/mL: Mikro-ünite/mililitre
ng/dL: Nanogram/desilitre
 μ g/dL: Mikrogram/desilitre
AAOMS: Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Birliği
LASP: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği
VAS: Visual analogue scale
BT: Bilgisayarlı tomografi
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
USG: Ultrasonografi
PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü
TGF- β : Transforme edici büyüme faktörü-beta
FGF: Fibroblastik büyüme faktörü
EGF: Epidermal büyüme faktörü
ROS: Reactive oxygen species
IL-1 β : İnterlökin-1 beta
TNF- α : Tumor necrosis factor- alfa
IFN- γ : Interferon- gama
IL-1: İnterlökin-1
PG-E2: Prostogladin E2
LWHI: Landry, Turnbull ve Howley Yara İyileşme İndeksi
MHI: Modified Healing İndeks
CBCT: Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi
ROI: Region of interest
OHIP: Oral Health Impact Profile
OPG: Ortopantomograf
FD: Fractal dimension
MDE: Minimal Detectable Effect

Med: Medyan

Ort: Ortalama

SS: Standart sapma

Ç1:Ç3: Birinci ve üçüncü çeyreklikler

ICC: Intraclass Correlation Coefficient

GA: Güvenilirlik analizi

Sd: Serbestlik derecesi

MWU: Mann Whitney U test istatistiği

FGF21: Fibroblast growth factor-21

DDLT: Düşük düzey lazer tedavisi

FRAX: Fracture Risk Assessment Tool

TAOMS: Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgery

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: Tiroid Bezinin anatomik gösterimi.

Şekil 2.2: Tiroid bezinin histolojik görünümü

Şekil 2.3: Tiroid hormonlarının sentezlenmesi, salgılanması ve metabolizması.

Şekil 2.4: Hipotiroidin sınıflandırılması.

Şekil 2.5: Mandibulada gömülü üçüncü molar diş radyografik görünümü.

Şekil 2.6: Winter sınıflamasına göre vertikal bir gömülü üçüncü molar diş.

Şekil 3.1: Çalışmaya dahil edilen gömülü üçüncü molar bir diş

Şekil 3.2: Araştırma izlem formu

Şekil 3.3: Diş çekimi aşamaları

Şekil 3.4: VAS skalası kullanılarak hastaların ağrı düzeylerinin subjektif skorlanması

Şekil 3.5: Postoperatif ödemin değerlendirilmesinde kullanılan ölçüm noktaları ve referans çizgilerinin şematik gösterimi.

Şekil 3.6: Postoperatif ödemin hesaplanmasında kullanılan formül. Preoperatif ve postoperatif ölçümler arasındaki fark preoperatif mesafeye oranlanarak yüzde artış şeklinde ifade edilmektedir.

Şekil 3.7: İnterinsizal mesafenin ölçülmesi

Şekil 3.8: Postoperatif ödemin hesaplanmasında kullanılan formül. Preoperatif ve postoperatif ölçümler arasındaki fark preoperatif mesafeye oranlanarak yüzde artış şeklinde ifade edilmektedir.

Şekil 3.9: Postoperatif 7. günde yapılan klinik kontrolde cerrahi saha incelenmiş ve yara iyileşmesi Landry ve Turnbull Yara İyileşme İndeksi kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

Şekil 3.10: Fraktal analiz aşamaları

Şekil 3.11: Fraktal kutu sayma (box-counting) yöntemine ait log–log grafiği.

TABLÖLAR

Tablo 2.1: TSH ve tiroid hormon düzeylerinin normal, hipertiroidi ve hipotiroidili bireylerde değerleri.

Tablo 3.1: Araştırmaya dahil edilme kriterleri

Tablo 3.2: Araştırmadan çıkarılma kriterleri

Tablo 3.3: OHIP-14 anketinde sorulan sorular.

Tablo 3.4: Landry yara iyileşme indeksi

Tablo 3.5: Çalışma Grupları

Tablo 4.1: Fraktal analiz ve dansite güvenilirlik analizi (ICC) ölçümleri

Tablo 4.2: Normallik testi bulguları

Tablo 4.3: Araştırmanın yaş ve cinsiyet dağılımının istatistiksel değerlendirilmesi

Tablo 4.4: Trismus miktarının 3., 7. ve 14. gün ortalama, standart sapma, medyan ve p değerleri

Tablo 4.5: Ödem miktarının 3., 7. ve 14. gün ortalama, standart sapma, medyan ve p değerleri

Tablo 4.6: Landry indeks skorlarının 3., 7. ve 14. gün ortalama, standart sapma, medyan ve p değerleri

Tablo 4.7: Ağrı (VAS) skorlarının 3., 7. ve 14. gün ortalama, standart sapma, medyan ve p değerleri

Tablo 4.8: OHIP-14 skorlarının 3., 7. ve 14. gün ortalama, standart sapma, medyan ve p değerleri

Tablo 4.9: Fraktal analiz sonuçlarının her iki grup için ortalama, standart sapma, medyan ve p değerleri.

Tablo 4.10: 2. hafta ve 3. ay arasında dansite artış miktarının her iki grup için ortalama, standart sapma, medyan ve p* değerleri.

1. GİRİŞ

Gömülü mandibular üçüncü molar dişlerin çekimi ağız, diş ve çene cerrahisinde en sık uygulanan cerrahi işlemlerden biridir ve operasyon sonrası dönemde ağrı, ödem, trismus ve alveolit gibi komplikasyonlarla yakından ilişkilidir.^(1,2) Bu nedenle, bu cerrahi işlemlerde postoperatif iyileşme süreçlerini etkileyen faktörlerin anlaşılması, hasta yönetimi açısından büyük önem taşımaktadır.

Diş çekimi sonrası yara iyileşmesi hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve remodelasyon olmak üzere çeşitli evreleri kapsar ve bu evreler sistemik hastalıkların varlığında olumsuz yönde etkilenebilir.^(3,4) Diyabetes mellitus ve hipotiroidi gibi endokrin sistem bozuklukları, fibroblast aktivitesinin azalması, kolajen sentezinin yavaşlaması ve anjiyogenezin bozulması gibi mekanizmalar üzerinden iyileşme sürecini geciktirebilir.^(5,6)

Tiroid hormonları kemik ve yumuşak doku iyileşmesinde kritik rol oynamaktadır. T3 ve T4 hormonları osteoblast aktivitesini ve kolajen sentezini artırarak kemik mineralizasyonunu desteklerken, aynı zamanda inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde de etkilidir.^(7,8) Hipotiroidi durumunda bu mekanizmaların zayıflaması nedeniyle yara ve kemik iyileşmesi gecikmekte, komplikasyon riski artmaktadır.⁽⁹⁾

Levotiroksin (LT4), hipotiroidi tedavisinde kullanılan standart ilaç olup, tiroid hormon düzeylerini normale döndürerek iyileşme sürecini olumlu yönde etkiler. Uygun dozda LT4 kullanan hastalarda postoperatif dönemde ağrı ve ödemin azaldığı, iyileşme süresinin kısaldığı bildirilmektedir.⁽¹⁰⁻¹²⁾ Ancak literatürde, özellikle diş hekimliği alanında LT4 kullanan hipotiroidi hastalarında üçüncü molar çekimi sonrası iyileşme sürecini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır.

Bu araştırmanın amacı, LT4 tedavisi gören hipotiroidi hastaları ile sistemik olarak sağlıklı bireylerde, gömülü mandibular üçüncü molar diş çekimi sonrası yara iyileşmesini, postoperatif morbiditeyi ve hastaların hayat kalitesini karşılaştırmaktır. Tiroid hormonlarının doku metabolizması, inflamatuvar yanıt ve rejeneratif süreçler üzerindeki bilinen etkileri göz önünde bulundurulduğunda, hipotiroidi varlığının cerrahi sonrası iyileşmeyi olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda çalışma, LT4

tedavisi ile biyokimyasal olarak ötiroid duruma gelen hipotiroidi hastalarının iyileşme süreçlerini sağlıklı bireylerle karşılaştırarak, klinik açıdan anlamlı farklılıkların ortaya konmasını ve bu hasta grubunun cerrahi sonrası yönetimine yönelik literatüre katkı sağlamayı hedeflemektedir.

Bu çalışmanın sıfır hipotezi, LT4 tedavisi altında biyokimyasal olarak ötiroid durumda olan hipotiroidi bireyler ile sağlıklı bireyler arasında gömülü mandibular üçüncü molar diş çekimi sonrası sert ve yumuşak doku iyileşmesi, postoperatif komplikasyon riski ve hayat kalitesi açısından anlamlı bir fark olmadığıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tiroid Bezi

2.1.1 Tiroid Bezi Embriyolojisi

Tiroid bezi, insan embriyosunda ilk gelişen endokrin organdır. Yaklaşık olarak gebeliğin 3. haftasında farinks tabanında oluşmaya başlar.⁽¹³⁾ Gelişimi, dil kökünde yer alan foramen caecum adlı küçük çukurdan başlar. Bu bölgedeki endoderm hücreleri çoğalarak, tiroid divertikülü adı verilen bir yapı oluşturur. Bu yapı, boynun ön kısmına doğru aşağıya, trakeanın önüne doğru göç eder.^(13,14) Bu göç sırasında, tiroid tomurcuğu dil kökü ile bağıntı tiroglossal kanal adı verilen bir tüple sürdürür. Zamanla bu kanal geriler ve genellikle tamamen kaybolur. Ancak kaybolmadığı durumlarda orta hatta kistik yapılar oluşabilir.⁽¹⁴⁾ Göç süreci tamamlandığında tiroid bezi boyundaki kalıcı yerini trakeanın ön ve yan taraflarındaki iki lob ve bunları birleştiren isthmus şeklinde bir yapı oluşturarak alır.⁽¹⁵⁾ Bu sırada, 4. ve 5. Brankiyal aralıklardan gelişen ultimobrankiyal cisimler de tiroid bezine katılır. Bu yapıdan köken alan hücreler daha sonra C hücreleri yani parafoliküler hücreler olarak farklılaşır ve kalsitonin hormonunu salgırlar.^(15,16)

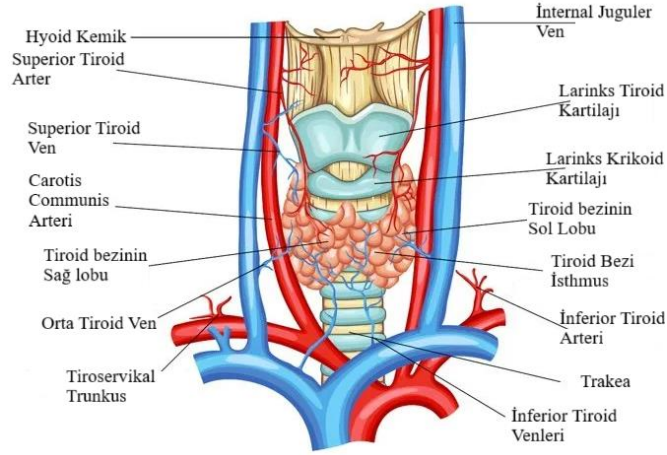
Yaklaşık olarak gebeliğin 7. haftasında tiroid bezinin içindeki hücreler organize olur, folikül yapısı oluşur ve hormon üretimi için hazırlık başlar.⁽¹⁴⁾ 10–12. haftalarda tiroid bezi iyot alımı ve T3/T4 üretimi yapabilecek olgunluğa erişir. Böylece fetusta 3. ayın sonunda tiroid hormonları aktif olarak sentezlenmeye başlar.^(13,17)

2.1.2 Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid bezi boynun ön-alt kısmında, yaklaşık C5 (servikal) -T1 (torakal) vertebral seviyeleri arasında yer alan endokrin bir bezdir (Şekil 2.1). Sağ (lobus dexter) ve sol (lobus sinister) olmak üzere iki lobdan oluşur; bu loblar trakea önünde uzanan isthmus adlı doku köprüsü ile birleşmiştir. İsthmus genellikle 2.-4. trakeal halkalar hizasında bulunur ve yaklaşık 1-1,5 cm genişliğindedir.⁽¹⁸⁾ Tiroid bezinin ağırlığı ortalama 20-30 gram kadardır. Ancak bireyler arası farklılık gösterebilmektedir; kadınlarda erkeklere göre biraz daha ağır olma eğiliminde olup gebelik ve menstruasyon dönemlerinde büyüme göstermektedir. Her bir lob koni şeklindedir: tepesi yukarıda cartilago thyroidea

üzerindeki linea obliqua'ya yakın, tabanı ise yaklaşık olarak 4. veya 5. trakeal halka seviyesinde sonlanır.⁽¹⁹⁾

Tiroid bezi, dış yüzeyinden fascia cervicalis profunda'nın lamina pretrachealis adındaki derin boyun fasyası ile sarılıdır. Bu fasya, tiroid bezi kapsülüne gevşekçe yapışarak yalancı bir kapsül yapısı oluşturur ve yukarıda tiroid kıkırdak ile krikoid kıkırdağa tutunur. Bu yapı, tiroid bezinin yutkunma sırasında gırtlakla birlikte yukarı aşağı hareket etmesine neden olur. Tiroid bezinin kendisi ise ince bir fibroz kapsül ile çevrilidir; bu kapsülden parankim içine doğru bağ dokusu septalar oluşturarak bezi küçük lobül segmentlerine ayırır.⁽²⁰⁾ Lobların ön yüzü yüzeysel servikal kaslar tarafından örtülüdür. Özellikle m. sternothyroideus doğrudan bezi örter, onun da üzerinde m. sternohyoideus ve kısmen m. omohyoideus'un üst karnı bulunur. Lobların posterolateral yüzleri boyundaki karotis kılıfı ile komşudur. Bu kılıf içindeki a. carotis communis, v. jugularis interna ve n. vagus siniri tiroid bezinin yan-arka tarafında seyreder.⁽²¹⁾ Lobların medial yüzleri ise boyun orta hattındaki yapılarla komşuluk yapar. Trakea ve larinks hemen tiroidin arkasında uzanır, özefagus sol lobun arka-iç tarafına komşudur. Yine medial tarafta tiroid loblarının arasında n. laryngeus recurrens siniri (RLN) yukarı doğru seyreder. Tiroid loblarının üst bölümünde cartilago thyroidea ve cartilago cricoidea ile ilişkisi bulunur. Tiroidin üst kutuplarında genellikle dörder adet paratiroid bezi yer alır. Bunlar tiroidin arka yüzüne yapışık küçük endokrin bezlerdir. Tiroid loblarının arka-dış kenarında bulunan Zuckerkandl tüberküleri ve buradan geçen sinir-damar yapıları cerrahi anatomide önem taşır.^(18,22)



Şekil 2. 1 Tiroid Bezinin anatomik gösterimi.⁽²³⁾

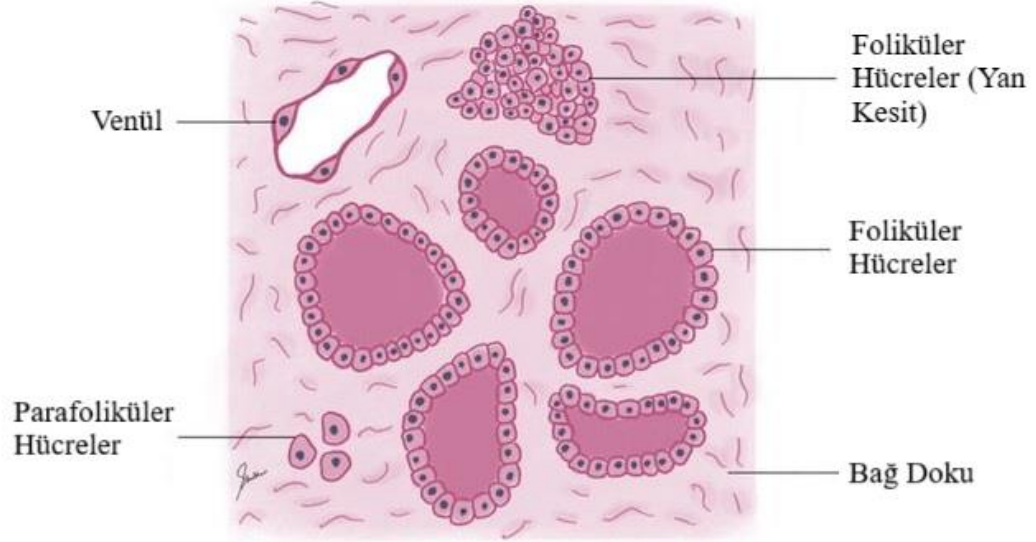
Tiroid bezinin arteriyel beslenmesi a. thyroidea superior ve a. thyroidea inferior ile sağlanır. Sağ ve sol tarafta bulunan bu superior ve inferior tiroid arterleri lobları alt ve üst olarak besledikten sonra bez içinde ve isthmus çevresinde birbiriyle anastomozlar yaparlar. Böylece tiroid dokusuna oldukça fazla miktarda kollateral kan akımı sağlanmış olur. Venöz drenaj üç ana damar yoluyla gerçekleşir: V. thyroidea superior üst dokulardan kanı alıp v. jugularis interna'ya dökülür. V. thyroidea media, lobların lateralinden kanı toplayıp v. jugularis interna'ya açılır. V. thyroidea inferior alt kısımlardan gelen kanı toplayıp genellikle sol vena brachiocephalica'ya boşaltır.⁽¹⁸⁾ Bu tiroideal venler trakea önünde bazen plexus thyroideus impar adında bir yapı oluşturabilir. Tiroid bezi lenfatik drenaj açısından da oldukça zengindir. Lenf sıvısı, tiroid arterlerini takip ederek pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal (Delphian) ve derin servikal lenf nodlarına akar. Bu durum, özellikle tiroid kanserlerinin boyun lenf nodlarına metastaz yapma eğiliminde oldukça önemli bir rol oynar.⁽²⁴⁾

Tiroid bezi insanlarda bazı değişken anatomik özellikler gösterebilir. En sık görülen varyasyonlardan birisi piramidal lob varlığıdır. Piramidal lob genelde isthmus veya komşu lobdan yukarı doğru, orta hat üzerinde uzanır ve levator glandulae thyroideae adındaki ince bir fibroz bantla hyoid kemiğe tutunabilir.⁽²⁴⁾ Tiroid bezi ile ilgili görülen anatomik varyasyonlardan bir diğeri ise toplumda yaklaşık %5-10 oranında görüldüğü rapor edilen isthmus yapısının hiç oluşmamasıdır. Bu durumda tiroid lobları ayrıdır ve direkt trakeaya komşu durumdadır. Tiroidin şekil ve pozisyonu da varyasyon

gösterebilmektedir. Örneğin büyük guatrlar aşağı doğru büyüyerek göğüs boşluğuna uzanabilir. Bazı vakalarda tiroid dokusu dil kökü, dil altı veya mediasten gibi farklı dokularda ektopik olarak gözlemlenebilir. Hemiagenezi gibi tiroid bezinin tek loblu olması veya fazladan bir lob bulunması gibi konjenital durumlar da tiroid bezinde nadir görülen varyasyonlardandır.^(15,22)

2.1.3 Tiroid Bezi Histolojisi

Tiroid folikülleri, içi jelatinöz kıvamda kolloid madde ile dolu, küresel yapıda odacıklardır. Folikül duvarını tek katlı epitel hücre tabakası çevreler. Bu epitel hücrelerine foliküler hücreler yani tirositler denir (Şekil 2.2). Foliküler hücreler inaktif durumda yassı iken, aktif halde kübik veya prizmatik şekildedir. Foliküllerin çapı, aktivite durumuna göre farklılık göstermektedir ve 20 µm ile 900 µm arasında değişebilir. Aktif hormon salgılayan foliküller küçük, epitel hücreleri yüksek prizmatik iken dinlenen foliküller ise daha geniş çaplı ve yassı epitel hücreli olarak görülür.⁽¹⁹⁾ Tiroid foliküllerinin lümenini dolduran kolloid, büyük bir glikoprotein olan tiroglobulin içerir. Tiroglobulin, T3 ve T4 hormonlarının inaktif depo formudur. Foliküler epitel hücreleri tiroglobulini sentezleyip ekzositozla lümene salgılar ve iyodu kandan alıp kolloide ekler. Gerekli zaman kolloidi endositozla geri alıp proteolitik olarak T3 ve T4 hormonlarını serbestleştirir. Bu nedenle foliküler hücreler hem protein sentez ve salgılama hem de absorpsiyon ve sindirim yapabilen polarize hücrelerdir. Bazal yüzlerinde tiroid stimülan hormon (TSH) reseptörleri yoğun bulunur. Hipofizden salgılanan TSH tiroid foliküler hücrelerine etki ettiğinde, hücreler kolloidi emerek tiroid hormonlarını kana salgılar. Folikülleri çevreleyen zengin kapiller ağ sayesinde bu hormonlar hızla dolaşıma geçer. Tiroid bezindeki kapiller damarların endoteli pencereci tipte olması iyotlu tiroglobulin gibi büyük moleküllerin hücreler ile kan arasında geçişini kolaylaştırır. Foliküller arasındaki boşluklarda bulunan gevşek bağ dokusu yani stroma, damarlar ve sinir liflerinin geçişini sağlar. Tüm tiroid bezini saran kılcal damar ağı, endokrin fonksiyon için gereken yüksek kanlanmayı temin eder. Lenfatik kapillerler de foliküller arası bağ dokuda yoğun bir şekilde bulunmaktadır.⁽²⁵⁾



Şekil 2. 2 Tiroid bezinin histolojik görünümü.⁽²⁶⁾

Tiroid bezinde foliküler hücrelerin yanı sıra ikinci tip hücreler de bulunur. Bunlara “parafoliküler hücreler” yani; diğer adıyla C hücreleri denir. Bu hücreler foliküler epitelyumun bir parçası olarak, genelde folikül duvarının bazalinde tek tek yerleşirler veya küçük gruplar halinde iki folikül arasında bulunabilirler.⁽²²⁾ Parafoliküler C hücreleri, embriyolojik olarak ultimobrankiyal cisimden geldikleri için başlangıçta farinkse ait farklı bir kökene bağlı gelişirler ve gelişim sırasında tiroid dokusuna katılırlar. Mikroskopik olarak C hücreleri, komşu foliküler hücrelerden daha büyük ve sitoplazmaları daha soluk boyanan hücrelerdir. Bu hücrelerin en belirgin özelliği, elektron mikroskopunda görülebilen çok sayıda sekretuar granül içermeleridir. C hücreleri, peptid yapıda bir hormon olan kalsitonin salgırlar. Kalsitonin, kandaki kalsiyum seviyesini düşüren ve kemiklerde kalsiyum depo edilmesini teşvik eden bir hormondur ve yüksek kalsiyum düzeyine cevap olarak salınır. İnsanda tiroid C hücreleri kalsitonin yoluyla kalsiyum homeostazisine katkıda bulunurken, kalsiyum metabolizmasının asıl düzenleyicisi paratiroid hormonudur. Bu nedenle tiroidin çıkarılması kalsitonin eksikliği açısından genellikle klinik bir sorun yaratmaz.⁽²⁴⁾ Tiroid bezinin mikroskopik yapısı, iç içe geçmiş bu hücrelerin uyumlu çalışması ile bütünsel fonksiyonunu yerine getirir. Foliküler hücreler tarafından salgılanan tiroid hormonları vücudun enerji üretimini ve oksijen kullanımını artırarak bazal metabolizmayı düzenler. Bu hormonlar ayrıca büyüme hormonuyla birlikte çocukluk çağında normal büyümeyi ve merkezi sinir sisteminin

(MSS) gelişimini destekler. Erişkin dönemde ise kardiyak fonksiyon, gastrointestinal motilite, deri bütünlüğü gibi çok sayıda süreci etkiler. Parafoliküler hücre hormonu kalsitonin ise kalsiyum metabolizmasına katkıda bulunur.⁽²⁵⁾

2.1.4 Tiroid Hormonlarının Sentezlenmesi, Salgılanması ve Metabolizması

Tiroid hormonları olan triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4), tiroid bezinin foliküler hücreleri tarafından sentezlenen ve vücudun metabolik hızını düzenleyen temel hormonlardır. Bu hormonların biyosentezi karmaşık ve çok basamaklı bir süreçtir ve temel olarak tiroglobulin proteini, iyot iyonları ve çeşitli enzimatik reaksiyonları içerir. Süreç iyodürün alınması, oksidasyonu, iyodinasyon, konjugasyon, depolama, proteoliz, salınım ve periferik dönüşüm aşamalarını kapsar.⁽²⁷⁾

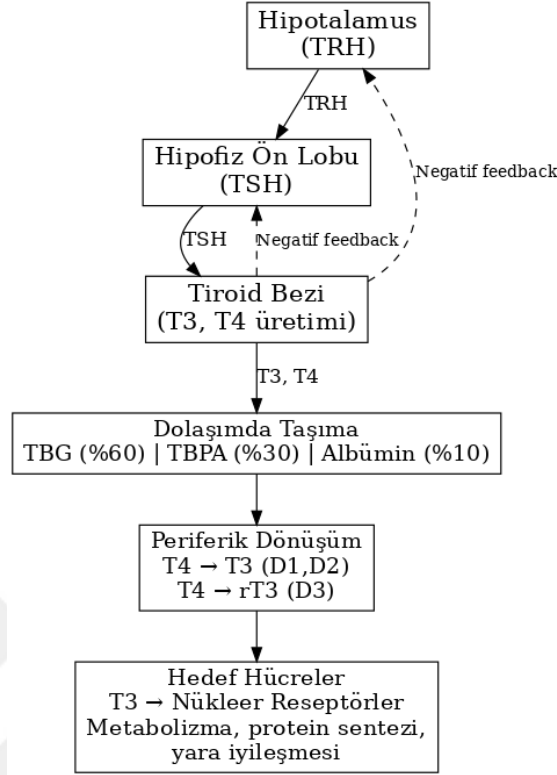
Tiroid hormonlarının sentezi için öncelikle dolaşımdaki iyodür (I^-) iyonlarının tiroid bezine alınması gerekir. Bu işlem, bazolateral membranda bulunan sodyum-iyot simporter (NIS) aracılığıyla gerçekleştirilir. NIS, iyodürü sodyumun elektrojenik gradyentinden faydalananak hücre içine taşır. Bu taşıma, tiroid hormon sentezinin en yavaş gerçekleşen ve dolayısıyla tüm sürecin hızını belirleyen basamaklarından biridir.⁽²⁸⁾ Hücre içine alınan iyodür, folikül lümenine (kolloid) taşınır ve burada tiroid peroksidaz (TPO) enzimi aracılığıyla oksitlenerek aktif iyoda (I^0) dönüştürülür. Bu aktif iyot, tirozin kalıntılarının iyodinasyonu ile tiroglobulin molekülü üzerinde monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) yapılarını oluşturur. İyodinasyon işlemini takiben yine TPO enzimi aracılığıyla DIT ve MIT molekülleri arasında kondensasyon reaksiyonu gerçekleşir. İki DIT birleşerek T4, bir MIT ve bir DIT birleşerek T3 (triiodotironin) oluşturur. Tiroid hormonları, sentez edildikleri tiroglobuline bağlı halde folikül kolloidinde depo edilir. Gerekteğinde, tiroglobulin veziküller halinde endositozla folikül hücresine alınır ve lizozomal enzimler tarafından parçalanarak serbest T3 ve T4 salınır. Bu hormonlar daha sonra kapiller dolaşıma verilir.⁽²⁷⁾ Bu süreç, başlıca TSH aracılığıyla düzenlenir.

Tiroid hormonları kanda üç çeşit proteinle taşınır. Birincisi Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), kanda dolaşan tiroksinin %60'ını bağlar. İkincisi Tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA), kanda dolaşan tiroksinin %30'unu bağlar. Üçüncüsü de Tiroksin bağlayıcı

albümin, tiroksinin %10'unu bağlar. T3'ün TBG'ye bağlanma gücü T4'ten daha zayıftır. Böylece T3 dokulara T4'ten daha önce ulaşır ve daha hızlı etki gösterir. T3, T4'e göre 3-4 kat daha aktiftir. İntrasellüler olarak sadece T3 aktiftir. T3 ve T4 karaciğerlerde glukuronik asit ile konjuge olur ve safrayla atılırlar. Akut hepatitlerde T4'ün hepatik turnover hızı geriler. Tiroid bezi başlıca T4 sentezler ve daha sonra periferik dokularda T4'ün dejodinasyonu ile daha aktif olan T3'e dönüşümü gerçekleştirir. Bu dönüşüm, dejodinaz enzimleri (tip 1, 2 ve 3 dejodinazlar: D1, D2, D3) aracılığıyla gerçekleştirilir. D1 ve D2, T4'ü T3'e çevirirken; D3, T4'ü inaktif ters T3 (rT3)'e dönüştürür. Böylece dokuların ihtiyacına göre lokal hormon düzeyleri düzenlenir.⁽²⁹⁾

Ön hipofizinin tirotrop hücrelerinden salgılanan TSH, tiroid hormon metabolizmasının düzenlenmesinde temel bir rol oynar ve tiroid hormonlarının etkisini yansıtan en güvenilir fizyolojik belirteçtir. Molekül ağırlığı yaklaşık 31 kDa olan TSH, α ve β olmak üzere iki alt birimden oluşur. α alt birimi, luteinizan hormon (LH), follikül uyarıcı hormon (FSH) ve insan koryonik gonadotropini (hCG) gibi diğer glikoprotein hormonlarla ortak; β alt birimi ise TSH'ye özgüdür.⁽³⁰⁾

Tiroid hormonlarının salınımı, hipofizden salgılanan TSH tarafından uyarılır ve bu süreç hipotalamik TRH (tirotropin salgılatıcı hormon) ile serum tiroid hormon düzeyleri olmak üzere iki ana mekanizma ile düzenlenir. Düşük tiroid hormon düzeyleri TSH salınımını artırırken, yüksek düzeyler TSH salgısını baskılar. Böylece tiroid bezinin hormonal aktivitesi, hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı üzerinden negatif geri bildirim mekanizması ile dengede tutulur (Şekil 2.3).



Şekil 2. 3 Tiroid bezinin sentezlenmesi, salgılanması ve metabolizması.

Tiroid hormonları, hücreye monokarboksilat-8-transporter ve pasif difüzyon ile girerek nükleer reseptörlere bağlanır ve enzimleri uyarır. T3'ün tiroid hormon reseptörlerine (TR α ve TR β) T4'ten 10-15 kat daha fazla afiniteyle bağlanması etkinliğinin daha yüksek olmasını sağlar.⁽³¹⁾

TSH seviyesinin belirlenmesi, tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesinde ilk sırada kullanılan ve tarama amacıyla tercih edilen bir testtir. TSH seviyesinin belirlenmesi temel test olmakla birlikte total veya serbest T4 ve T3 düzeylerinin ölçülmesi ve yorumlanması, tiroid beziyle ilgili ya da diğer hastalıkların tanısında yardımcı analizlerdir. Düşük TSH seviyeleri hipertiroidiyle, yüksek TSH ise hipotiroidiyle ilişkilendirilebilir. T4 ve T3'ün serum bağlayıcı proteinlere bağlı bulunması ve çeşitli faktörlerin bu bağlanmayı etkileyebilmesi nedeniyle biyolojik olarak aktif olan serbest hormon düzeylerinin değerlendirilmesi önerilmektedir.⁽³²⁾

2.1.5 Tiroid Hormonlarının Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri

Biyokimyasal, moleküler ve klinik bulgular; vücuttaki neredeyse her hücrenin tiroid hormonlarından etkilendiğini ortaya koymuştur. Tiroid hormonlarının insan vücudundaki genel işlevleri arasında vücut ısısının düzenlenmesi, HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) ve LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) düzeylerinin kontrolü, normal vücut ağırlığının korunması ve metabolizmanın kritik şekilde düzenlenmesi yer almaktadır.⁽³³⁾

Tiroksin, damar oluşumu ve deri hücrelerinin çoğalması gibi yara iyileşmesinin iki ana aşamasını etkiler.⁽³⁴⁾ Tiroksin, epidermis ve dermiste hücre çoğalmasını artırıp damar oluşumunu destekleyerek cilt kalınlığını artırır ve yara iyileşmesine lokal olarak katkı sağlayabilir. Ancak tiroksinin yara iyileşmesindeki kesin rolü ile biyolojik ve moleküler mekanizmaları henüz yeterince aydınlatılamamıştır. Ayrıca, günümüzde piyasada yara iyileşmesi amacıyla kullanılan tiroksin bazlı herhangi bir ticari ürün bulunmamaktadır.^(35,36)

2.1.6 Tiroid Fonksiyon Bozuklukları

Tiroid hastalıkları klinik pratikte sıkça karşılaşılan endokrin problemlerdir. Tüm endokrin hastalıklar gibi, tiroid hastalıkları esas olarak ya aşırı hormonal aktivite ya da hormon üretim azlığına bağlı semptomlarla seyreder. İlerleyen yaşla beraber tiroid bezi ile ilgili problemlerin sıklığında artış meydana gelmektedir. Bunun yanında, yaşlanma ile tiroid bezinde ve işlevinde değişiklikler gözlenmektedir ve diğer hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılması gerekebilmektedir.⁽³⁷⁾ Tanı sürecinde genellikle TSH, sT4 (serbest T4) ve sT3 (serbest T3) seviyelerinin ölçüldüğü testlerden yararlanılır. Özellikle TSH, tiroidin durumunun değerlendirilmesinde başlıca göstergedir. Hipertiroidizm ve hipotiroidizmin yanı sıra bazı tümörler ve ilaçlar da TSH düzeylerinde değişikliklere yol açabilir. Tiroid hastalığının takibi için bu testlerin düzenli olarak tekrarlanması gereklidir.⁽³⁸⁾

Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, postpartum tiroidit gibi otoimmün hastalıklar, birçok tiroid hastalığının patogeneğinde yer almaktadır. Tg, TPO ve TSH reseptörü olmak üzere üç temel tiroid oto-antijeni vardır. Bu oto-antijenlere karşı oluşan antikorların tespiti tiroid otoimmünitesinin belirleyicileridir. Kronik otoimmün tiroidit, Anti tiroid peroksidaz (Anti TPO) ve anti tiroglobulin (Anti TG) antikorlarının en çok

ilişkilendirildiği hastalıktır. Anti TPO, Anti TG'ye göre daha yüksek 8 konsantrasyonlarda ölçülür, bu nedenle Anti TPO testi daha yararlıdır. Anti TPO ve Anti TG pozitifliği olan bireylerde tiroid disfonksiyonu gelişme riski artmıştır.⁽³⁹⁾

2.1.7 Tiroid Hormonlarının Kemik Metabolizması Üzerine Etkisi

Triiyodotironin (T3), osteoblastların farklılaşmasını ve matürasyonunu artırarak kemik matriksinin sentezini teşvik eder. Ayrıca kollajen tip I üretimini ve alkalen fosfataz aktivitesini artırır. T3, Runx2 (runt-related transcription factor 2), Osterix gibi genlerin ekspresyonunu uyarır ve kemik oluşumunu hızlandırır.⁽⁴⁰⁾ T3 aynı zamanda, RANKL (nükleer faktör-κB reseptör aktivatör ligandı) ekspresyonunu artırarak osteoblastlar üzerinden osteoklastogenezi teşvik eder. Bu durum kemik rezorpsiyonunu artırabilir. Bu çift yönlü etki, tiroid hormonlarının kemik remodelasyonunu hem yapım hem yıkım yönünde hızlandırdığını gösterir.⁽⁴¹⁾ Tiroid hormonları, endokondral ossifikasyon sürecinde kondrosit proliferasyonunu azaltıp matürasyon ve hipertrofiye neden olarak epifiz plaklarının kapanmasını sağlar.⁽⁴²⁾

Tiroid hormonları, kemik kırığı iyileşmesinin erken fazından itibaren etkili rol oynar. Tiroid hormonları; yeni kemik dokusunun oluşumunu hızlandırma, inflamasyon fazını düzenleme ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi anjiyogenetik faktörlerin üretimini artırma gibi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla etkilerini gösterir.⁽⁴³⁾

2.2. Hipertiroidizm

Hipertiroidi, tiroid hormonlarının aşırı üretimine bağlı olarak gelişen, metabolizma hızının artması ve çeşitli fizyolojik bozukluklarla seyreden bir klinik sendromdur. Antikorların tiroid bezini uyarması ve buna bağlı gelişen Graves hastalığı bu tabloya en sık neden olan durumdur. Bunun dışında toksik nodüler guatr ve tiroidit de diğer önemli etiyolojik faktörler arasında sayılabilir. Kilo kaybı, sıcağa tahammülsüzlük, taşikardi, tremor ve anksiyeteden nadiren psikoz tablosuna kadar uzanan psikiyatrik belirtiler klinik olarak görülebilen hiper metabolizma bulguları arasında gösterilebilir.⁽⁴⁴⁾ Epidemiyolojik olarak hipertiroidinin toplumda görülme sıklığı %0,1–0,5 arasındadır. Kadınlarda daha yaygındır (yaklaşık 3:1 oranında) ve özellikle orta yaş ile ileri yaş gruplarında daha sık görülür.^(45,46) Tanı yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte bildirilen olguların arttığı,

özellikle Kore gibi tanısal farkındalığın yüksek olduğu bölgelerde vakaların daha çok raporlandığı belirtilmektedir.⁽⁴⁷⁾

Patofizyoloji esas olarak tiroidin otoimmün uyarımıyla ilişkilidir. Bu süreçte serumda T4 ve T3 düzeyleri yükselirken TSH baskılanır. Hormon fazlalığı birçok sistemi etkiler. Kardiyovasküler açıdan atriyal fibrilasyon ve artmış pıhtılaşma eğilimi nedeniyle iskemik inme riski görülebilir.^(48,49) Sistemik olarak hipertiroidi lipid ve glukoz metabolizmasını bozar.^(46,50) Artmış adrenerjik aktiviteye bağlı olarak anksiyete ve duygu durum bozuklukları sık görülür.⁽⁴⁴⁾ Tedavi edilmeyen olgularda özellikle yaşlılarda osteoporoz ve kalp yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir.⁽⁴⁷⁾

Sonuç olarak, hipertiroidinin çok yönlü etkileri, yalnızca tiroid fonksiyon bozukluğunun değil, aynı zamanda eşlik eden sistemik sorunların da dikkate alındığı disiplinler arası bir yaklaşımla yönetilmesi gerektiğini göstermektedir.^(45,51)

2.3.Hipotiroidizm

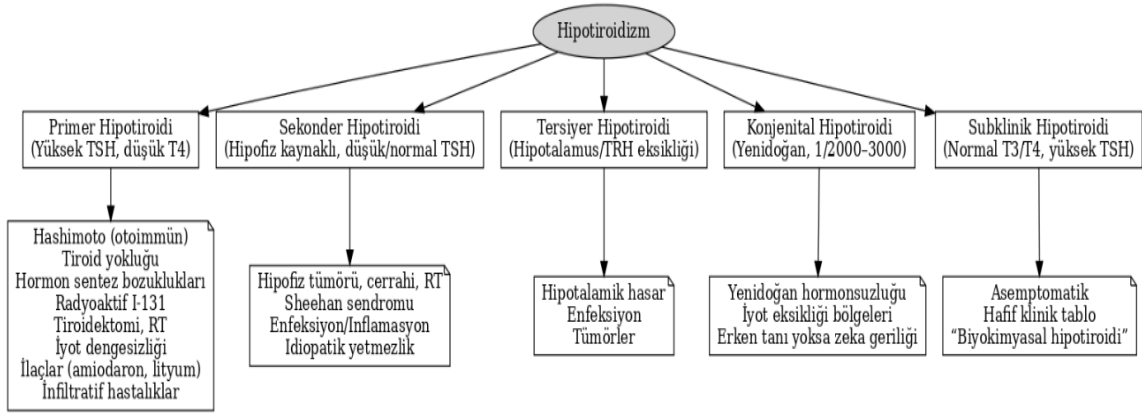
Hipotiroidizm tiroid hormonunun eksikliği veya etkisizliği sonucu meydana gelen ve metabolik olaylarda genel bir yavaşlama ile karakterize olan endokrin kaynaklı bir hastalıktır. Toplumda oldukça sık olarak rastlanır ve vakaların yaklaşık %99'u primer hipotiroidizm kaynaklıdır.⁽⁵²⁾ Primer hipotiroidizm tiroid bezinin yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkar ve serum TSH düzeyinin yüksek olması ile karakterizedir. Ayrıca hipofizden düşük TSH salgılamasına bağlı oluşan sekonder hipotiroidizm, hipotalamik TRH salgılamında eksikliğe bağlı tersiyer hipotiroidizm ve tiroid hormonunun periferik direncinden kaynaklanabilen nadir formlar hipotiroidi tabloları arasında yer almaktadır. Bu farklı etiyolojik sınıflamalar, doğru tanı ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır.⁽⁵³⁾

2.3.1 Hipotiroidizmin Sınıflandırılması

Klinik belirtilerin spesifik olmayışı nedeniyle, hipotiroidizmin tanısı öncelikle laboratuvar testlerine dayanır.⁽⁵²⁾ Primer hipotiroidi, serumda yüksek TSH ve düşük T4 düzeyleriyle kendini gösterir ve doğrudan tiroid bezi hastalıklarına bağlı olarak gelişir.⁽⁵⁴⁾ En sık nedeni kronik otoimmün tiroidittir. 1912 yılında Japon hekim Hashimoto Hakaru tarafından tanımlanan otoimmün tiroidit erkeklere oranla kadınlarda 5-10 kat daha fazla

görülmektedir.⁽⁵⁵⁾ Bunun dışında konjenital tiroid bezinin yokluğu, hormon sentez bozuklukları, radyoaktif iyot tedavisi, tiroidektomi, radyoterapi, iyot dengesizlikleri, bazı ilaçlar (amiodaron, lityum, antitiroid ilaçlar) ve amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatozis gibi infiltratif hastalıklar da primer hipotiroidiye yol açabilir.⁽³⁸⁾

Hipofiz bezinin yetersiz TSH salgılaması sonucu, tiroid bezinin sağlıklı olmasına karşın yeterli hormon salgılayamaması ile ortaya çıkan durum sekonder hipotiroidizm olarak adlandırılır. Bu durumda sorun tiroid bezinde değil uyarı eksikliğinden dolayı hipofizdedir. Normalde hipotalamik TRH ile hipofizde TSH salgısı uyarılır. Bu tabloya neden olabilecek olası durumlar arasında hipofiz tümörleri, cerrahisi, radyoterapisi veya apopleksisi bulunmaktadır. Bununla birlikte Sheehan sendromu, enfeksiyonlar, inflamasyonlar veya idiyopatik hipofiz yetmezliği de sekonder hipotiroidiye yol açabilecek durumlardır. Sekonder hipotiroidi, primer hipotiroidiye benzer klinik tablo gösterir ancak semptomlar genellikle daha belirsiz veya hafiftir. Ayrıca diğer hipofiz hormon eksiklikleri ile birlikte gözlemlenebilir. Serumda TSH, T3 normal veya düşük; T4 düşük izlenir.^(56,57)



Şekil 2. 4 Hipotiroidinin sınıflandırılması.

TSH, tiroid hormonunun sekresyonunda ve regülasyonunda majör olarak etkili olan hormondur. Bu hormon, hipotalamustan sentezlenen TRH ile kontrol edilir.⁽⁵⁸⁾ Hipotalamik hasar, enfeksiyon veya tümöral oluşumlara bağlı olarak TSH salgısının azalması ile ortaya çıkan durum tersiyer hipotiroidizm olarak adlandırılır (Tablo 2.1).

Yenidoğan bebeklerde tiroid hormon yetersizliği veya periferik dokularda bu hormonlara direnç varlığı ile karakterize klinik tablo konjenital hipotiroidi (KH) olarak adlandırılır.

KH, 2000-3000 canlı doğumda bir görülür ve iyot eksikliği bulunan bir bölgede bu prevelans 700-800 canlı doğumda bir bebek olacak şekilde artabilir.⁽⁵⁹⁾ KH yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan endokrin problemlerden birisidir ve erken dönemde teşhis edilmez ise zekâ geriliğine sebep olabilir.⁽⁶⁰⁾

Tablo 2. 1 TSH ve tiroid hormon düzeylerinin normal, hipertiroidi ve hipotiroidili bireylerde değerleri.^(61,62)

Durum	TSH Düzeyi	T3 Düzeyi	T4 Düzeyi
Normal (Ötiroid)	0.4-4.2 μ U/mL	80-220 ng/dL (Total T3)	5.0-12.0 μ g/dL (Total T4)
Hipertiroidi	Normalin altında (<0.4 μ U/mL)	Normalin üstünde (> 220 ng/dL)	Normalin üstünde (> 12.0 μ g/dL)
Hipotiroidi	Normalin üstünde (> 4.2 μ U/mL)	Normal/düşük (<80 ng/dL)	Normalin altında (<5.0 μ g/dL)

Tiroid fonksiyon yetersizlikleri bazen ağır seviyelerde seyrederken, bazen daha hafif formlarda izlenir. Serum T4 ve T3 düzeylerinin normal, TSH seviyesinin yüksek izlendiği ve klinik tablonun hafif seyrettiği hipotiroidizm tipine, subklinik hipotiroidizm adı verilir (Şekil 2.4). Asemptomatik, hafif ve özgün olmayan bulgularla kendini gösterdiği için “biyokimyasal hipotiroidi” olarak da tanımlanabilir.⁽⁶³⁾

2.3.2 Hipotiroidi Hastalarında Klinik Belirti ve Bulgular

Tiroid hormonlarının eksikliğinin gelişme hızına, şiddetine ve ortaya çıktığı yaşa göre hipotiroidi bulgu ve belirtileri değişiklik gösterebilmektedir. Genellikle hormon seviyelerindeki düşüş ile orantılı olacak şekilde yavaş bir başlangıç gösterir. Tiroid hormon eksikliğinin yaygın belirtileri arasında yorgunluk, soğuk intoleransı, kilo artışı, kabızlık, miyalji veya kadınlarda menstrüasyon düzensizlikleri yer almaktadır.⁽⁶⁴⁾ Klinik bulguları hastalığın şiddeti ve başlangıç yaşına göre değişebilmektedir. Çocuklarda büyümede gecikme, erken veya gecikmiş puberte, kas psödohipertrofisi ile beraber görülebilmektedir. Yetişkinlerde ise bradikardi, diastolik hipertansiyon ve hafif hipotermi yaygın bulgular arasındadır. Deri kaba, kuru ve periferik vazokonstriksiyon nedeniyle soğuk, tırnaklar ise kırılgan olabilir.⁽⁶⁵⁾ Boyun muayenesinde tiroid bezi palpe edilemeyebilir veya guatr saptanabilir. Kalp sesleri derin duyulabilir, bradikardi,

hipotansiyon veya hipertansiyon gözlenebilir. Ekstremitte muayenesinde glikozaminoglikan depolanmasına bağlı olarak gode bırakmayan diffüz ödem saptanabilir. Nörolojik muayenede yavaş, dizatrik konuşma, derin tendon reflekslerinde diffüz yavaşlama tespit edilebilir.^(65,66)

2.3.3 Hipotiroidinin Tanısı

Semptomların hafif olduğu durumlarda ve yaşlı hastalarda hipotiroidi tanısı koymak daha zordur.⁽³⁸⁾ Hipotiroidi hastalarında klinik bulgular spesifik olmadığı için esas tanı laboratuvar bulguları ile konulmaktadır. Laboratuvar analizinde başlıca TSH, serbest T4 ve T3 seviyeleri incelenir. Primer hipotiroidi TSH yüksekliği ve düşük serbest T4 ile tespit edilirken, TSH'nın yüksek, serbest T4 düzeyinin normal olduğu durumlarda subklinik hipotiroidi düşünülebilir. Tersiyer veya sekonder hipotiroidi vakalarında TSH düşük veya normal, serbest T4 ise serumda azalmıştır. Bu durumda diğer bulgular değerlendirilerek, hipofiz ve hipotalamus bozuklukları arasında ayırım yapılmalıdır.⁽⁶⁶⁾

2.3.4 Hipotiroidinin Kemik Metabolizması Üzerine Etkisi

Konjenital ve çocukluk döneminde edinilmiş hipotiroidi, iskelet gelişiminde ve kemik yaşında gecikmeye yol açar ve boy kısalığı ile sonuçlanabilir. Endokondral ossifikasyondaki anormallikler ve epifiz disgenezi, radyografilerde “benekli epifizler” ile kendini gösterir. Şiddetli ya da tanı konmamış vakalarda, doğum sonrası büyüme tamamen durur ve kemik olgunlaşması gerçekleşmez. Bu durum; geniş ve basık burun köprüsü, hipertelorizm, geniş yüz, açık bingıldaklar, skolyoz, omurganın yetersiz olgunlaşması, kemikleşme merkezlerinin olmaması ve doğumsal kalça çıkığı gibi bulgular ile seyredabilen karmaşık bir iskelet displazisine neden olur.⁽⁶⁷⁾

Tiroid hormonları (T3 ve T4), iskelet ve çene gelişiminde önemli rol oynar. Bu hormonlar kondrositlerin çoğalmasını ve kemikleşme sürecini düzenleyerek mandibula ve maksillanın normal büyümesini sağlar.^(40,68) Hipotiroidi durumunda mandibular retrüzyon, maksiller hipoplazi, kısa ramus ve diş sürmesinde gecikme görülebilir. Ayrıca kemik yaşında gerilik ve epifiz anomalileri de rapor edilmiştir.^(59,69) Hipertiroidizm ise kemik döngüsünü hızlandırarak epifiz plaklarının erken kapanmasına yol açabilir. Bu da mandibula ve maksilla gelişiminde asimetrilere neden olabilir. Sonuç olarak tiroid

hormonlarının bozuklukları çene gelişimini doğrudan etkiler ve ortodontik problemlere zemin hazırlayabilir.⁽⁷⁰⁾

Hipotiroidi, kemik döngüsünün yavaşlamasına ve fraktür iyileşmesinin gecikmesine neden olur. Osteoblast ve osteoklast aktivitesi baskılanır, kallus oluşumu azalır. Klinik ve deneysel çalışmalar, hipotiroidi bireylerde iyileşmenin geç başladığını, kemiğin mineralizasyonunun bozulduğunu ve kallusun kalitesinin düştüğünü göstermektedir.^(71,72) LT4 tedavisiyle hormon düzeylerinin normale dönmesi, kemik iyileşmesini belirgin şekilde düzeltir. Ancak hormon eksikliğinin süresi ve şiddeti, iyileşme kalitesini belirleyen ana faktörlerdir.⁽⁴⁰⁾

2.3.5 Hipotiroidinin Tedavisi

Levotiroksin

Hipotiroidinin medikal tedavisinde, günlük kullanıma izin veren yedi günlük yarılanma ömrüne sahip olan LT4 kullanılmaktadır. LT4, vücudun doğal tiroid hormonu olan tiroksinin sentetik formudur. Normalde hipotalamus, TRH üretir. Bu hormon, ön hipofizi uyarak TSH salgılanmasına neden olur. TSH, tiroid bezini uyarak %80 oranında T4 ve %20 oranında T3 salgılanmasını sağlar. Salgılanan tiroksinin yaklaşık %50'si, daha aktif olan metaboliti T3'e dönüşür. Tiroid hormonları, hücre çekirdeğinde bulunan tiroid reseptör proteinlerine bağlanarak etkilerini gösterir.⁽⁷³⁾

Tiroid hormonları hücre çekirdeğine girdikten sonra doğrudan DNA transkripsiyonunu etkileyerek vücut metabolizmasını artırır. Bu etki; glukoneogenezde artış, protein sentezinin hızlanması, glikojen depolarının mobilizasyonu ve benzeri metabolik işlevlerle gerçekleşir.⁽⁷⁴⁾ Bu sürecin bozulduğu durumlarda (primer, sekonder veya tersiyer hipotiroidi gibi), LT4, tiroidin endojen T4 üretimini taklit ederek eksik hormonun yerini alır ve fizyolojik dengeyi sağlar.⁽⁷⁵⁾

LT4, primer, sekonder ve tersiyer hipotiroidi tedavisinde FDA (Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi) tarafından onaylıdır.⁽⁷⁶⁾ Bu ilaç, iyi diferansiye TSH bağımlı tiroid kanserlerinde, cerrahi ve radyoaktif iyot tedavisine ek olarak TSH baskılaması amacıyla da kullanılmaktadır. LT4'ün enjeksiyon formu miksödem koması ve ciddi hipotiroidi durumlarında kullanılmaktadır.⁽⁷⁷⁾ Özellikle TSH düzeyi 10 mIU/L'nin üzerinde olan

veya semptom gösteren subklinik hipotiroidi hastalarında önerilmektedir. LT4 kullanımı sırasında yetişkin ve pediatrik hastalarda farklı dozlar önerilmekle beraber; şiddetli hipotiroidizm, miksödem koması veya gebe hastalarda doz ayarlaması gerekebilmektedir.⁽⁷⁸⁾ Yaşlı hastalarda 50-100 mikrogram/gün tedavi dozu uygulanmaktadır. Koroner arter hastalığı, anjina, aritmi öyküsü olanlarda 12.5-25 mikrogram/gün dozunda başlanarak hedeflenen doza ulaşılan kadar aylık 12.5-25 mikrogram/gün doz artışları yapılmaktadır. Serum TSH düzeyini normal sınırlar içerisinde tutan optimal tiroksin replasman dozu sağlandıktan sonra TSH ölçümleri yıllık olarak periyodik bir şekilde devam ettirilmektedir.⁽⁷⁹⁾

LT4'e bağlı yan etkiler genellikle yanlış ya da fazla doz kullanımına bağlı olarak ortaya çıkar ve hipertiroidi benzeri belirtiler görülebilir. Bazı durumlarda tabletin içeriğinde bulunan yardımcı maddelere karşı alerjik reaksiyon gelişebilir.⁽⁸⁰⁾ LT4 50 mcg tabletler genellikle alerjiye neden olmaz, ancak nadiren bazı maddelere karşı hassasiyet gelişebilir. Böyle durumlarda alternatif formlar kullanılabilir.⁽⁸¹⁾ Yaşlı hastalarda ise günlük 75 mcg'nin üzerindeki LT4 dozları, atriyal fibrilasyon riskini artırabileceğinden daha dikkatli kullanılmalıdır.⁽⁸²⁾

2.4. Gömülü Üçüncü Molar Dişler ve Cerrahisi

2.4.1. Gömülü Dişlerin Tanımı

Sürme zamanı geldiği halde tamamen veya kısmen, kemik veya yumuşak doku içinde kalan ve dental ark içinde uygun yerini alamamış dişlere "gömülü diş" denir. Üçüncü molar (yirmi yaş) dişleri genellikle çenede yeterli yer olmaması gibi nedenlerle en sık gömülü kalan dişlerdir.⁽⁸³⁾ Gömülü üçüncü molar dişlerin cerrahi olarak çıkarılması, minör oral cerrahide en sık uygulanan prosedürdür.⁽⁸⁴⁾ Mandibular üçüncü molar dişler, maksiller üçüncü molar dişlere oranla daha fazla gömülü kalmaktadır.⁽⁸⁵⁾ Literatürde kadın ve erkek bireylerde farklılık olmadığını belirten çalışmalarla beraber,⁽⁸⁵⁾ kadınlarda görülme sıklığının daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.⁽⁸⁶⁾



Şekil 2. 5 Mandibulada gömülü üçüncü molar diş radyografik görünümü.

2.4.2. Gömülü Dişlerin Sınıflandırılması

Gömülü mandibular üçüncü molarların sınıflandırılması, vakaların daha iyi değerlendirilmesi, meslektaşlar arasında etkin iletişim sağlanması, cerrahi zorluk seviyesinin belirlenmesi, gömülü diş çevresindeki kemik miktarının tespiti ve komşu anatomik yapılara olan yakınlığın öngörülmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Günümüzde bu amaçlara yönelik çeşitli sınıflama sistemleri önerilmiştir.⁽⁸⁷⁾

Winter Sınıflaması

Gömülü alt üçüncü molar dişler bu sınıflandırmada uzun eksenlerinin ikinci molar dişin uzun eksenine göre yaptığı açıya bakarak incelenmektedir (Şekil 2.5).

- A. 80° ile 100° arası açıya sahipse horizontal
- B. 11° ile 79° arası açıya sahipse mesioangular
- C. 0° ile 10° arası açıya sahipse vertikal
- D. -11° ile - 79 ° arası açıya sahipse distoangular
- E. 111° ile -80° arası açıya sahipse mesioters, distoters, distohorizontal

F. Okluzal düzleminin bukkal yöne baktığı pozisyon bukkoangular, lingual yöne baktığı pozisyon ise lingoangular olarak kabul edilir.⁽⁸⁸⁾



Şekil 2. 6 Winter sınıflamasına göre vertikal bir gömülü üçüncü molar diş.

Pell ve Gregory Sınıflaması

Mandibular üçüncü molar dişlerin pozisyonları, ikinci molar dişle olan ilişkisi, bulundukları vertikal mesafe ve ramusun ön yüzüyle aralarındaki mesafeye göre yapılan sınıflandırmadır. Bu sınıflamada, özellikle üçüncü molar dişin komşu dişe göre gömülü kalma derinliği esas alınır.

Pozisyon A: Gömülü üçüncü moların en üst kısmı, ikinci molar dişin oklüzal seviyesinde veya hemen altındadır.

Pozisyon B: Gömülü üçüncü moların en üst kısmı, ikinci molar dişin oklüzal seviyesi ile servika bölgesi arasındadır.

Pozisyon C: Gömülü üçüncü moların en üst kısmı, ikinci molar dişin servikal seviyesinin altındadır.⁽⁸⁹⁾

İkinci molar dişin distal yüzü ve ramus ön sınırına göre:

Sınıf 1: İkinci moların distal yüzü ve ramus ön kenarı arasında üçüncü moların kron genişliği kadar mesafe vardır.

Sınıf 2: İkinci molar distal yüzü ile ramus ön kenarı arasında yeterli alanın olmadığı ancak üçüncü moların bir kısmının bu alanda yer aldığı durumdur.

Sınıf 3: Yer yokluğu sebebi ile üçüncü moların tamamen ramus içinde olduğu durumdur.⁽⁸⁹⁾

Archer ve Kruger Sınıflaması

Mandibular gömülü üçüncü molar dişlerin sınıflandırılmasında, komşuluğundaki dişin uzun eksenine göre yaptığı açının dikkate alındığı Archer ve Kruger sınıflamasıdır. Bu sınıflandırmada, Winter sınıflamasında olduğu gibi mezioanguler, distoanguler, vertikal ve horizontal pozisyonlara ek olarak, bukkioanguler, lingoanguler ve ters (invert) pozisyon olmak üzere farklı pozisyonlar da tanımlanmıştır.^(90,91)

2.4.3. Gömülü Üçüncü Molar Dişlerin Çekim Endikasyonları

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Birliği (AAOMS) tarafından yapılan değerlendirmelere göre ⁽⁹²⁾, gömülü üçüncü molar dişlerin tedavi planlamasında halen kesin bir görüş birliğine ulaşılmamıştır. Özellikle asemptomatik gömülü üçüncü molar dişler için uygulanacak tedavi yaklaşımları güncel tartışma konuları arasında yer almaktadır. Son yıllarda, AAOMS'in önerdiği çekim endikasyonu yalnızca hastalık ile ilişkili olan ya da hastalık gelişme riski yüksek olarak değerlendirilen dişlerle sınırlı tutulmaktadır. Hastalık bulgusu olmayan veya önemli hastalık riski taşımayan vakalarda ise düzenli radyografik ve klinik takip önerilmektedir.⁽⁹³⁾

Periodontal Hastalıkların Önlenmesi

Özellikle gömülü üçüncü molar ile komşuluğu bulunan ikinci molar dişlerde periodontal problemlerin gelişme ihtimali daha yüksektir.⁽⁹⁴⁾ Bu bölgede yeterli ağız hijyeninin sağlanamaması, minör gingivitisten başlayarak diş kaybına kadar giden sorunlara yol açabilmektedir. Üçüncü molar dişler doğru pozisyonda çıksa bile çevresinde veya komşu dişlerde periodontal cepler oluşturabilmektedir. Bu sorunların önüne geçebilmek için bu dişlerin cerrahi olarak çıkartılması gerekebilmektedir.^(95,96)

Perikoronitisin Engellenmesi

Perikoronitis, özellikle yarı gömülü üçüncü molar dişlerin kronunu çevreleyen yumuşak dokunun oral floradaki bakteriler tarafından enfekte edilmesiyle ortaya çıkan bir enfeksiyon durumudur. Travma, gıda sıkışması ve oral hijyen eksikliği gibi faktörler bu duruma yol açabilmektedir.⁽⁹⁷⁾ Perikoronitis hafif seyredebileceği gibi, hastanın hastaneye yatırılmasını gerektirecek kadar şiddetli formlarda da görülebilmektedir. Hafif perikoronitis vakalarında doku şişliği lokalize olup, palpasyona hassasiyet bulunur. Bu durumda genellikle önerilen tedavi bölgenin irrigasyonu ve kürete edilmesidir. Lokalize şişlik ve ağrıya ek olarak fasiyal şişlik, trismus ve hafif ateş gibi sistemik bulgular mevcut olduğunda, irrigasyonun yanı sıra antibiyotik kullanımı da tedaviye dahil edilebilmektedir.⁽⁹⁴⁾

Diş Çürüklerinin Önlenmesi

Üçüncü molar dişlerin konumu ve ikinci molarla temas ettiği konumda gıda ve plak retansiyonun fazla olması nedeniyle bu bölgede çürük oluşumu sık görülmektedir. Yetersiz izolasyon ve hijyen sorunları hem üçüncü moların hem de çevresindeki dişlerin çürümmesine ve bu dişlerin uygun şekilde restore edilememesine yol açabilmektedir. Bu nedenle, gömülü üçüncü molarların %15'i çürük riski nedeniyle çekilmektedir.^(98,99)

Ortodontik Tedavinin Kolaylaştırılması

Gömülü üçüncü molar dişler, özellikle molar diş distalizasyonu planlanan vakalarda engel oluşturabilir. Bu nedenle, ortodontik tedavi öncesinde üçüncü molar dişlerin çekilmesi gerekebilmektedir.⁽¹⁰⁰⁾ Ayrıca, bu dişlerin osteotomi hattında bulunması durumunda, ortognatik cerrahi endikasyonu olan vakalarda operasyonun uygulanmasına veya kesi hattının iyileşmesine engel olabileceği için üçüncü molar dişlerin çekimi söz konusu olabilmektedir.⁽⁹⁴⁾

Odontojenik Kist ve Tümörlerin Oluşumunun Engellenmesi

Gömülü üçüncü molar dişlerin etrafındaki folikül epitelinin genişlemesi sonucu zaman içinde bir takım patolojik oluşumlar meydana gelebilmektedir. Dentigeröz kist, odontojenik keratokist ve radiküler kist çoğunluğu oluşturmakla beraber, nadiren de olsa kist epitelinden gelişen malign oluşumlar, bahsedilen patolojileri oluşturmaktadır.⁽⁹⁴⁾

Komşu Dişlerde Kök Rezorpsiyonlarının Engellenmesi

Gömülü dişlerin yanındaki diş köklerinde baskıya bağlı rezorpsiyon gelişebilmektedir. Bu süreç süt dişlerinin kök rezorpsiyonu ile benzerlik gösterebilmektedir. Gömülü diş çekildikten sonra genellikle semental tamir oluşsa da, bazı durumlarda endodontik tedavi gerekebilmektedir.^(94,101)

2.4.4. Gömülü Üçüncü Molar Dişlerin Çekim Kontrendikasyonları

Gömülü üçüncü molar diş çekiminin kontrendikasyonları, genel cerrahi kontrendikasyonlarla benzerdir. Eğer çekilmezse belirgin veya ileride komplikasyon riski olan dişlerde çekim yapılması uygundur. Ancak herhangi bir patoloji veya risk oluşturmeyen dişler için çekim kararı dikkatlice değerlendirilmelidir. Olası yararlar ve komplikasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır.⁽⁹⁴⁾

Yaş Faktörü

İleri yaş, kemik kırılabilirliğinin artması ve esnekliğin azalması nedeniyle gömülü diş çekiminde kontrendikasyon oluşturabilmektedir. Ayrıca, yaşla birlikte sistemik hastalıkların artması, cerrahiye karşı toleransın azalması ve iyileşme sürecinin uzaması bu hastalarda cerrahi işlemlerin riskini arttırmaktadır.⁽⁹⁴⁾ Bununla birlikte, tamamen kemik retansiyonu olan, oral kavite ile ilişkide olmayan, kendisiyle veya komşuluğundaki anatomik oluşumlar ile ilişkili patolojinin görülmediği, kırk yaş üstü hastalarda gömülü üçüncü molar dişlerin çekiminin kontrendike olduğu rapor edilmiştir.⁽¹⁰²⁾

Sistemik Hastalıklar

İleri yaşla birlikte kardiyovasküler ve solunum sistemi hastalıklarının insidansı artmaktadır. Gömülü diş çekimi için kontrendikasyon teşkil eden diğer durumlar arasında kemoterapi, baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanması, mental retardasyon, hematolojik ve endokrinolojik hastalıklar ile kemik doku metabolizmasını doğrudan etkileyen ilaçların kullanımı yer almaktadır.⁽¹⁰³⁾ Bu tür sistemik hastalıklara sahip vakalarda, tedavi sürecinde oral ve maksillofasiyal cerrahi uzmanları ilgili branş hekimleriyle konsültasyon yapılmalı ve uygun şartlar sağlanarak tedavi planlanmalıdır.⁽¹⁰⁴⁾

Komşu Anatomik Oluşumlar

Gömülü üçüncü molar dişler, konumlarından dolayı komşu dişler, sinir dokusu veya maksiller sinüs gibi yapılara yakın olabilmektedir. Bu nedenle çekimleri sırasında komplikasyon riski yüksektir ve bazen çekimden vazgeçilebilmektedir. Muhtemel komplikasyonları azaltabilmek için koronektomi veya operkulektomi gibi alternatif cerrahi teknikler uygulanabilmektedir.⁽¹⁰⁵⁾

2.5. Gömülü Alt Üçüncü Molar Diş Çekimi sonrasında Görülen Komplikasyonlar

Cerrahi işlem sırasında meydana gelen travma ile birlikte, prosedürü takip eden zamanda ortaya çıkan enflamasyon bu komplikasyonlara en çok neden olan faktörlerdir. Bununla birlikte cerrahi işlem sırasında daha dikkatli ve bilinçli bir uygulama yapılması bu komplikasyonların ortaya çıkma ihtimalini azaltabilmektedir. Tüm cerrahi girişimlerde olduğu gibi işlemi takip eden süreçte yaş, dişin pozisyonu, operasyon süresi gibi faktörlere bağlı olarak kalıcı veya geçici olabilen komplikasyonlar gelişebilmektedir.⁽¹⁰⁶⁾

2.5.1. Ağrı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP), ağrıyı günümüzde “gerçek ya da olası doku hasarıyla ilişkili veya bu tür bir hasar ile ilişkilendirilebilecek şekilde tanımlanan, hoş olmayan duyuşsal ve duygusal bir deneyim” olarak tanımlamaktadır.⁽¹⁰⁷⁾

Ağrı algısı birçok çevresel faktöre bağlı olarak değişebilmektedir veya şekillenebilmektedir. Bu faktörler arasında daha önceki ağrı deneyimleri, duygusal durum, stresli bir hayat, yorgunluk, kaygı, korku, sıkılma veya ağrı beklentisi gibi psikolojik ve kişinin kendisiyle ilgili unsurlar ile sosyal destek, kabul görme, teşvikler, eğitim, meslek ve hayat kalitesi gibi sosyoekonomik etkenler bulunmaktadır. Ayrıca, ağrıya verilen davranışsal tepkiler yaşa, etnik kökene ve toplumsal cinsiyete göre farklılık gösterebilmektedir. Bunun yanında, bazı klinik ve tıbbi faktörler de ağrılı durumun şiddetinin artmasına ya da kronikleşmesine neden olabilmektedir.⁽¹⁰⁸⁾

Gömülü yirmi yaş dişlerinin çekiminden sonra oluşan ağrı normal kabul edilmektedir. Lokal anestezinin etkisi kaybolmaya başlarken ortaya çıkar ve çekim sonrası ilk 12 saat en yüksek düzeyde etki göstermektedir. Erkekler bu ağrıya daha dayanıklıdır ve postoperatif analjezik gereksinimi bu hastalarda kadınlara göre daha düşüktür.⁽¹⁰⁹⁾

Ağrı, tam olarak belirlenebilmesi imkânsız bir olgu ve kişisel bir deneyimdir. Ancak dolaylı olarak değerlendirilebilmektedir. Ağrının değerlendirilebilmesi için farklı metotlar geliştirilmiştir.⁽¹¹⁰⁾

Görsel Analog Skala (Visual Analogue Scale; VAS)

10 cm uzunluğunda, yatay ve dikey çizgileri olan düz bir hattır. “Ağrı yok” ile başlayıp “Dayanılmaz ağrı” ile sonlanır. Hastaya VAS’ın nasıl kullanılacağı çok iyi anlatılmalıdır. Hasta ağrısının şiddetini bu hat üzerinde uygun gördüğü yeri işaretleyerek belirler. Bu ölçümler cm olarak ölçülerek değerler kaydedilir.^(110,111)

Diğer yöntemler ile karşılaştırıldığında, VAS’ın ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde yeterli etkinliğe sahip olduğu görülmüştür. 5 yaşından büyük bireylerde kolay ve anlaşılır bir yöntem olarak belirlenmiştir. Ayrıca istatistiksel incelemeye de olanak verir. Sözel ağrı derecelendirmesine göre tedavi etkilerinin değerlendirilmesinde yeterli hassasiyete sahip olduğu görülmüştür. Birçok çalışmada tedavi sonuçları için başarılı bir değerlendirme yöntemi olarak gösterilmiştir.^(110,111)

Ancak bu işaretlemeler hastalar tarafından rastgele de yapılabilir ve bu sonuçları etkileyebilir. Hastanın psikolojik durumu, önceki ağrı değerlerinin görülmesi, VAS’ın güvenilirliğini düşürecek şekilde sonuçları etkileyebilmektedir. Yaşlılarda uyum, koordinasyon ve VAS hattını algılamada sorunlar olabilmektedir. Ancak bunlara rağmen en sık kullanılan yöntemlerden birisidir.^(110–113)

2.5.2. Ödem

Doku travmasına sekonder olarak ortaya çıkan, lenf damarlarındaki tahribata veya tıkanmaya bağlı olarak ortaya çıkan, sıvı ekstrevasyonu olarak tanımlanır. Cerrahi operasyondan sonraki 2-3 gün içerisinde en yüksek düzeye ulaşır ve üçüncü, dördüncü güne doğru azalmaya başlar.⁽¹¹⁴⁾

Doku hasarı meydana geldiğinde kan damarlarındaki dilatasyona bağlı olarak hasarlı bölgeye kan akımı artar. Trombosit ve lökosit adezyonu ile inflamasyon bölgesine lökosit göçü oluşur. Kapiller permeabilitenin de artışıyla bölgede ödem meydana gelir. İnflamatuar yanıt tüm hastalarda olmakla birlikte bu yanıtın büyüklüğü hastadan hastaya

süre ve boyut olarak farklılık gösterebilmektedir. Gömülü diş çekimini takiben çeşitli proinflatuar bileşenlerin bölgesel salınımı veya sentezlenmesi, o bölgede oluşan doku hasarı ile ilişkilidir. Doku hasarı sonrasında ödem ve hiperaljezinin meydana gelmesinde özellikle etkili olan proinflatuar endojen bileşenlerden birisi de araşidonik asit metabolitleridir.^(115,116)

Oluşan ödem miktarı yaşa, cinsiyete, dişin pozisyonuna ve ramusa olan mesafeye bağlı olmakla birlikte 40 yaşın üzerindeki hastalarda daha sık görülür. Ayrıca insizyon genişliği, doku manipülasyonu ve ameliyat süresi de ödem miktarını etkileyebilmektedir.⁽¹¹⁷⁾

Ödemin ölçülmesi ve değerlendirilmesi için kullanılabilecek birçok yöntem mevcuttur. Bu teknikler; üç boyutlu ölçüm metotları, ödemin indirekt ölçümü, görsel analog skala (VAS), trismus kayıtları (ödemin dolaylı olarak etkilemesi), standardize stereoradyografi, standardize fotografik ölçümler, BT (bilgisayarlı tomografi), MRG (manyetik rezonans görüntüleme), modifiye yüz arkı aletleri, USG (ultrasonografi), fasial pletismografi ve çeşitli diğer direkt ölçüm yöntemleridir.⁽¹¹⁸⁻¹²⁰⁾

Santana-Santos ve ark.⁽¹⁾ tarafından yapılan bir çalışmada yüz üzerinde 5 anatomik nokta belirlendikten sonra ortalamaları alınmıştır. Daha sonra ödem oranının postoperatif ölçümlerin ortalamasından preoperatif ölçümlerin ortalamasının çıkartılıp preoperatif ölçümlerin ortalamasına bölündükten sonra 100 ile çarpılmasıyla bulunduğu rapor edilmiştir.

Yanak ve/veya yüz yumuşak dokularının indirekt ölçümü ile ödem miktarının değerlendirilmesi birçok çalışmada, pratik ve düşük maliyet gerektirmesinden dolayı tercih edilmiştir.⁽¹²¹⁾

2.5.3. Trismus

Sıklıkla mandibular üçüncü molar dişlerin çekimini takiben ortaya çıkabilen ve komşu çiğneme kaslarında spazm sonucu ağız açıklığında kısıtlılık ile kendini gösteren bir tablodur. Medial pterygoid kasın inferior alveolar sinir bloğu sırasında enjektör ile tekrarlanan travmaları veya zor, uzun süren cerrahi işlemlerde cerrahi alanın travması

nedeniyle yaralanması sonucu ortaya çıkabilmektedir. Trismusa neden olabilecek diğer faktörler arasında çekim bölgesinin enfekte olması, hematoma ve ameliyat sonrası meydana gelen ödem yer almaktadır.⁽¹¹⁴⁾

Gömülü üçüncü molar diş cerrahisi sırasında fazla miktarda kemik kaldırılması veya submasseterik alanda enfeksiyon varlığı da ağız açıklığında kısıtlılık oluşturmaktadır. Hastanın ağzını açtığı anda ağrı oluşacağı kaygısıyla psikolojik trismus da meydana gelebilmektedir.⁽¹²²⁾

Ağız açıklığı; alt ve üst keser dişlerin insizal kenarları arası mesafenin kumpas veya cetvelle ölçülmesi ile bulunur. Trismusun değerlendirilmesi; preoperatif ağız açıklığından postoperatif ağız açıklığı çıkarılıp preoperatif ağız açıklığına bölündükten sonra 100 ile çarpılması ile belirlenmektedir.⁽¹²³⁾

2.5.4. Gömülü Üçüncü Molar Dişlerin Çekimi Sonrası Görülen Diğer Komplikasyonlar

Gömülü üçüncü molar dişlerin çekimi sırasında veya işlemi takip eden süreçte oluşabilecek diğer komplikasyonlar postoperatif iyileşme sürecini ve hastanın genel hayat kalitesini etkileyebileceği için önemlidir. İşlem sırasında oluşabilecek komplikasyonlar arasında yumuşak doku yaralanmaları, alveolar kemik kırığı, mandibulada oluşabilecek kırıklar, dokularda alet kırılması, temporomandibular eklemden dislokasyon, hemoraji ve sinir yaralanmaları yer almaktadır. Operasyonu takip eden süreçte ise hematoma, ekimoz, granülom oluşumu, ağrılı soket, fibrinolitik alveolitis, yara enfeksiyonu, yara iyileşmesinde gecikme ve bozukluklar görülebilmektedir.⁽¹¹⁴⁾

2.6. Gömülü Üçüncü Molar Diş Çekimi Sonrasında Yara İyileşmesi

Diş çekimini takiben alveolar kemik, periodontal ligament ve dişeti gibi dokuların dahil olduğu bir tamir mekanizması başlar. Başlangıç yara iyileşmesinde trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF), transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β) ve fibroblastik büyüme faktörleri (FGF) gibi sinyal molekülleri fonksiyon görür. Bunlar daha sonrasında hücre göçünü, farklılaşmasını ve çoğalmasını başlatabilirler. Kemik iyileşmesinin erken döneminde, büyüme faktörleri mitojenik ve anjiyogenik sinyallere benzer şekilde işlev görmektedir. Bu büyüme

faktörleri aktive edildiklerinde, ligand-reseptör etkileşimleri aracılığıyla sinyal transdüksiyonu, gen transkripsiyonu, protein biyosentezi ve translasyon sonrası proteinlerin sekresyonu gibi çeşitli biyolojik süreçleri başlatırlar.⁽¹²⁴⁾

Cerrahi bir prosedürden sonra genel ve lokal faktörlere bağlı olarak yara iyileşmesinde bozukluklar görülebilmektedir. Genel faktörler arasında kan hastalıkları, diabetes mellitus, osteopetroz, Paget hastalığı ve osteoporoz yer almaktadır. Lokal faktörler arasında ise; yara enfeksiyonu, inflamatuvar hiperplastik granülom, dry socket, radyoterapi almış bölge, benign ve malign neoplaziler, aletlerin neden olduğu hasar ve süturlerin gevşemesine bağlı flep açılması yer almaktadır.⁽¹¹⁴⁾

2.6.1. Yumuşak Doku İyileşmesi

Yara; deri veya mukozanın bütünlüğü ile normal fizyolojik işlevlerinin bozulduğu durumu ifade eder. Travma sonucu veya cerrahi işlem sırasında bilinçli olarak oluşturulmuş olabilir. Yara iyileşmesi, doku hasarının ardından vücudun kendini onarmasını sağlayan aşamalı ve karmaşık bir süreçtir. Bu süreç hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenme (remodeling) olmak üzere dört ana fazdan oluşur.⁽¹²⁵⁾

Hemostatik faz, yara oluştuktan hemen sonra kanamanın durdurulması ve pıhtı oluşumu ile başlar.⁽¹²⁶⁾ Bu fazın temel amacı, kanamayı önlemek ve ilerleyen iyileşme evrelerinde hücrelerin tutunabileceği bir matriks oluşturmaktır. Endotelial hücreler, trombositler ile koagülasyon ve fibrinoliz arasındaki denge sayesinde yara bölgesindeki fibrin düzeyi kontrol edilerek iyileşmenin devamlılığı sağlanır.^(127,128) Travma sonucu mikrovasküler hasar meydana gelir ve kanama oluşur.⁽¹²⁷⁾ Hasarlı damarlar, düz kas hücrelerinin kasılmasıyla refleks olarak daralır. Bu daralma, yaklaşık 0,5 cm çapındaki bir arteriolde bile kanamayı durdurabilecek güçtedir. Refleks vazokonstriksiyon, kanamayı geçici olarak azaltır ya da durdurur. Aynı zamanda, hipoksi ve asidozun etkisiyle damar duvarındaki kas tonusu birkaç dakika boyunca kanamayı kontrol altında tutabilir. Ancak bu hemostatik mekanizmalar uzun vadede yeterli olmayabilir.⁽¹²⁹⁾

Hemostaz süreci içinde, koagülasyon kaskadı ekstrinsik ve intrinsik yollarla aktive olur, trombosit agregasyonu ve pıhtı oluşumu başlar.⁽¹²⁷⁾ Yaraya yayılan kanın içerdiği trombositler ve diğer kan bileşenleri, açığa çıkan kollajen ve hücre dışı matriksle temas

eder. Bu temas, trombositlerden pıhtılaşma faktörlerinin salınmasına yol açar ve fibronektin, fibrin, vitronektin ile trombospondinden oluşan kan pıhtısı gelişir.^(127,128,130) Bu kan pıhtısı ve içindeki trombositler hem kanamayı durdurur hem de hücre göçü için geçici bir yapı görevi görür. Trombositlerin içinde bulunan alfa granüller PDGF, TGF- β , EGF ve IGF gibi sitokinleri içerir. Bu moleküller nötrofil, makrofaj, endotel hücre ve fibroblastların aktivasyonunu sağlayarak yara iyileşmesini düzenler.⁽¹²⁸⁾ Ayrıca, trombositler serotonin gibi vazodilatörler de salgılar. Bu maddeler damar genişlemesi ve artmış damar geçirgenliğine neden olur. İltihap fazında bu durum dokularda sıvı birikimine ve ödeme yol açar. Hücre membran hasarına bağlı olarak salınan eikosanoidler ve arakidonik asit metabolitleri, akut inflamasyon sürecinde önemli rol oynar.^(128,129)

İnflamasyon fazında, kan damarları daralır ve sızan kanın pıhtılaşmasıyla doku bütünlüğü korunur. Pıhtılaşma, trombositlerin belirli faktörlerle aktive olup fibrin ağı içinde toplanmasıyla gerçekleşir. Bu fibrin ağı, sadece hemostazı sağlamakla kalmaz, aynı zamanda mikroorganizmaların girişine karşı bariyer oluşturur ve hücre göçüne olanak tanıyan geçici bir matriks sağlar. Bu durum, fibroblastların çoğalmasını da uyarır.⁽¹³¹⁾ İnflamatuvar hücresel yanıt, yara bölgesine lökositlerin göçüyle karakterizedir. Bu süreç oldukça hızlıdır ve ödem ile eritem gibi tipik inflamasyon bulgularıyla kendini gösterir. Lökosit hareketi genellikle ilk 24 saat içinde başlar ve 48 saate kadar sürebilir. Aynı zamanda mast hücreleri, gama-delta T hücreleri ve Langerhans hücreleri gibi bağışıklık hücreleri de kemokin ve sitokin salarak hızla aktive olabilir. İnflamasyon, yara nedeniyle başlatılan lokalize ve koruyucu bir yanıttır. İnflamatuvar hücreler, lizozomal enzimler ve reactive oxygen species (ROS) salgılayarak yara temizliğine katkı sağlar. Ayrıca ölü hücrelerin ve kalıntıların uzaklaştırılmasında rol oynarlar.⁽¹³²⁾ Akut inflamasyon sırasında, lökositler ile stromal hücreler arasında bir etkileşim gelişir ve bu inflamasyon bölgesinde çözümü başlatır.⁽¹³³⁾

Nötrofiller yara bölgesinde yüksek miktarda ROS, proteaz, katyonik peptid ve çeşitli proinflamatuvar sitokin salgılayarak aktif şekilde görev alır. Bu süreç kompleman sisteminin aktivasyonu, trombositlerin granül salımı ve bakteri kalıntılarına tepki olarak nötrofillerin birikmesiyle devam eder. Nötrofiller bu yanıtı aktive olmuş trombositler, endotel hücreleri ve patojen ürünlerinin oluşturduğu sitokinlerin etkisiyle sürdürür.

Böylece nötrofiller, istilacı mikroorganizmaların ortadan kaldırılmasında ve doku temizliğinde görev yapan ilk hücrelerdir.⁽¹³⁴⁾ Yaralanmadan birkaç saat sonra, nötrofiller kılcal damarlardaki endotel hücrelerinden geçerek yara sahasına ulaşır. Bu süreçte IL-1 β , TNF- α ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından aktive edilirler. Bu sitokinler, selektin ve integrin gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarır ve nötrofillerin dokuya geçişini (diapedez) kolaylaştırır.⁽¹³⁵⁾ Yaralanmadan yaklaşık 48 saat sonra monositlerin bölgeye göçü artar. Bu hücreler, gen ekspresyon profillerindeki değişimle birlikte makrofajlara dönüşür. Kemokinlerle aktive olan makrofajlar, antijen sunumu ve fagositoz yoluyla nötrofillere yardımcı olur.^(134,135) Ayrıca sitokin, serbest radikaller ve pro-anjiyojenik, inflamatuvar ve fibrojenik faktörlerin salınımıyla yara iyileşmesini desteklerler.⁽¹³⁶⁾ Diğer inflamatuvar hücreleri çekmek için kemotaktik faktörler ve damar geçirgenliğini artıran prostaglandinler de salgırlar. Bu da endotel hücrelerinin aktivasyonunu tetikler.⁽¹³⁷⁾

Proliferasyon fazı, keratinositlerin aktive edilerek canlı bir epitelyal bariyer oluşturması, yara alanının fibroplazi ve kontraksiyonla küçülmesi sürecidir. Bu faz; anjiyogenez, fibroplazi ve yeniden epitelizasyon gibi yara kapanmasını sağlayan temel olayları içerir. Genellikle yaranın oluşumundan sonraki ilk 2 gün içinde başlar ve 14. güne kadar devam edebilir.⁽¹³⁷⁾ Bu süreçte, vasküler remodelasyon ile kan akışı değişir.

Anjiyogenez; endotel hücrelerinin çoğalması, bazal membranın bozulup yeniden yapılandırılması, damar oluşturan hücrelerin göçü ve birleşmesi ile perivasküler hücrelerin toplanmasını içeren karmaşık bir süreçtir.⁽¹³⁸⁾ Yaklaşık 4. günde yara bölgesinde granülasyon dokusu oluşmaya başlar. Bu doku, yeni oluşan stromanın granüler görünümünden dolayı bu adı alır.⁽¹³⁹⁾ Fibroplazi ise, granülasyon dokusunun gelişimini başlatan ve yeni matriks üretiminden sorumlu fibroblastların çoğalmasıyla karakterizedir.⁽¹³²⁾ Bu fazda, epitel hücreleri belirli sitokinlerin etkisiyle yara kenarlarından göç ederek çoğalır ve yarayı kapatır. Bu olaya re-epitelizasyon denir. Epitel hücreleri, komşu dokulardan göç ederek yara yüzeyini örter.⁽¹³⁴⁾

Yeniden şekillenme fazı, yaranın oluşumundan yaklaşık 14–21 gün sonra başlar ve bir yıl ya da daha uzun sürebilir. Bu fazın temel amacı, hücre dışı matriksin yeniden

düzenlenmesi ve sentezi yoluyla yaranın maksimum gerilme direncine ulaşmasını sağlamaktır. Bu aşamada yara yüzeyi artık tek katmanlı keratinositlerle kaplanır, epidermal hücre göçü sona erer ve yaranın kenarlarından içeriye doğru bazal laminaya sahip yeni bir epidermis oluşur. Yaranın kapanmasıyla birlikte tip III kollajen parçalanırken, yerini daha güçlü olan tip I kollajen alır. Ayrıca, bu süreçte hücreler ve plazmatik metalloproteinazlar tarafından hyaluronik asit ve fibronektin gibi geçici matriks bileşenleri yıkılır.⁽¹⁴⁰⁾

Yara iyileşmesi genel olarak üç şekilde gerçekleşir: primer, sekonder ve tersiyer iyileşme.

Primer yara iyileşmesi, yara kenarlarının anatomik olarak bir araya getirilmesiyle oluşur. Bu yöntem genellikle temiz ve düzgün kenarlı yaralarda tercih edilir.

Sekonder yara iyileşmesi, yara kenarlarının birleştirilemediği durumlarda, granülasyon dokusu oluşumu ve epitel hücrelerinin göçüyle daha uzun sürede gerçekleşir.

Tersiyer yara iyileşmesi ise, geniş veya kontamine yaralarda başlangıçta sekonder iyileşmeye bırakılan yaranın, uygun doku koşulları sağlandıktan sonra primer şekilde kapatılmasıyla sağlanır.⁽¹³⁴⁾

2.6.2. Sert Doku (Kemik) İyileşmesi

Vücutta herhangi bir nedenle hasar gören dokular belirli ölçüde kendilerini yenileyebilir. Bu yenilenme kapasitesi en yüksek olan dokulardan birisi kemik dokusudur. Kemik defektleri ve kırıklarının iyileşmesi, yaralanmayı takip eden karmaşık fizyolojik süreçler aracılığıyla gerçekleşir. Kemik iyileşmesinin önemli bir özelliği, yumuşak doku iyileşmelerinde görülen skar dokusunun oluşmamasıdır.⁽¹⁴¹⁾

Bu iyileşme sürecinde evreler kesin sınırlarla birbirinden ayrılamaz. Kemik iyileşmesi genel olarak iki şekilde gerçekleşir:

Primer iyileşme: Kırık parçalarının doğrudan temas ettiği durumlarda meydana gelir. Bu süreçte kortikal kemik, intramembranöz ossifikasyonla doğrudan yeniden şekillenir. Ancak bu tür iyileşme, kırık bölgesinde mutlak hareketsizlik gerektirdiğinden klinikte

daha nadir görülür. Genellikle kompresyon plakları, miniplaklar gibi sabitleyici yöntemlerle sağlanan hareketsizlik sonucunda primer kemik iyileşmesi elde edilir.⁽¹⁴²⁾

Sekonder iyileşme: Daha yaygın olan bu iyileşme tipinde endokondral kemik oluşumu gerçekleşir. Farklı hücre grupları çoğalır, farklılaşır ve birlikte çalışarak yeni matriks üretir. Bu iyileşme; inflamasyon, onarım ve yeniden şekillenme olmak üzere üç evrede ilerler.⁽¹⁴¹⁻¹⁴³⁾

Kırık oluştuğunda kemik matriksinde oluşan hasar hücre ölümüne, periost ve endosteum yırtıklarına ve kemik fragmanlarının yer değiştirmesine neden olur. Tüm doku yaralanmalarında olduğu gibi kemikte de ilk yanıt, inflamasyondur.⁽¹⁴⁴⁾ Travmanın şiddetine bağlı olarak, kırık çevresindeki periost ve yumuşak dokular yırtılır, damarlar zarar görür. Kan ve lenf damarlarının zedelenmesi sonucu kırık uçları arasında ve çevresinde sıvı birikir, bu birikinti periostu kaldırabilir. Kanamayı durdurmak ve pıhtılaşmayı sağlamak amacıyla trombositler ve ilgili faktörler devreye girer. Kanamanın durmasıyla birlikte, kırık uçları arasında ve periost çevresinde bir hematoma oluşur. Bu hematoma sağlam dokularla çevrelenerek stabil hâle gelir ve sekonder iyileşmede önemli rol oynar. Hematomun oluşturduğu basınç, kırık uçlarını bir arada tutar. Ancak açık kırıklarda hematomun dışarı sızması, iyileşmenin gecikmesine veya hiç başlamamasına neden olabilir.⁽¹⁴²⁾

Hematomun organizasyonundan sonra çıkarılması durumunda osteojenik uyarıların büyük kısmının kaybolduğu gösterilmiştir. Muhtemelen bu yapı, fibrin iskeleti aracılığıyla onarım hücrelerinin göçünü kolaylaştırır. Ayrıca trombositler ve diğer hücrelerden salınan büyüme faktörleri, hücre göçü, çoğalması ve matriks sentezinde etkilidir.⁽¹⁴²⁾ Kırık sonrası mast hücrelerinin histamin salgılamasıyla önce geçici vazokonstriksiyon, ardından arteriol, kapiller ve venüllerde vazodilatasyon oluşur. Bu değişim, damar geçirgenliğini artırır ve ilk 24 saat içinde ödem meydana gelir. Polimorf çekirdekli lökositler, monositler ve lenfositler ödemli bölgeye göç eder. Komşu Havers kanalları arasında yeterli anastomoz olmadığından, kırık hattı çevresinde dolaşım bozulur ve bu bölgelerde kemik nekrozu gelişir.^(142,144) Ayrıca kırık çevresinden salınan prostaglandinler ve nekrotik doku, inflamasyonun başlatılmasında etkilidir. Kırık

hematomu, 48 saat içinde organize olarak fibrinden bir yapı oluşturur. Fibrinojen, lizin, fenilalanin, gammaglobulin ve albüminle birlikte fibrine dönüşür. Polimorf çekirdekli lökositler ve makrofajlar bu alana diapedez ile geçerek fibrin matriksini oluşturur. Makrofajlar ve fibroblastların sentezlediği kolajen de bu matriksin yapısına katılır. Fibrin ağı, kemik yapımı için gerekli hücre çoğalmasını başlatır. Fibrin matriksi içinde bulunan progenitör hücreler, lokal sinyallerle farklılaşmaya hazır hâle gelir. Büyük kırıklarda, makrofajlar ve monositler sistemik etkili bir sitokin olan interlökin-1 (IL-1) salgılar. IL-1, hem lenfosit göçünü hem de kemik rezorpsiyonunu uyarır; ayrıca kas dokusunda prostoglandin E2 (PG-E2) üretimini artırır.^(142,144)

Tamir safhasında, organize olmuş hematoma çevreleyen kılcal damarların genişlemesiyle birlikte hiperemik ve hızlı bölünen hücreler içeren granülasyon dokusu oluşur ve zamanla hematomun yerini alır. Bu süreçte görev alan hücreler, mezenkimal kökenli ve pluripotent (çok yönlü farklılaşabilen) hücrelerdir.⁽¹⁴³⁾ Bu hücrelerin çoğu, granülasyon dokusundan, periostun osteojenik potansiyele sahip tabakasından ve endosteumdan salınır. Mezenkimal hücrelerin kırık bölgesinde çoğalmaya başlaması ilk 16 saatte gözlenirken, 32. saatte ise en üst seviyeye çıktığı belirtilmiştir.^(142,143) Tamir süreci kırık sonrası erken saatlerde başlasa da, karakteristik yapısını kazanması genellikle 7–12 günü bulur. Bu süreçte periost ve endosteumdan gelen osteojenik hücreler ile fibrin matriks içindeki fibroblastlar, granülasyon dokusunun oluşmasında önemli rol oynar. Fibroblastlar kolajen, kondroblastlar kolajen ve glikozaminoglikan, osteoblastlar ise osteoid madde salgılar. Bu hücrelerin birlikte oluşturduğu yapı kallus olarak adlandırılır ve fibröz doku, kırıkta ve olgunlaşmamış kemikten oluşur. Kallus, kırık bölgesini adeta bir kılıf gibi sararak stabilizasyon sağlar ve iyileşmeyi destekler.⁽¹⁴³⁾

Kallus içerisindeki damarların artması, osteoblastların aktivitesini artırır. Osteoblastlar, tropokollajen salgılayarak kolajen liflerinin düzenli dizilimini sağlar ve bu lifler üzerine kalsiyum iyonlarının çökmesiyle sert kallus oluşur. Osteoid maddenin mineralizasyonu, dayanıklı kemik yapısı için kritiktir.^(142,143) Kallusun etkisiz bölgelerinin rezorbe edilmesi ve yeni trabeküler kemiğin stres çizgilerine göre yerleşmesiyle yeniden şekillenme fazı başlar. Kallus oluşumu ve mineralizasyonu genellikle 4–16 hafta arasında tamamlanır. Bu aşamada bölgesel damar oluşumu ve buna bağlı oksijen sağlanması hayati öneme

sahiptir.⁽¹⁴²⁾ İyileşmenin erken döneminde kanlanmayı periost damarları, geç dönemde ise besleyici damarlar sağlar. Her iki dönemde de kılcıl damarlar temel vasküler yapı taşlarını oluşturur. Ancak, kılcıl damar oluşumu yeni kemik yapımına kıyasla daha yavaş ilerlediği için, oksijenin daha bol olduğu yara kenarlarında osteoblastlar, merkezde ise kondroblastlar ve kondrositler gelişir.^(142,143)

Yeniden şekillenme fazı, kemik iyileşmesinin en uzun süren evresidir. Bu dönemde, tamir safhasında oluşan, mekanik olarak güçlü fakat mikroskobik açıdan düzensiz yapıdaki kallus, yerini normal lameller kemiğe bırakır. Öncelikle, kalsifiye kıvrımdak doku osteoklastlar tarafından rezorbe edilir ve trabeküler kemiğe dönüşür. Ardından, lameller kemik oluşur ve osteonlar, kas kuvvetleri ve diğer mekanik yüklenmelere paralel şekilde düzenlenir. Bu süreçte, kemik iliği alanındaki kallus dokusu da osteoklastlar tarafından rezorbe edilir ve kemik, normal histolojik yapısına kavuşur. Yeniden şekillenme evresi genellikle tamir sürecinin ortalarında başlar, 4–16 hafta arasında sürer; ancak bazı durumlarda yıllar boyunca devam edebilir.⁽¹⁴²⁾

Diş Çekimi Sonrası Kemik İyileşmesi

Diş çekimi sonrası iyileşme süreci, kemik kırığı iyileşmesine benzer evreler izler. Çekim soketinde meydana gelen iyileşme genellikle sekonder yara iyileşmesi ile gerçekleşir. Bu iyileşme şeklinde, nekrotik doku ve artmış inflamatuvar yanıt nedeniyle inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenme fazları uzar, dolayısıyla iyileşme süreci gecikebilir.⁽¹⁴⁵⁾

İyileşmenin ilk evresi olan inflamasyon fazı, pıhtı oluşumu ve inflamatuvar hücre göçü olmak üzere iki aşamada değerlendirilir. Diş çekimi sonrasında soket kan ile dolar ve pıhtılaşma süreci başlar. Oluşan pıhtı, kanamayı durdurur ve hasarlı bölgeyi kapatarak iyileşme sürecinin başlamasını sağlar. İlk 2–3 gün içinde bölgeye yoğun miktarda lökosit göç eder, bu hücreler doku kalıntılarını temizler ve granülasyon dokusunun oluşumuna katkıda bulunur. Bu dokunun yerini zamanla bağ dokusu matriksi alır ve böylece proliferasyon fazı başlar.⁽¹²⁴⁾

Proliferasyon evresinde, doku üretimi hızlı ve yoğundur. Bu süreçte önce fibroplazi meydana gelir, ardından örgü (woven) kemik oluşumu başlar. Geçici bağ dokusu

matriksinin ardından primer osteonlar gelişir. Çekimden yaklaşık iki hafta sonra soket içinde örgü kemik oluşur ve bu yapı birkaç hafta süreyle bölgede kalır. Ancak bu geçici kemik zamanla olgun lameller kemik ile yer değiştirmelidir.⁽¹²⁴⁾

Son aşama olan yeniden şekillenme fazı, iyileşmenin tamamlandığı dönemi temsil eder. Bu evrede, örgü kemik yerini daha dayanıklı ve organize olan lameller kemiğe bırakır. Bu yeniden şekillenme süreci bireyler arasında değişkenlik gösterebilir ve birkaç ay sürebilir.⁽¹²⁴⁾

Diş çekimi sonrası iyileşme süreci belirli bir zaman çizelgesine göre ilerler. İlk gün, çekim soketinde vazodilatasyon başlar ve lökositlerin damar dışına çıkışı (diyapedez) gözlenir. İkinci gün itibarıyla, periodontal membran fibroblastları soket içine yayılırken, yüzey epiteli de proliferasyona uğrar. Aynı dönemde alveol kemiğinde osteoklast aktivitesi gözlenir ve endotel hücrelerinde artış başlar. Beşinci günde, fibroblastlar ve damar endotelileri ile oluşan granülasyon dokusu belirgin hâle gelir. Yara yüzeyinde yoğun lökosit birikimi görülürken, kenarlarda epitel proliferasyonu devam eder. Yedinci güne gelindiğinde, fibroblastların ve yeni kapiller damarların sayısı artar. Aynı zamanda alveolde rezorpsiyonlar belirginleşir ve epitel örtüsü daha da yaygın hâle gelir. On dördüncü gün, olgun granülasyon dokusu oluşmaya başlar. Soket çevresinde genç kemik trabekülleri gözlenir ve kortikal kemik tabakası yeniden inşa edilmeye başlanır. Bu aşamada yüzey epitelizasyonu tamamlanmıştır. Yirmi birinci gün ise yumuşak doku iyileşmesi sürecinin sonlarına yaklaşılan dönemdir. Bu aşamada kemikleşme süreci başlamış olup, radyografik görüntülerde kısmen oluşmuş trabeküler yapı izlenebilir.⁽¹⁴⁶⁾ Diş çekimi sonrası kemik iyileşmesi dinamik bir süreçtir; alveolün büyük kısmında iyileşme ilk 6–8 haftada gerçekleşse de trabeküler kemik reorganizasyonu ve kortikal kemikleşme yaklaşık 4–6 ay içerisinde tamamlanmaktadır.⁽¹⁴⁷⁾

2.6.3. Diş Çekimi Sonrasında Yara İyileşmesinin Değerlendirilmesi

Diş çekimi sonrası yara iyileşmesi, lokal ve sistemik faktörlerin etkisiyle değişen dinamik bir süreçtir. Bu sürecin objektif olarak değerlendirilmesi, klinik takip ve araştırmalar açısından önem taşımaktadır. Yara iyileşmesini değerlendirmek amacıyla çeşitli klinik indeksler geliştirilmiştir. Bu indeksler, özellikle çekim soketindeki inflamasyon,

epitelizasyon, ödem, eksüda, granülasyon dokusu ve kemik oluşumu gibi parametreleri değerlendirmeye yöneliktir.

Landry, Turnbull ve Howley Wound Healing Index (LWHI)

Bu indeks, oral mukozal yara iyileşmesini değerlendirmek için geliştirilmiş olup en sık kullanılan sistemlerden biridir. Beş parametreye (doku rengi, ödem, kanama, epitelizasyon ve granülasyon dokusu) dayanarak 1 (çok kötü) ile 5 (çok iyi) arasında bir skor verir. Basit, hızlı bir şekilde uygulanabilir ve klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır.⁽¹⁴⁸⁾

Modified Healing Index (MHI)

LWHI'nin varyasyonu olan bu sistem, daha karmaşık bir yöntemdir. Klinik bulgulara ek olarak, özellikle erken iyileşme dönemindeki doku görünümü detaylandırılır. Araştırmalarda LWHI ile karşılaştırmalı olarak sıklıkla kullanılmaktadır.⁽¹⁴⁶⁾

Visual Analog Scale (VAS) for Healing

Bu subjektif değerlendirme yöntemi, iyileşmenin klinisyen ya da hasta tarafından 0'dan 10'a kadar puanlanması esasına dayanır. Genellikle diğer objektif indekslerle birlikte kullanılır.⁽¹⁴⁹⁾

Radyografik Değerlendirmeler

Panoramik, periapikal ya da konik ışınli BT (CBCT) görüntüleriyle çekim soketinde trabekülasyon, kemik yoğunluğu ve kortikal sınır oluşumu değerlendirilebilir. Bu amaçla "ImageJ" yazılımı ile yoğunluk ölçümü, ROI (region of interest) seçimi gibi teknik yöntemler kullanılmaktadır.⁽¹⁵⁰⁾

2.7. OHIP-14 Hayat Kalitesi İndeksi (Quality of Life-14)

Oral Health Impact Profile-14 (OHIP-14), bireylerin ağız sağlığının günlük hayat üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş, yaygın şekilde kullanılan bir hayat kalitesi ölçüm aracıdır. Gelişmiş versiyonu olan OHIP-49'un kısaltılmış hali olan bu ölçek, 7 alt boyutta (fonksiyonel sınırlılık, fiziksel ağrı, psikolojik rahatsızlık, fiziksel yetersizlik, psikolojik yetersizlik, sosyal yetersizlik ve engel) her biri iki soru olmak üzere toplam 14 maddeden oluşur.⁽¹⁵¹⁾

Katılımcılar her bir ifadeye, “hiçbir zaman” (0) ile “her zaman” (4) arasında derecelendirme yapar. Toplam puan yükseldikçe, bireyin hayat kalitesi üzerindeki olumsuz etki artmaktadır. OHIP-14, hem klinik uygulamalarda hem de araştırmalarda ağız sağlığının bireyin genel hayat kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek için geçerli ve güvenilir bir araç olarak kabul edilmektedir.⁽¹⁵²⁾

Bu çalışmanın amacı, LT4 tedavisi altındaki biyokimyasal olarak ötiroid düzeye ulaşmış hipotiroidi hastaları ile sistemik olarak sağlıklı bireyler arasında, gömülü üçüncü molar diş çekimi sonrası yara iyileşmesi, postoperatif komplikasyonlar ve hayat kalitesi parametrelerini karşılaştırmaktır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu prospektif çalışma Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'na Ekim 2024 – Nisan 2025 tarihleri arasında başvuran, klinik ve radyografik muayeneleri sonucunda tam kemik retansiyonlu gömülü alt üçüncü molar diş çekim endikasyonu koyulan hastalar üzerinde gerçekleştirilmiştir.

3.1 Etik Kurul Onayı

Çalışmaya başlamadan önce Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (05/09/2024 tarih ve 585 karar no'lu) alınmıştır (Ek-1) ve Helsinki Deklerasyonu ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Bu çalışma, Thai Clinical Trials Registry tarafından 02 Ağustos 2024 tarihinde onaylanmış olup, TCTR20240802005 numarası ile kayıt altına alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilecek tüm bireylere araştırma öncesinde araştırmanın amacı ve yöntemine ilişkin ayrıntılı bilgi verildikten sonra bilgilendirilmiş gönüllü onam formu ile bireylerin onayları alınmıştır. (Ek-2)

3.2 Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Bu çalışmaya, Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda gömülü üçüncü molar diş çekimi yaptıran hastalar dahil edilmiştir. Standardizasyonu sağlamak amacıyla, sistemik açıdan sağlıklı, Pell&Gregory sınıflamasına göre sınıf II ve Winter sınıflamasına göre mezioangular konumdaki gömülü dişler çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırmaya dahil edilen hastalarda şu durumlar göz önünde bulundurulmuştur (Tablo 3.1):

Tablo 3. 1 Araştırmaya dahil edilme kriterleri

1. 18-40 yaş arasındaki hastalar
2. Diş çekimi aynı cerrah tarafından yapılan hastalar
3. Son 3 ayda steroid veya antienflamatuar ilaç kullanmamış olan hastalar
4. Amerikan Anesteziyologlar Derneği'nin (ASA) sınıflamasında ASA I veya II sınıfında bireyler.

5. Kemik retansiyonlu, Winter sınıflamasına göre mezioanguler pozisyona sahip, Pell&Gregory sınıf II gömülü üçüncü molar varlığı (Şekil 3.1).
6. Araştırma protokolüne uyum sağlayacak zihinsel, fiziksel yetilere ve bilgi düzeyine sahip olan hastalar
7. Kendisinden yazılı onam alınmış hastalar

Araştırmadan çıkarılan hastalarda şu durumlar göz önünde bulundurulmuştur (Tablo 3.2):

Tablo 3. 2 Araştırmadan çıkarılma kriterleri

1. 18 yaşından küçük ve kadınlar için menapoza girmiş olan hastalar.
2. Sigara ve artmış alkol tüketimi olan hastalar.
3. Kontrolsüz periodontal hastalık varlığı.
4. Hamile veya laktasyon döneminde olan hastalar.
5. Tedavi ve takip randevularına düzenli olarak gelmeyen hastalar.
6. Postoperatif iyileşme sürecinde rutin uygulanan analjezik, antibiyotik ve ağız gargarası dışında ilaç kullananlar.
7. İşlem süresi diğer hastalara göre belirgin şekilde fazla olan hastalar.
8. Ek otoimmün hastalığa sahip olan kişiler.
9. Osteoporoz ile ilişkili hastalık veya yüksek riskli ilaç kullanımı olan hastalar.
10. Dosya kayıtlarında kemik veya yumuşak doku metabolizmasına etki edebilecek sistemik bir rahatsızlığın (hiperparatiroidizm, hipoparatiroidizm, Paget hastalığı, romatoid artrit vb.) bulunduğu kişiler.
11. Maksillofasiyal bölgede travma, rekonstrüksiyon, neoplazi, radyoterapi, kemoterapi vb öyküsü olan hastalar.
12. Son 1 ay içerisinde maksillofasiyal bölgeyi ilgilendiren enfeksiyon varlığı.
13. Maksillofasiyal bölgede kist/tümör gibi patoloji varlığı.
14. Panaromik radyografide artefaktlar, pozisyonlandırma hataları vb. nedenlerden dolayı görüntü kalitesinin sağlıklı incelemeye imkân vermemesi durumlarında.
15. Onam formunu imzalamayan veya araştırmaya dahil olmayı kabul etmeyen bireyler.

16. Tiroid aktif ilaç (ör. antitiroid ilaç), radyoiyot öyküsü ile kontrolsüz tiroid fonksiyonu (anomali TSH/ft4) saptanan bireyler.



Şekil 3. 1 Çalışmaya dahil edilen gömülü üçüncü molar bir diş

3.2.1 Örneklem Boyutunun Hesaplanması

Çalışmanın örneklem yeterliliği, iki bağımsız grup karşılaştırmasına uygun iki yönlü t-testi varsayımları altında değerlendirilmiştir. Analizler %5 anlamlılık düzeyi ($\alpha=0.05$), %80 istatistiksel güç ($1-\beta=0.80$) hedeflenerek gerçekleştirilmiştir. Fiili örneklem büyüklüğü (Grup 1=18, Grup 2=19; toplam $n=37$) ile yapılan hesaplamada, %80 güç için asgari saptanabilir etki büyüklüğü (Minimal Detectable Effect, MDE) yaklaşık Cohen's $d = 0.95$ olarak bulunmuştur. Bu sonuç, çalışmanın özellikle klinik açıdan belirgin ve büyük etkileri ($d \geq 0.8$, Cohen,) saptamak için yeterli olduğunu göstermektedir. Güç analizi G*Power 3.1 yazılımı (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Almanya) kullanılarak yapılmış olup metodoloji Faul ve ark.⁽¹⁵³⁾ ile Cohen⁽¹⁵⁴⁾ tarafından tanımlanan standart yaklaşımlara dayanmaktadır.

3.2.2 Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Bu çalışma Ekim 2024 ile Nisan 2025 yılları arasında gömülü üçüncü molar diş çekimi yapılmış hastalar ile yapılmıştır. Çalışmaya gömülü üçüncü molar diş çekimi yapılan 37

hasta dahil edilmiştir. Deney grupları Grup 1 “hipotiroidi” ve Grup 2 “kontrol” olarak 2’ye ayrıldı (Şekil 3.2).

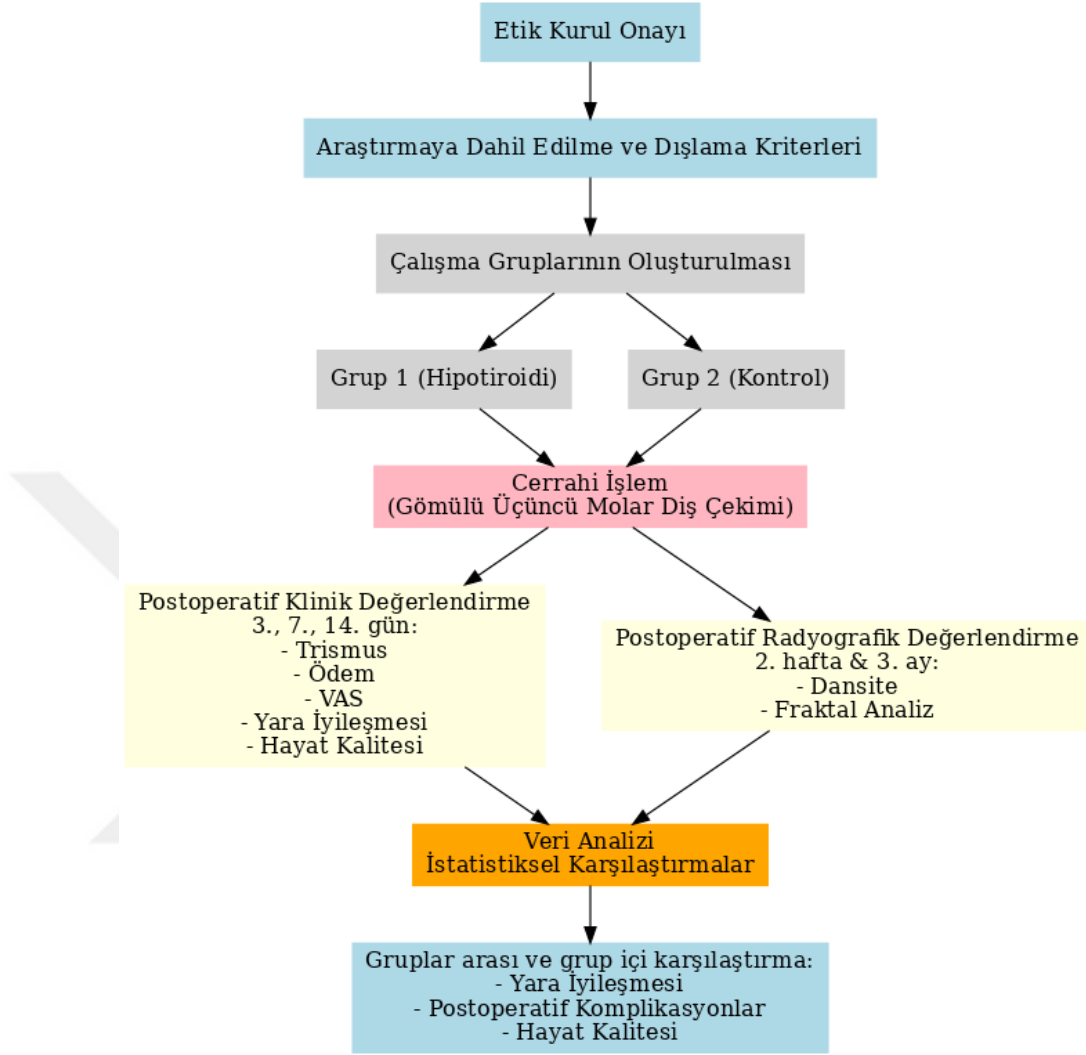
Grup 1 (Hipotiroidi): Bu grup primer, sekonder veya tersiyer hipotiroidi tanısı olan; en az 5 yıldır medikal tiroksin (LT4) replasman tedavisi altında bulunan ve kontrol tarihinde ötiroid durumda olduğu son 30 gün içinde bakılan TSH ve serbest T4 (gerekirse serbest T3) ile doğrulanan hastalar. Hipotiroidi grubundaki bireylerde yapılan hormon ölçümleri sonucunda, serum TSH düzeyi ortalama 1.58 ± 0.82 mIU/L, serum serbest T4 (sT4) düzeyi ise ortalama 1.24 ± 0.14 ng/dL olarak bulunmuştur. Bu değerler, genel olarak kabul edilen fizyolojik referans aralıkları (TSH: 0.4–4.0 mIU/L; sT4: 0.8–1.7 ng/dL)⁽⁶²⁾ içerisinde yer almakta olup, çalışmaya biyokimyasal olarak ötiroid düzeye ulaştıklarını gösterilmiş olan bireyler dahil edilmiştir.

Grup 2 (Kontrol): Sistemik olarak sağlıklı, düzenli ilaç kullanmayan ve kronik bir hastalığa sahip olmayan hastalardan oluşturuldu.

Çalışmaya sistemik olarak sağlıklı 18 bireyden oluşan kontrol grubu ile primer, sekonder veya tersiyer hipotiroidi tanısı bulunan, en az beş yıl süreyle LT4 tedavisi almış ve klinik olarak ötiroid durumda olan 19 birey dahil edilmiştir (toplam n=37) (Tablo 3.5).

Tablo 3. 5 Çalışma Grupları

Değişkenler (n=37)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Çalışma Grupları		
Grup1 (Hipotiroidi)	18	48.6
Grup2 (Kontrol)	19	51.4



Şekil 3. 2 Araştırma izlem formu

3.3 Cerrahi Yöntem

Çalışmaya dahil edilen hastaların operasyon öncesinde rutin muayeneleri yapılmış ve radyolojik olarak panoramik radyografileri elde edilmiştir. Prosedürler Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı ameliyathanesinde, aynı hekim tarafından, temel cerrahi ve sterilizasyon kurallarına uyularak gerçekleştirilmiştir. Ameliyat öncesi hastaların anket formunda bulunan bilgileri doldurulmuştur.



Şekil 3. 3 A: Panoramik radyografide gömülü mandibular üçüncü moların görüntüsü. B: Operasyon öncesi ağız içi görünüm. C: Cerrahi sırasında mukoperiostal flebin kaldırılması. D: Dişin kron kısmının osteotomi sonrası görünümü. E: Gömülü üçüncü moların çekim boşluğu. F: Operasyon sonrası bölgenin sütürlenmiş hali.

İlk olarak 1/100000'lik epinefrin hidroklorür ihtiva eden %2,5 Artikain ile N. Alveolaris Inferior, N. Lingualis ve N. Bukkalis'in anestezisi; n. alveolaris inferior blok anestezisi ve destekleyici bukkal blok anestezisi ile sağlanmıştır. Daha sonra 15 numaralı bisturi ile tüm operasyonlarda rutin olarak, yirmi yaş dişi bölgesi kret tepesinden ramus mandibula margo anterior bölgesine yapılan horizontal insizyon, ikinci molar diş hizasında vertikal insizyon da yapıldıktan sonra mukoperiosteal flep kaldırılmıştır. Kemik kaldırmak ve gömülü dişe ulaşmak için %0,9'luk serum fizyolojik (Polifleks, Polifarma İlaç San. ve

Tic. A.Ş, Tekirdağ, Türkiye) irrigasyonu altında 40.000 rpm hızda dönen tur motoru (NSK Ti-Max X-SG65, Japonya) ucuna takılan steril tungsten karbit frezler (Meisinger, Almanya) yardımıyla cerrahi işlem gerçekleştirilerek diş çekilmiştir. Ardından çekim kavitesi kürete edilmiş ve 20 cc serum fizyolojik ile irrig edilmiştir. Yara kenarları hemostaz sağlandıktan sonra 3-0 vikril sütur yardımıyla primer kapatılmıştır (Şekil 3.3).

3.3.1 Postoperatif İşlemler

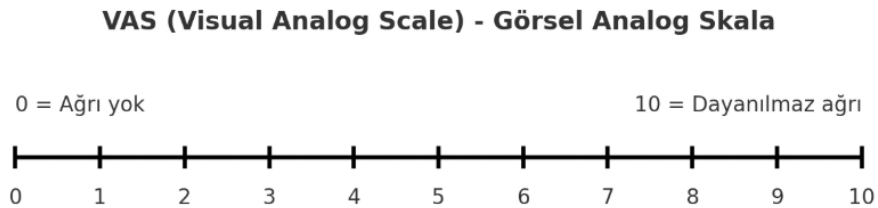
Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların tümüne operasyonun bitiminde; sigara, alkol, asitli içecekler kullanmaması, tükürmemesi, sıcak ve sert yiyecekler tüketmemesi gibi rutin ameliyat sonrası tavsiyeler verilmiştir. Postoperatif dönem bakım önerileri sözlü ve yazılı olarak hastaya açıklanmıştır. Hastaların sütur alım işlemi için 7 gün sonra gelmesi istenmiştir. Postoperatif soğuk uygulaması, oluşacak olan ödemi etkilemesi ve uygulama kontrolünün olmaması nedeniyle önerilmemiştir.

Tüm hastalara postoperatif enfeksiyon kontrolü için amoksisilin + klavulonik asit (1000 mg 10 tablet 2x1), antibakteriyel ajan olarak %0,12'lik klorheksidin glukonat gargara (3x1) ve yalnızca ağrı olduğunda alınmak üzere asetaminofen (500 mg 20 tb) reçete edilmiştir.

3.4 Değerlendirme Yöntemleri

3.4.1 Ağrının Değerlendirilmesi

Hasta kayıt formlarında hastalar, 3., 7. ve 14. günlerde Visual Analog Skala (VAS) kullanarak ağrı düzeylerini 0 ile 10 arasında puanlamış ve elde edilen değerleri ilgili çizelgeye kaydetmişlerdir (Şekil 3.4). Hastalar tarafından fonksiyon sırasında ve fonksiyon olmaksızın hissedilen ağrı raporlanmış ve bu iki ölçümün ortalama değeri değerlendirmeye alınmıştır.⁽¹¹¹⁾



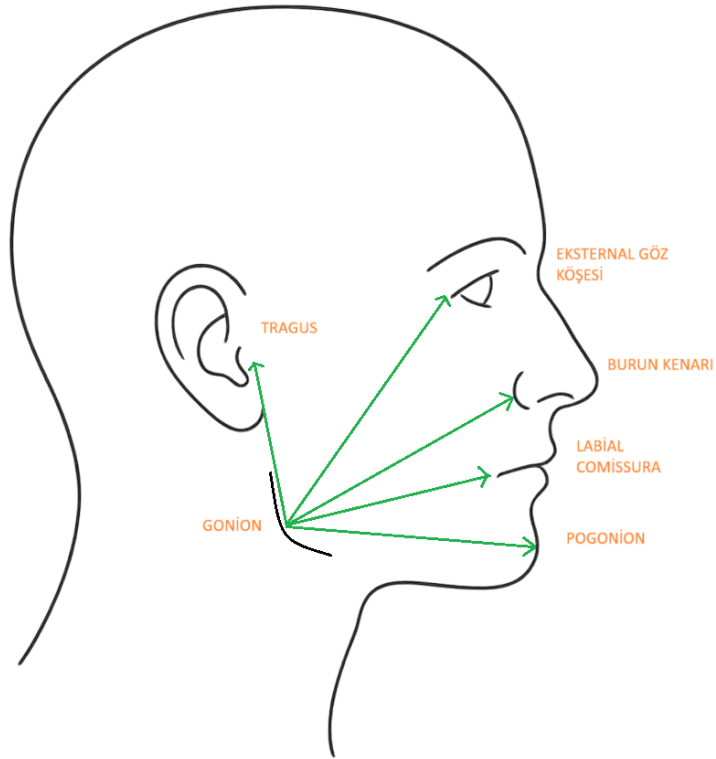
Şekil 3. 4 VAS skalası kullanılarak hastaların ağrı düzeylerinin subjektif skorlanması

3.4.2 Alveolitis (Dry Socket) Değerlendirmesi

Postoperatif klinik kontroller sırasında çekim soketleri değerlendirilmiştir. Buna göre alveolar osteitis, diş çekiminden sonraki 1–3 gün içerisinde, alveol içerisinde pıhtının bulunmaması veya parçalanmış olması ile birlikte şiddetli ağrı varlığına göre değerlendirilmiştir.⁽¹⁵⁵⁾

3.4.2 Ödemin Değerlendirilmesi

Ödem değerlendirilmesi, cerrahi işlem öncesinde (preoperatif) ve işlem sonrasındaki 3., 7. ve 14. günlerde, yüzün belirli anatomik noktaları arasındaki lineer mesafeler ölçülerek yapılmıştır. Ölçüm yapılan beş bölge şu şekildedir; gonion – labial komissura, gonion – tragus, gonion – eksternal göz köşesi, gonion – pogonion, gonion – burun kenarı (Şekil 3.5).



Şekil 3. 5 Postoperatif ödemin değerlendirilmesinde kullanılan ölçüm noktaları ve referans çizgilerinin şematik gösterimi.

Tüm ölçümler, hastalar dik oturur pozisyondayken esnek bir ölçüm bandı kullanılarak yapılmıştır. Her ölçüm için ödem oranı, postoperatif ölçümden preoperatif ölçüm çıkarılıp elde edilen farkın preoperatif ölçüme bölünmesi ve sonucun 100 ile çarpılmasıyla hesaplanmıştır (Şekil 3.6). Her hastanın beş farklı bölgeden elde edilen yüzdelik ödem değerlerinin ortalaması alınarak toplam yüzeyel ödem oranı belirlenmiştir. Bu ortalama değerler, gruplar arası istatistiksel karşılaştırmalarda kullanılmıştır.⁽¹⁾

$$\text{Ödem (\%)} = \frac{\text{Postoperatif mesafe} - \text{Preoperatif mesafe}}{\text{Preoperatif mesafe}} \times 100$$

Şekil 3. 6 Postoperatif ödemin hesaplanmasında kullanılan formül. Preoperatif ve postoperatif ölçümler arasındaki fark preoperatif mesafeye oranlanarak yüzde artış şeklinde ifade edilmektedir.

3.4.3 Hayat Kalitesinin Değerlendirilmesi

Hastaların cerrahi sonrası hayat kalitesini değerlendirmek amacıyla, oral sağlıkla ilişkili hayat kalitesini ölçen OHIP-14 (Oral Health Impact Profile-14) anketi uygulanmıştır.⁽¹⁵⁶⁾ Bu anket, bireylerin ağız sağlığı nedeniyle yaşadığı fiziksel, psikolojik ve sosyal etkileri değerlendiren, geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış 14 sorudan oluşmaktadır. Katılımcılar, son 7 gün içerisindeki deneyimlerine göre her soruyu 5 dereceli Likert ölçeğine göre (0 = hiç, 4 = çok sık) yanıtlamıştır (Tablo 3.3). Elde edilen toplam puan arttıkça hayat kalitesindeki olumsuz etkilenmenin derecesi artmış kabul edilmiştir. Anket, postoperatif 3., 7. ve 14. günlerde olmak üzere 3 kez uygulanmış ve gruplar arası karşılaştırmalarda kullanılmıştır.

Tablo 3. 3 OHIP-14 anketinde sorulan sorular(0 = hiç, 4 = çok sık) .

OHIP-14	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)
Konuşmanızı etkileyen bir problem yaşadınız mı?	☐	☐	☐	☐	☐
Tat almanızda veya yemeklerden zevk almanızda problem oldu mu?	☐	☐	☐	☐	☐
Ağız veya dişlerinizde ağrı hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐
Yemek yerken rahatsızlık hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐
Ağız/dental sorunlar yüzünden kendinizi gergin hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐

Ağız/dental sorunlar nedeniyle utanç duyduunuz mu?	☐	☐	☐	☐	☐
Normal beslenme düzeniniz bozuldu mu?	☐	☐	☐	☐	☐
Yeterli besin alamadığınızı hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐
Günlük aktivitelerinizi sürdürmekte zorlandınız mı?	☐	☐	☐	☐	☐
Konsantrasyonunuz bozuldu mu?	☐	☐	☐	☐	☐
Sosyal hayatınız olumsuz etkilendi mi?	☐	☐	☐	☐	☐
İnsanlarla olan ilişkileriniz etkilendi mi?	☐	☐	☐	☐	☐
Hayattan zevk alma düzeyiniz azaldı mı?	☐	☐	☐	☐	☐
Genel olarak hayatınızın tatmini düştü mü?	☐	☐	☐	☐	☐

3.4.4 Trismusun Değerlendirilmesi

Cerrahi işleme başlamadan önce trismusunu belirlemek için alt ve üst kesici dişler arasındaki mesafe kaliper yardımıyla kaydedilmiştir.⁽¹⁵⁷⁾ Operasyondan sonraki 3., 7. ve 14. günlerde alt ve üst kesici dişler arasındaki mesafe tekrar ölçülerek trismus değerlendirilmesi yapılmıştır (Şekil 3.5).



Şekil 3. 7 İnterinsizal mesafenin ölçülmesi.

Yapılan ölçümler sonucunda, postoperatif ağız açıklığı değeri preoperatif ağız açıklığı değerinden çıkarılmış, elde edilen fark preoperatif ağız açıklığına bölünerek yüzdelik bir oran elde edilmiştir (Şekil 3.7). Bu yüzdelik oran, verilerin karşılaştırılmasında kullanılmıştır (Şekil 3.8).

$$\text{Trismus (\%)} = \frac{\text{Preoperatif ağız açıklığı} - \text{Postoperatif ağız açıklığı}}{\text{Preoperatif ağız açıklığı}} \times 100$$

Şekil 3. 8 Postoperatif ödemin hesaplanmasında kullanılan formül. Preoperatif ve postoperatif ölçümler arasındaki fark preoperatif mesafeye oranlanarak yüzde artış şeklinde ifade edilmektedir.

3.4.5 Yara iyileşmesinin Değerlendirilmesi

Yara iyileşmesinin klinik olarak değerlendirilmesi için Laundry ve Turnbull Yara İyileşme İndeksi (Tablo 3.4) kullanılmıştır.⁽¹⁵⁸⁾ Bu indeks; kızarıklık, ödem, eksüda, granülasyon dokusu ve doku bütünlüğü gibi kriterlere göre yara iyileşmesini puanlayan subjektif bir sistemdir. Her kriter için 1 (zayıf) ile 5 (iyi) arasında bir skor verilmiş, toplam puan hastanın genel yara iyileşme durumunu yansıtacak şekilde hesaplanmıştır. Değerlendirmeler postoperatif 3., 7. ve 14. günlerde aynı hekim tarafından klinik muayene ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.9). Elde edilen skorlar gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Tablo 3. 4 Landry yara iyileşme indeksi

Skor	Tanım	Klinik Özellikler
0	Çok kötü	Yoğun enflamasyon, fibrin kaplı yara, epitelizasyon yok
1	Kötü	Enflamasyon belirgin, granülasyon dokusu zayıf
2	Orta	Enflamasyon orta düzeyde, kısmi granülasyon ve epitelizasyon
3	İyi	Hafif enflamasyon, granülasyon dokusu iyi, epitelizasyon başlamış
4	Çok iyi	Minimal enflamasyon, epitelizasyon belirgin, sağlıklı granülasyon dokusu
5	Mükemmel	Enflamasyon yok, tam epitelizasyon, sağlam bağ dokusu ve normal vaskülarizasyon



Şekil 3. 9 Postoperatif 7. günde yapılan klinik kontrolde cerrahi saha incelenmiş ve yara iyileşmesi Landry ve Turnbull Yara İyileşme İndeksi kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

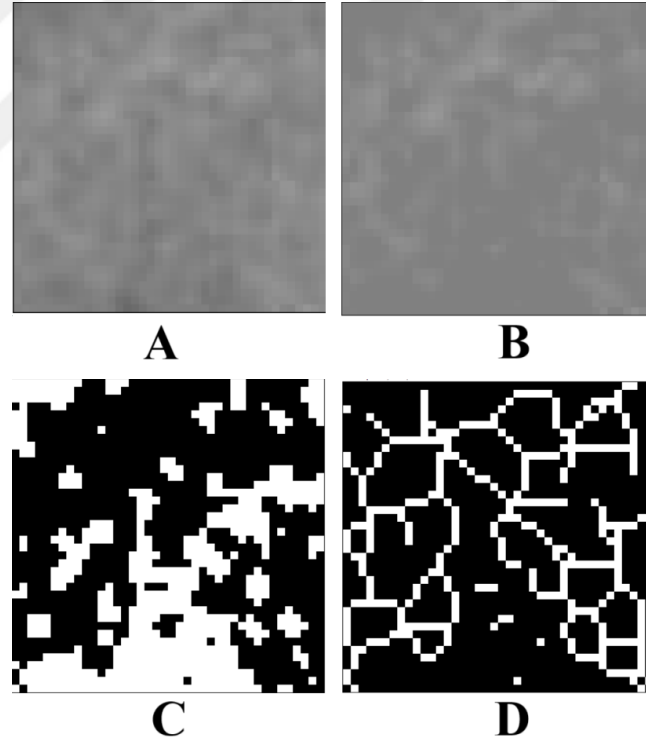
3.4.6 Radyografik Değerlendirme

Kemik doku iyileşmesinin değerlendirilmesi amacıyla, 2. hafta ve 3. ay kontrol seanslarında fakültemiz Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı'nda Planmeca Promax (Helsinki, Finlandiya) cihazı (66 kV, 10 mA) kullanılarak ortopantomograf (OPG) görüntüleri alındı. Elde edilen görüntüler Romexis yazılımında incelenerek, çekim soketlerinin kemik dansitesi ve trabekül paternleri ImageJ yazılımı aracılığıyla analiz edildi ve karşılaştırıldı.

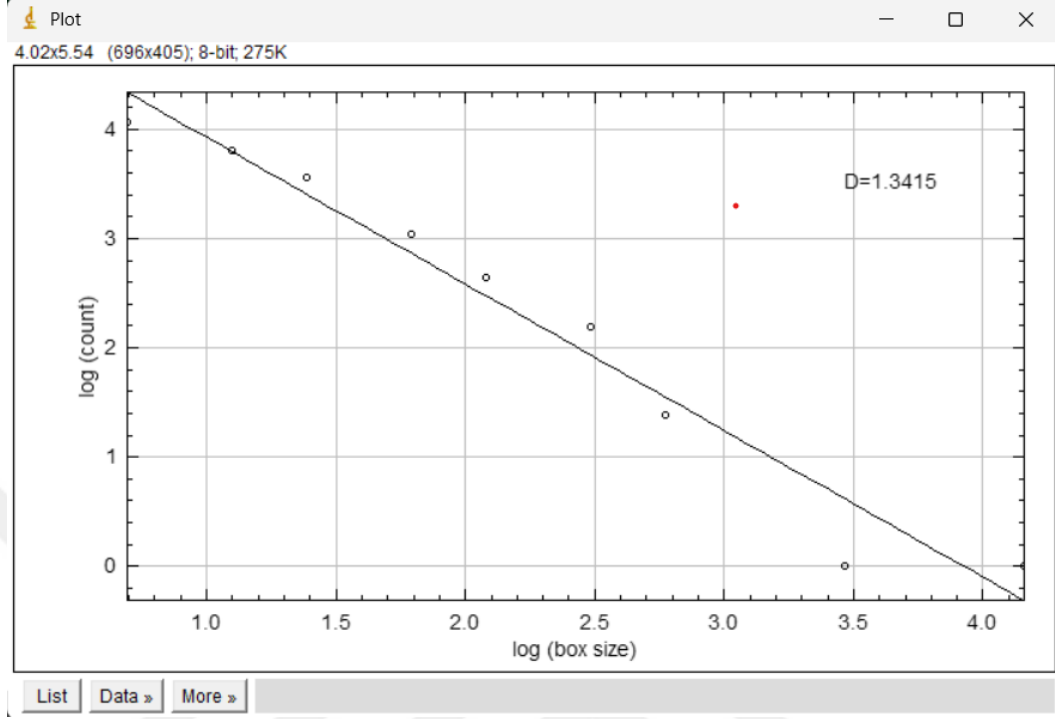
Analiz için 'Region of Interest (ROI)' olarak 20×20 piksel boyutunda kareler seçildi. ROI bölgeleri, üçüncü molar diş çekimi sonrası oluşan soketlerde kök apikal üçlü ve kök orta üçlü kısımlarında belirlendi. Ölçümler, diş çekimini takiben 1. hafta ve 3. ayda alınan panoramik radyografiler üzerinde, ImageJ yazılımındaki "Rectangle" aracı kullanılarak manuel olarak yapıldı. Dansite değerleri, ImageJ yazılımının "Analyze" bölümü kullanılarak elde edildi ve sonuçlar çene içerisinde sabit bir ROI referans alınarak oranlandı.

Trabekül paterninin değerlendirilmesi için fraktal analiz yöntemi kullanıldı (Şekil 3.10). Fraktal boyut (Fractal Dimension, FD) hesaplamaları, White ve Rudolph'un önerdiği adımlar doğrultusunda ImageJ yazılımında gerçekleştirildi:

1. Her ROI kesildikten sonra “duplicate” edildi ve geniş skala varyasyonlarını gidermek amacıyla Gaussian filter ($\sigma=35$) ile bulanıklaştırıldı.
2. Bulanıklaştırılmış görüntü, orijinal ROI’den çıkarıldı ve 128 gri değer eklenerek görüntü kontrastı standart hale getirildi.
3. Elde edilen görüntüler “binarization” işlemiyle siyah-beyaz formata dönüştürüldü.
4. Gürültü giderme için “erosion” uygulanırken, yapıların dış konturları “dilation” ile belirginleştirildi. “Invert” işlemi sonrası siyah alanlar trabeküler yapıları, beyaz alanlar ise kemik iliği boşluklarını temsil etti.
5. “Skeletonize” işlemi ile görüntüler fraktal analiz için hazır hale getirildi.
6. FD analizi, 2–64 piksel boyutundaki kutuların iskelet görüntü üzerinde hesaplanması ile tamamlandı
7. ImageJ yazılımındaki “Fractal Box Count” fonksiyonu kullanıldı (Şekil 3.11).⁽¹⁵⁹⁾



Şekil 3. 10 Fraktal analiz aşamaları: A) Seçilen ROI, B) Gaussian blur sonrası fark görüntüsü, C) “Binarization”, D) “Skeletonize”.



Şekil 3. 11 Fraktal kutu sayma (box-counting) yöntemine ait log-log grafiği. Eğim değerine göre hesaplanan fraktal boyut (D) ilgili bölgede trabeküler kemik yapısının karmaşıklığını göstermektedir

3.5 İstatistiksel Değerlendirme

Araştırılan değişkenler kapsamında toplanan verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 26 yazılımı kullanılmıştır. Çalışmada yer alan değişkenlerin dağılım özelliklerini değerlendirmek amacıyla normallik testleri uygulanmıştır (Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk).

Katılımcıların cinsiyet değişkeni için frekans değerleri hesaplanmış, olgu sayısı (s) ve yüzdeliği (%) şeklinde gösterilmiştir. Ortaya çıkan sonuçlar çapraz tablolar ile sunulmuş ve Pearson Ki-kare analizi ile değerlendirilmiştir.

Aynı grubun farklı zaman noktalarındaki ölçümlerini karşılaştırmak için tekrarlı ölçümlere uygun Friedman testi uygulanmıştır. Friedman testinde anlamlı farklılık saptanması durumunda ikili zaman noktaları Wilcoxon İşaret Testi ile karşılaştırılmış ve çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

Postoperatif dönemde klinik parametrelerin (trismus, ödem, ağrı şiddeti, yara iyileşmesi ve hayat kalitesi) 3., 7. ve 14. gün; radyografik parametrelerin (fraktal analiz ve dansite

ölçümleri) ise 2. hafta ve 3. ay değerleri kontrol ve hipotiroidi tanısı bulunan iki grup arasında Mann Whitney U Test İstatistiği ile değerlendirilmiştir. Değişkenlere ait bilgiler Ortalama (Ort.) , standart sapma (SS), Medyan (Med.) ve Çeyreklikler (Ç1:Ç3) kullanılarak sunulmuştur.

Ayrıca, tekrarlanan ölçümlerin güvenilirlik analizi, örneklemin tamamında sınıf içi korelasyon katsayıları (Intraclass Correlation Coefficient – ICC) kullanılarak, aynı araştırmacı tarafından iki haftalık aralıklarla tekrarlanan ölçümlerle gerçekleştirildi. ICC değerlerinin yorumlanmasında aşağıdaki sınıflandırma esas alındı:

< 0,50: zayıf uyum

0,50–0,75: orta düzeyde uyum

0,75–0,90: iyi uyum

> 0,90: mükemmel uyum olarak değerlendirilmektedir.⁽¹⁶⁰⁾

4. BULGULAR

Katılımcıların yaş ve cinsiyet dağılımları benzer olup, her iki grupta da çoğunluğu genç yetişkin bireyler oluşturmuştur. Postoperatif dönemde klinik parametreler (trismus, ödem, ağrı şiddeti, yara iyileşmesi ve hayat kalitesi) 3., 7. ve 14. günlerde; radyografik parametreler (fraktal analiz ve dansite ölçümleri) ise 2. hafta ve 3. ayda değerlendirilmiştir.

4.1 Intraclass Correlation Coefficient (ICC) Güvenilirlik Analizi

Postoperatif dönemde radyografik parametreler (fraktal analiz ve dansite ölçümleri) 2. hafta ve 3. ay ölçümlerinin ayrı ayrı güvenilirliği Intraclass Correlation Coefficient (ICC) ile değerlendirildi (Tablo 4.1).

Tablo 4. 1 Fraktal analiz ve dansite güvenilirlik analizi (ICC) ölçümleri

	ICC	%95 ICC	F	Sd1	sd2	p
Fraktal Analiz (2. hafta) (ROI1)	0,995	(0,99:0,997)	195,740	36	36	<0,001*
Fraktal Analiz (2. hafta) (ROI2)	0,993	(0,987:0,997)	143,644	36	36	<0,001*
Dansite (2. hafta) (ROI1)	0,996	(0,992:0,998)	250,904	36	36	<0,001*
Dansite (2. hafta) (ROI2)	0,997	(0,995:0,999)	347,893	36	36	<0,001*
Fraktal Analiz (3. ay) (ROI1)	0,984	(0,969:0,992)	60,689	36	36	<0,001*
Fraktal Analiz (3.ay) (ROI2)	0,991	(0,982:0,995)	104,567	36	36	<0,001*
Dansite (3. ay) (ROI1)	0,995	(0,99:0,997)	181,629	36	36	<0,001*
Dansite (3. ay) (ROI2)	0,998	(0,996:0,999)	506,792	36	36	<0,001*

*<0,005; ICC.

4.2 Normallik Testi (Kolmogorov-Smirnov)(Shapiro-Wilk)

Kontrol grubunda Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk test istatistiklerinin sonucunda $p>0,05$ olan değerler Normal Dağılım özelliği gösterirken, $p<0,05$ olan değerler normal dağılmamaktadır (Tablo 4.2).

Tablo 4. 2 Normallik testi bulguları

	Grup	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
		İstatistik	Sd	p	İstatistik	Sd	p
Trismus(%) (3.gün)	Kontrol	0,120	18	0,200	0,944	18	0,334
	Hipotiroidi	0,165	19	0,185	0,938	19	0,243
Trismus(%) (7.gün)	Kontrol	0,184	18	0,110	0,803	18	0,002*
	Hipotiroidi	0,174	19	0,132	0,927	19	0,153
Trismus(%) (14.gün)	Kontrol	0,285	18	<0,001*	0,599	18	<0,001*
	Hipotiroidi	0,192	19	0,062	0,829	19	0,003*
Ödem(%) (3.gün)	Kontrol	0,166	18	0,200	0,909	18	0,082
	Hipotiroidi	0,108	19	0,200	0,968	19	0,738
Ödem(%) (7.gün)	Kontrol	0,182	18	0,118	0,894	18	0,046*
	Hipotiroidi	0,236	19	0,007*	0,877	19	0,019*
Ödem(%) (14.gün)	Kontrol	0,214	18	0,029	0,839	18	0,006*
	Hipotiroidi	0,167	19	0,172	0,911	19	0,077
Yara iyileşmesi (3.gün)	Kontrol	0,501	18	<0,001*	0,457	18	<0,001*
	Hipotiroidi	0,443	19	<0,001*	0,598	19	<0,001*
Yara iyileşmesi (7.gün)	Kontrol	0,214	18	0,029*	0,812	18	0,002*
	Hipotiroidi	0,241	19	0,005*	0,814	19	0,002*
Yara iyileşmesi (14.gün)	Kontrol	0,210	18	0,035	0,862	18	0,013
	Hipotiroidi	0,395	19	0	0,741	19	<0,001*
Ağrı (3.gün)	Kontrol	0,181	18	0,122	0,911	18	0,090
	Hipotiroidi	0,158	19	0,200	0,96	19	0,565
Ağrı (7.gün)	Kontrol	0,133	18	0,200	0,909	18	0,082
	Hipotiroidi	0,143	19	0,200	0,957	19	0,522

Ağrı (14.gün)	Kontrol	0,369	18	<0,001*	0,713	18	<0,001*
	Hipotiroidi	0,226	19	0,011	0,854	19	0,008
Hayat kalitesi (3.gün)	Kontrol	0,126	18	0,200	0,983	18	0,975
	Hipotiroidi	0,120	19	0,200	0,975	19	0,872
Hayat kalitesi (7.gün)	Kontrol	0,117	18	0,200	0,953	18	0,477
	Hipotiroidi	0,143	19	0,200	0,952	19	0,433
Hayat kalitesi (14.gün)	Kontrol	0,302	18	<0,001*	0,676	18	<0,001*
	Hipotiroidi	0,236	19	0,007*	0,791	19	0,001*
Fraktal Analiz (2.hafta) (ROI1)	Kontrol	0,195	18	0,068	0,892	18	0,042*
	Hipotiroidi	0,15	19	0,200	0,956	19	0,494
Fraktal Analiz (2.hafta) (ROI2)	Kontrol	0,158	18	0,200	0,931	18	0,203
	Hipotiroidi	0,154	19	0,200	0,938	19	0,239
Fraktal Analiz (3.ay) (ROI1)	Kontrol	0,191	18	0,082	0,896	18	0,049*
	Hipotiroidi	0,116	19	0,200	0,969	19	0,763
Fraktal Analiz (3.ay) (ROI2)	Kontrol	0,158	18	0,200	0,957	18	0,553
	Hipotiroidi	0,162	19	0,200	0,904	19	0,058
Dansite (2.hafta) (ROI1)	Kontrol	0,186	18	0,099	0,903	18	0,066
	Hipotiroidi	0,216	19	0,019*	0,892	19	0,035*
Dansite (2.hafta) (ROI2)	Kontrol	0,098	18	0,200	0,967	18	0,742
	Hipotiroidi	0,193	19	0,062	0,891	19	0,034*
Dansite (3.ay) (ROI1)	Kontrol	0,219	18	0,023*	0,858	18	0,011*

	Hipotiroidi	0,182	19	0,097	0,917	19	0,099
Dansite (3.ay) (ROI2)	Kontrol	0,165	18	0,200	0,927	18	0,175
	Hipotiroidi	0,169	19	0,156	0,937	19	0,228

*<0,05; Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk

4.2 Yaş ve Cinsiyetin Karşılaştırılması

Yaş dağılımları incelendiğinde, kontrol grubunda bireylerin ortalama yaşı $24,50 \pm 5,89$ yıl, medyan yaşı ise 23,00 (21,75–24,25) yıl olarak bulunmuştur. Hipotiroidi grubunda ise ortalama yaş $25,16 \pm 7,70$ yıl, medyan yaş ise 23,00 (21,00–26,00) yıl olarak saptanmıştır. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,799$).

Cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde, kontrol grubunda 7 erkek (%38,9) ve 11 kadın (%61,1) yer alırken, hipotiroidi grubunda 4 erkek (%21,1) ve 15 kadın (%78,9) yer almıştır. Cinsiyet açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,235$) (Tablo 4.3).

Tablo 4. 3 Araştırmanın yaş ve cinsiyet dağılımının istatistiksel değerlendirilmesi

		Kontrol (s=18)	Hipotiroidi (s=19)	P
Yaş	Ort. $\pm$ SS	$24,50 \pm 5,89$	$25,16 \pm 7,70$	0,799
	Med(Ç1:Ç3)	23,00(21,75:24,25)	23,00(21,00:26,00)	
Cinsiyet	Erkek, s (%)	7(38,9)	4(21,1)	0,235
	Kadın s (%)	11(61,1)	15(78,9)	

*<0,05; Mann Whitney U Test İstatistiği, Ki-kare Test İstatistiği.

4.3 Trismus Oranlarının Karşılaştırılması

Üçüncü günde kontrol grubunda ortalama trismus oranı $\%20,17 \pm 14,70$, hipotiroidi grubunda ise $\%23,31 \pm 13,38$ olarak kaydedilmiştir. Yedinci günde kontrol grubunda bu oran $\%10,12 \pm 10,09$, hipotiroidi grubunda ise $\%15,45 \pm 11,43$ bulunmuştur. On dördüncü günde ise kontrol grubunda değerler $\%4,55 \pm 8,01$, hipotiroidi grubunda ise $\%6,05 \pm 6,87$ olarak saptanmıştır.

Tablo 4. 4 Trismus miktarının 3., 7. ve 14. gün ortalama, standart sapma, medyan ve p değerleri

Trismus	Kontrol (s=18)	Hipotiroidi (s=19)
---------	----------------	--------------------

	Ort.±SS	Med. (Ç1:Ç3)	Ort.±SS	Med. (Ç1:Ç3)	P (MWU)
3.gün	20,17±14,70	19,46 (8,48:29,38)	23,31±13,38	25,00 (9,52:33,33)	0,358
7.gün	10,12±10,09	9,09 (3,96:13,97)	15,45±11,43	11,11 (6,66:25,00)	0,126
14.gün	4,55±8,01	1,35 (0,00:5,75)	6,05±6,87	4,76 (0,00:8,57)	0,298
P(Friedman)	<0,001 ^{*A,B}		<0,001 ^{*A,B,C}		

*<0,05; MWU= Mann Whitney U Test İstatistiği, Friedman= friedman Test İstatistiği. A= 3.gün – 7.gün; B= 3.gün – 14.gün; C= 7.gün – 14.gün.

Kontrol ve hipotiroidi grupları arasında 3., 7. ve 14. günlerde trismus bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Ancak her iki grup içinde zamana bağlı değişim anlamlıdır ($p<0,001$). Kontrol grubunda 3. gün değerleri, 7. ve 14. günlerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (A, B). Hipotiroidi grubunda ise 3. gün değerleri 7. ve 14. günlerden yüksek bulunmuş, ayrıca 7. ve 14. günler arasında da fark tespit edilmiştir (A, B, C). Bu bulgular, her iki grupta da postoperatif dönemde trismusun giderek azaldığını göstermektedir (Tablo 4.4).

4.4 Ödem Oranlarının Karşılaştırılması

Postoperatif dönemde ödem oranı her iki grupta da zamanla azalma göstermiştir. Üçüncü günde kontrol grubunda ortalama ödem oranı $\%8,91\pm6,41$, hipotiroidi grubunda ise $\%8,99\pm5,36$ olarak kaydedilmiştir. Yedinci günde kontrol grubunda bu değer $\%4,92\pm4,72$, hipotiroidi grubunda ise $\%5,34\pm3,70$ bulunmuştur. On dördüncü günde kontrol grubunda ödem oranı $\%1,34\pm1,53$, hipotiroidi grubunda ise $\%2,17\pm2,25$ olarak saptanmıştır.

Kontrol ve hipotiroidi grupları arasında 3., 7. ve 14. günlerde ödem oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Ancak her iki grupta da zamanla ödem oranında anlamlı azalma izlenmiştir ($p<0,001$). Kontrol grubunda 3. gün değerleri 7. ve 14. günlerden yüksek bulunmuştur (A, B). Hipotiroidi grubunda ise 3. gün değerleri hem 7. hem 14. günlerden yüksek, ayrıca 7. ve 14. günler arasında da anlamlı

fark saptanmıştır (A, B, C). Bu bulgular, her iki grupta da postoperatif dönemde ödemin düzenli olarak azaldığını göstermektedir (Tablo 4.6).

Tablo 4. 5 Ödem miktarının 3., 7. ve 14. gün ortalama, standart sapma, medyan ve p değerleri

Ödem	Kontrol (s=18)		Hipotiroidi (s=19)		P (MWU)
	Ort.±SS	Med. (Ç1:Ç3)	Ort.±SS	Med. (Ç1:Ç3)	
3.gün	8,91±6,41	9,49 (2,28:13,56)	8,99±5,36	8,65 (5,21:13,19)	0,916
7.gün	4,92±4,72	5,13 (0,00:8,40)	5,34±3,70	5,85 (2,08:6,45)	0,499
14.gün	1,34±1,53	0,86 (0,00:2,51)	2,17±2,25	2,08 (0,59:2,87)	0,284
P(Friedman)	<0,001 ^{*A,B}		<0,001 ^{*A,B,C}		

*<0,05; MWU= Mann Whitney U Test İstatistiği, Friedman= friedman Test İstatistiği. A= 3.gün – 7.gün; B= 3.gün – 14.gün; C= 7.gün – 14.gün.

4.5 Yara İyileşmesinin (Landry İndeksi) Karşılaştırılması

Landry yara iyileşme skorları her iki grupta da postoperatif süreçte artış göstermiştir. Üçüncü günde kontrol grubunda ortalama skor 1,17±0,38, hipotiroidi grubunda ise 1,32±0,58 olarak kaydedilmiştir. Yedinci günde kontrol grubunda skor 1,94±0,80, hipotiroidi grubunda ise 1,89±0,74 bulunmuştur. On dördüncü günde kontrol grubunda skor 3,89±1,02, hipotiroidi grubunda ise 3,79±0,79 olarak saptanmıştır.

Tablo 4. 6 Landry indeks skorlarının 3., 7. ve 14. gün ortalama, standart sapma, medyan ve p değerleri

Yara İyileşmesi	Kontrol (s=18)		Hipotiroidi (s=19)		P(MWU)
	Ort.±SS	Med. (Ç1:Ç3)	Ort.±SS	Med. (Ç1:Ç3)	
3.gün	1,17±0,38	1,00 (1,00:1,00)	1,32±0,58	1,00 (1,00:2,00)	0,599
7.gün	1,94±0,80	2,00 (1,00:3,00)	1,89±0,74	2,00 (1,00:2,00)	0,869
14.gün	3,89±1,02	4,00 (3,00:5,00)	3,79±0,79	4,00 (4,00:4,00)	0,685
P(Friedman)	<0,001 ^{*A,B}		<0,001 ^{*A,B}		

*<0,05; MWU= Mann Whitney U Test İstatistiği, Friedman= friedman Test İstatistiği. A= 3.gün – 7.gün; B= 3.gün – 14.gün.

Kontrol ve hipotiroidi grupları arasında 3., 7. ve 14. günlerde yara iyileşmesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Ancak her iki grup içinde zamana bağlı anlamlı iyileşme gözlenmiştir ($p<0,001$). Kontrol ve hipotiroidi grubunda 3. gün skorları 7. ve 14. günlerden düşük bulunmuştur (Tablo 4.6).

4.6 Ağrı Ölçümlerinin (VAS) Karşılaştırılması

Postoperatif dönemde VAS ile değerlendirilen ağrı skorları her iki grupta da azalma göstermiştir. Üçüncü günde kontrol grubunda ortalama skor $4,69\pm 2,14$, hipotiroidi grubunda ise $5,37\pm 2,01$ olarak kaydedilmiştir. Yedinci günde kontrol grubunda skor $2,81\pm 1,42$, hipotiroidi grubunda ise $3,03\pm 1,36$ bulunmuştur. On dördüncü günde kontrol grubunda değerler $1,39\pm 0,56$, hipotiroidi grubunda ise $1,70\pm 0,57$ olarak saptanmıştır.

Tablo 4. 7 Ağrı (VAS) skorlarının 3., 7. ve 14. gün ortalama, standart sapma, medyan ve p değerleri.

Ağrı	Kontrol (s=18)		Hipotiroidi (s=19)		P(MWU)
	Ort. $\pm$ SS	Med. (Ç1:Ç3)	Ort. $\pm$ SS	Med. (Ç1:Ç3)	
3.gün	$4,69\pm 2,14$	5,00 (2,50:6,50)	$5,37\pm 2,01$	5,00 (4,00:7,00)	0,518
7.gün	$2,81\pm 1,42$	2,75 (1,38:3,63)	$3,03\pm 1,36$	3,00 (2,00:4,00)	0,620
14.gün	$1,39\pm 0,56$	1,00 (1,00:2,00)	$1,70\pm 0,57$	2,00 (1,00:2,00)	0,118
P(Friedman)	<0,001 ^{*A,B}		<0,001 ^{*A,B,C}		

* $<0,05$; MWU= Mann Whitney U Test İstatistiği, Friedman= friedman Test İstatistiği. A= 3.gün – 7.gün; B= 3.gün – 14.gün; C= 7.gün – 14.gün.

Kontrol ve hipotiroidi grupları arasında 3., 7. ve 14. günlerde VAS ile ölçülen ağrı skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bununla birlikte her iki grup içinde zamana bağlı anlamlı azalma görülmüştür ($p<0,001$). Kontrol grubunda 3. gün değerleri 7. ve 14. günden yüksek bulunmuştur (A, B). Hipotiroidi grubunda ise 3. gün değerleri hem 7. hem 14. günden yüksek olup, ayrıca 7. ve 14. günler arasında da anlamlı fark gözlenmiştir (A, B, C) (Tablo 4.7).

4.7 Hayat Kalitesinin (OHIP-14) Karşılaştırılması

Postoperatif dönemde hayat kalitesi skorları her iki grupta da azalmış, bu durum hastaların iyileşme sürecinde hayat kalitesinin artışı yansıtmıştır. Üçüncü günde kontrol grubunda ortalama skor $21,56\pm 4,40$, hipotiroidi grubunda ise $22,84\pm 5,38$ olarak kaydedilmiştir.

Yedinci günde kontrol grubunda değer $16,83 \pm 4,11$, hipotiroidi grubunda ise $18,16 \pm 5,46$ bulunmuştur. On dördüncü günde kontrol grubunda skor $11,11 \pm 1,81$, hipotiroidi grubunda ise $12,37 \pm 2,83$ olarak saptanmıştır.

Tablo 4. 8 OHİP-14 skorlarının 3., 7. ve 14. gün ortalama, standart sapma, medyan ve p değerleri

Hayat Kalitesi	Kontrol (s=18)		Hipotiroidi (s=19)		P(MWU)
	Ort.±SS	Med. (Ç1:Ç3)	Ort.±SS	Med. (Ç1:Ç3)	
3.gün	$21,56 \pm 4,40$	21,50 (19,00:25,00)	$22,84 \pm 5,38$	23,00 (20,00:27,00)	0,358
7.gün	$16,83 \pm 4,11$	16,50 (14,00:19,25)	$18,16 \pm 5,46$	18,00 (14,00:22,00)	0,538
14.gün	$11,11 \pm 1,81$	10,00 (10,00:11,25)	$12,37 \pm 2,83$	11,00 (10,00:14,00)	0,126
P(Friedman)	<0,001 ^{*A,B,C}		<0,001 ^{*A,B,C}		

*<0,05; MWU= Mann Whitney U Test İstatistiği, Friedman= friedman Test İstatistiği. A= 3.gün – 7.gün; B= 3.gün – 14.gün; C= 7.gün – 14.gün.

Kontrol ve hipotiroidi grupları arasında 3., 7. ve 14. günlerde hayat kalitesi skorları açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Bununla birlikte her iki grup içinde zamanla anlamlı artış gözlenmiştir ($p < 0,001$). Hem kontrol hem de hipotiroidi grubunda 3. gün değerleri 7. ve 14. günden yüksek, ayrıca 7. gün değerleri de 14. günden yüksek bulunmuştur (A, B, C) (Tablo 4.8).

4.8 Fraktal Analiz Değerlerinin Karşılaştırılması

Yapılan fraktal analiz sonuçları zamana bağlı olarak her iki grupta da artış olduğunu göstermiştir. Kontrol grubunda ROI1 için ortalama değer 2. haftada $1,33 \pm 0,13$ iken, 3. ayda $1,44 \pm 0,05$ olarak belirlenmiştir. Bu durum kontrol grubunda zaman içerisinde belirgin bir artışa işaret etmektedir. ROI2’de ise 2. haftada $1,36 \pm 0,10$, 3. ayda $1,42 \pm 0,07$ değerleri saptanmış olup yine artış yönünde bir eğilim gözlenmiştir.

Hipotiroidi grubunda ROI1 için 2. haftada ortalama değer $1,32 \pm 0,10$ iken, 3. ayda $1,41 \pm 0,07$ olarak tespit edilmiştir. ROI2’de ise 2. haftada $1,35 \pm 0,08$, 3. ayda $1,40 \pm 0,09$

değerlerine ulaşılmıştır. Hipotiroidi grubunda da fraktal değerlerde zamanla artış izlenmiştir (Tablo 4.8).

Kontrol ve hipotiroidi grupları arasında 2. hafta ve 3. ayda ROI1 ve ROI2 fraktal analiz değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Ancak her iki grup içinde zamana bağlı olarak 2. haftadan 3. aya anlamlı artış izlenmiştir ($p<0,001$). Bu bulgular, her iki grupta da postoperatif dönemde kemik trabeküler yapısında artışın gerçekleştiğini göstermektedir. Hipotiroidi grubunda artış kontrol grubuna benzer olmakla birlikte, ortalama değerlerin nispeten daha düşük seyretmiştir

Tablo 4. 9 Fraktal analiz sonuçlarının her iki grup için ortalama, standart sapma, medyan ve p* değerleri.

Fraktal Analiz	Kontrol (s=18)		Hipotiroidi (s=19)		P(MWU)
	Ort.±SS	Med. (Ç1:Ç3)	Ort.±SS	Med. (Ç1:Ç3)	
2. Hafta (ROI1)	1,33±0,13	1,34 (1,25:1,46)	1,32±0,10	1,32 (1,26:1,41)	0,799
2.Hafta (ROI2)	1,36±0,10	1,39 (1,29:1,46)	1,35±0,08	1,35 (1,32:1,40)	0,480
P(Wilcoxon)	<0,001*		<0,001*		
3. Ay (ROI1)	1,44±0,05	1,46 (1,38:1,48)	1,41±0,07	1,41 (1,36:1,47)	0,169
3. Ay (ROI2)	1,42±0,07	1,43 (1,36:1,48)	1,40±0,09	1,42 (1,37:1,47)	0,641
P(Wilcoxon)	<0,001*		<0,001*		

*<0,05; MWU= Mann Whitney U Test İstatistiği, Wilcoxon= Wilcoxon İşaret Test İstatistiği.

4.9 Dansite Değerlerinin Karşılaştırılması

ROI1 için kontrol grubunda 2. hafta değeri 110,55±9,39 iken 3. ayda 125,11±10,28 bulunmuş ve ortalama 14,55±6,48'lik bir artış gözlenmiştir. Hipotiroidi grubunda ise 2. hafta değeri 112,38±11,57 iken 3. ayda 124,57±13,46'ya yükselmiş ve ortalama 12,19±8,29'luk bir artış elde edilmiştir ($p=0,142$). ROI2 için kontrol grubunda 2. hafta değeri 114,88±13,65 iken 3. ayda 130,07±15,69 olarak kaydedilmiş ve 15,18±9,24'lük bir artış gözlenmiştir. Hipotiroidi grubunda 2. hafta değeri 117,27±14,34 iken 3. ayda 129,03±14,74 bulunmuş ve 11,76±10,28'lik bir artış elde edilmiştir (Tablo 4.10). Kontrol ve hipotiroidi grupları arasında 2. hafta ve 3. ayda ROI1 ve ROI2 dansite

değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bununla birlikte her iki grup içinde 2. haftadan 3. aya anlamlı artış gözlenmiştir ($p<0,001$). Bu bulgular, her iki grupta da postoperatif dönemde kemik yoğunluğunun arttığını ve sert doku iyileşmesinin gerçekleştiğini ortaya koymaktadır. Hipotiroidi grubunda dansite artışı kontrol grubuna benzer olmakla birlikte, ortalama değerlerin daha düşük seyretmiştir.

Tablo 4. 10 2. hafta ve 3. ay arasında dansite artış miktarının her iki grup için ortalama, standart sapma, medyan ve p^* değerleri.

Dansite	Kontrol (s=18)		Hipotiroidi (s=19)		P*
	Ort.±SS	Med. (Ç1:Ç3)	Ort.±SS	Med. (Ç1:Ç3)	
ROI1	14,55±6,48	13,26 (9,98:20,12)	12,19±8,29	11,61 (7,26:15,56)	0,142
ROI2	15,18±9,24	13,13 (9,26:20,59)	11,76±10,28	7,18 (5,17:19,00)	0,105

* $<0,05$; Mann Whitney U Test İstatistiği.

5. TARTIŞMA

Gömülü mandibular üçüncü molar diş çekimi ağız, diş ve çene cerrahisinde en sık uygulanan cerrahi işlemlerden biri olup⁽¹⁶¹⁾ endikasyonları arasında perikoronitis, çürük, periodontal hastalık, komşu dişlerde rezorpsiyon ve ortodontik tedaviye bağlı nedenler yer almaktadır.^(162,163) Bu cerrahi işlem genellikle genç erişkinlerde uygulanmakta olup postoperatif dönemde ağrı, ödem ve trismus gibi komplikasyonların sıklıkla ortaya çıkmasıyla karakterizedir.^(157,164) Çekim sonrasında gelişen bu komplikasyonların şiddeti hastanın yaşı, cinsiyeti, genel sağlık durumu, dişin gömülülük derecesi, cerrahi süresi ve cerrahi teknik gibi pek çok faktörden etkilenmektedir.^(165,166)

Diyabetes mellitus, hipotiroidi ve osteoporoz gibi sistemik hastalıkların iyileşme sürecini olumsuz etkilediği bilinmektedir. Fahrezi ve ark.⁽¹⁶⁷⁾ kontrolsüz diyabetin postoperatif komplikasyon riskini artırdığını, Haffner-Luntzer ve ark.⁽¹⁶⁸⁾ ise osteoporotik hastalarda kemik rejenerasyon kapasitesinin azaldığını ve iyileşme süresinin uzadığını bildirmişlerdir. Ayrıca immün yetmezliklerin, enfeksiyon riskini artırarak hem yumuşak doku hem de kemik iyileşmesini ciddi şekilde bozabildiği rapor edilmiştir.⁽¹⁶⁹⁾

Hipotiroidinin metabolizma üzerinde olumsuz etkilere sahip olabileceği bilinmektedir.⁽⁷²⁾ Yapılan klinik bir çalışmada, hipotiroidi hastalarında antioksidan üretiminin azalarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) arttığı ve meydana gelen bu artışın oksidatif stresi yükselterek inflamasyon fazının uzamasına ve proliferasyon fazının gecikmesine neden olabileceği öne sürülmüştür.⁽¹⁷⁰⁾ Li ve ark.'nın⁽¹⁷¹⁾ subklinik hipotiroidili hastalar üzerinde yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada, LT4 tedavisi sonrası total ve LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı düşüş saptanırken, HDL ve trigliserid düzeylerinde belirgin bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Wang ve ark.⁽¹⁷²⁾ hipotiroidili bireylerde enerji metabolizmasının önemli bir düzenleyicisi olan fibroblast growth factor-21 (FGF21) düzeylerinin anlamlı derecede azaldığını ve LT4 tedavisi sonrası bu değerlerin normale döndüğünü bildirmişlerdir. Ayrıca bu bilim insanları tedaviyle birlikte lipid profili, insülin direnci ve inflamasyon belirteçlerinde de düzelme görüldüğünü öne sürmüşlerdir. Yapılan başka bir çalışmada,⁽¹⁷³⁾ yara iyileşmesinin farklı evrelerinde optimal lipid profilinin gerekli olduğu ve lipid metabolizmasının bu süreçleri yeniden

programlayabildiği rapor edilmiştir. Diğer yandan, daha önce yapılan bazı çalışmalarda dislipideminin inflamatuvar yanıtı artırarak iyileşmeyi geciktirebildiği, makrofaj aktivitesini olumsuz etkileyebildiği ve doku tamir sürecini uzatabildiği öne sürülmüştür.^(174,175) Ayrıca, dislipideminin etkisinin yalnızca yumuşak dokularla sınırlı kalmayıp osteoblast aktivitesi ve kemiğin yeniden şekillenme süreçlerini de etkileyebildiği bildirilmiştir.⁽¹⁷⁵⁾

Tiroid hormonları yumuşak doku ve kemik iyileşme süreçlerinde temel rol oynayan biyolojik düzenleyicilerdir. Fibroblast proliferasyonu, kollajen sentezi, anjiyogenez, osteoblast ve osteoklast aktivitesi ile endokondral ossifikasyon gibi birçok mekanizma tiroid hormonları tarafından kontrol edilmektedir.⁽⁴⁰⁾ Hipotiroidili bireylerde bu mekanizmaların bozulması yara iyileşmesini anlamlı derecede geciktirmektedir. Bohannon ve ark.,⁽¹⁷⁶⁾ salvage larenjektomi sonrası gelişen faringokütanöz fistüllerde hipotiroidinin yara iyileşmesini olumsuz etkileyen önemli bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Bu araştırmacılar, fistülektomi öncesinde tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinin kritik olduğunu ve hormon replasman tedavisi alan hastalarda fistül kapatma işleminin başarısının arttığını bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada Rosko ve ark.⁽¹⁰⁾ salvage larenjektomi sonrası gelişen hipotiroidinin yara iyileşme komplikasyonlarını anlamlı ölçüde artırdığını göstermişlerdir. Yapılan bu çalışmada TSH düzeyinin yükselmesiyle komplikasyon riski artarken, LT4 tedavisinin bu durumu düzeltip düzeltemediğinin tartışmalı olduğu rapor edilmiştir.

Grunfeld ve ark.⁽⁷¹⁾ yaptıkları bir çalışmada, LT4 tedavisi alan hipotiroidi hastalarında ayak ve ayak bileği cerrahisi sonrası yara iyileşmesi sırasında dehisens oluşturma oranını kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Bu bilim insanları elde ettikleri verilere dayanarak, LT4 kullanan hipotiroidili bireylerin biyokimyasal olarak ötiroid olsalar bile yara iyileşmesi açısından hala riskli olabileceğini rapor etmişlerdir. Ayrıca cerrahi öncesi hastaların tiroid hormon düzeylerinin dikkatle değerlendirilmesini ve postoperatif dönemde yakın takip edilmesini önermişlerdir.⁽⁷¹⁾

Firouzi ve ark.⁽⁶⁾ hipotiroidi rat modeli üzerinde yaptıkları bir çalışmada, LT4 tedavisi uygulandığında yara iyileşmesinin maksimum kuvvet dayanımı, elastisite ve doku

dayanıklılığı gibi biyomekanik özelliklerinde anlamlı artışlar gözlemlendiğini ve bu etkinin düşük düzey lazer tedavisi (DDLT) ile kombine edilmesi durumunda daha da belirgin hale geldiğini bildirmişlerdir. Tiroksinin, yalnızca endokrin fonksiyonların düzenlenmesinde değil, topikal olarak uygulandığında da yara iyileşmesini hızlandırıcı etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Waris ve ark.⁽¹⁷⁷⁾ tarafından yapılan bir çalışmada, tiroksin ve heparin salan pamuklu yara örtülerinin kronik yaralarda epitelizasyonu desteklediği, fibroblast aktivitesini ve anjiyogenezi artırarak iyileşme sürecini hızlandırdığı gösterilmiştir. Bu bilim insanları elde ettikleri verilere dayanarak, normal tiroid fonksiyonuna sahip bireylerde dahi tiroksin içeren biyomalzemelerin yara iyileşmesini optimize etme potansiyeli olduğunu bildirmişlerdir.

Bildiğimiz kadarıyla, literatürde hipotiroidili bireylerde gömülü üçüncü molar diş çekimi sonrası yara iyileşmesi ve postoperatif komplikasyonları karşılaştırmalı olarak inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır ve çalışmamız bu konuda yapılan ilk çalışma olma niteliği taşımaktadır. Bu yüzden, çalışmamızda elde edilen bulguların literatürle tartışılması mümkün olmamıştır. LT4 tedavisinin hipotirodinin yara iyileşmesi üzerindeki olumsuz etkilerini kısmen giderebildiğini rapor eden daha önceki çalışmalarla^(6,176) uyumlu bir şekilde, çalışmamızda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olmasına rağmen, hipotiroidi grubunda yara iyileşmesinin daha yavaş olduğu ve postoperatif komplikasyonların daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Hao ve ark.,⁽¹⁷⁸⁾ tiroidektomi sonrası LT4 tedavisinin serum TSH seviyesini normale getirdiğini bildirmişlerdir. Diğer yandan Massolt ve ark.⁽¹⁷⁹⁾ atiroid bireylerde yaptıkları bir çalışmada ise LT4 tedavisi öncesi ve sonrasında serum microRNA profilleri arasında anlamlı bir fark olmadığını ve LT4 tedavisinin biyokimyasal ötiroidiyi sağlasa dahi doku düzeyindeki tiroid hormon etkilerini tam olarak yansıtmayabileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda hipotiroidi grubundaki bireylerin biyokimyasal olarak ötiroidi olmalarına rağmen, kontrol grubuna kıyasla kısmen yavaş iyileşme göstermeleri, LT4 tedavisinin dokular üzerindeki sınırlı etkisine bağlı olabilir. Bununla birlikte, yaptığımız çalışmada LT4 tedavisinin doku düzeyindeki etkilerinin araştırılmamış olması, çalışmamızın limitasyonlarından biridir. Hipotiroidi bireylerde uygulanan medikal tiroksin hormon

replasman tedavisinin dokular üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Kim ve Mohan'a göre⁽¹⁸⁰⁾ hipotiroidi büyüme geriliği, endokondral ossifikasyonun gecikmesi, mineralizasyonun azalması ve osteoblast farklılaşmasının bozulması ile karakterize olup kemik gelişimi ve yeniden şekillenmesi üzerinde belirgin olumsuz etkiler göstermektedir. Polovina ve ark.⁽¹⁸¹⁾ postmenopozal kadınlarda gerçekleştirdikleri klinik bir çalışmada, subklinik hipotiroidili bireylerde femur boynu kemik yoğunluğunun anlamlı derecede düşük olduğunu, kırık öyküsünün daha sık görüldüğünü ve Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) skorlarıyla hesaplanan 10 yıllık kırık oluşma riskinin ötiroid bireylere kıyasla belirgin şekilde yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar, yaptıkları başka bir çalışmada⁽¹⁸²⁾ ise LT4 monoterapisinin postmenopozal kadınlarda kemik döngüsünü hızlandırdığını ortaya koymuşlardır.

Kemik dokusu açısından, tiroid hormonlarının osteoblast ve osteoklast fonksiyonlarını düzenlemesi kritik bir öneme sahiptir.⁽⁴⁰⁾ Sefati ve ark.^(183,184) hipotiroidi rat modeli üzerinde yaptıkları iki ayrı çalışmada, tiroid hormonlarının azalmasının osteoblast aktivitesini düşürdüğünü, osteoklast fonksiyonlarını bozarak kemik rezorbsiyonunu zayıflattığını ve bunun sonucunda kemik rejenerasyonunu geciktirdiğini bildirmişlerdir. Yapılan bu çalışmalarda hipotiroidili ratlarda trabeküler kemik hacmi, osteoblast, osteoklast ve osteosit sayılarının yanı sıra maksimum kuvvet, eğilme dayanıklılığı ve enerji absorpsiyonu gibi biyomekanik parametrelerin de anlamlı miktarda azaldığı ortaya konulmuştur. Tsourdi ve ark.⁽¹⁸⁵⁾ ise hipotiroidili rat modelinde hem osteoblast hem de osteoklast aktivitesinin baskılanarak düşük kemik döngüsünün ortaya çıktığını ancak trabeküler kemik yoğunluğunun arttığını bildirmişlerdir. Diğer yandan, başka bir hayvan çalışmasında⁽¹⁸⁶⁾ deneysel olarak periodontitis ve hipotiroidi oluşturulan ratlarda alveoler kemik dokusunda histolojik düzeyde belirgin dejeneratif değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Yapılan bu çalışmada, alveoler kemikte çok sayıda osteoklastın eşlik ettiği rezorbsiyon yüzeyleri ve osteoblast tabakasının kesintiye uğradığı ve bu durumun kemiğin yeniden şekillenmesini ciddi şekilde etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca

hipotiroidinin oral dokular üzerindeki kalıcı etkileri arasında mine hipoplazisi, gecikmiş yara iyileşmesi, periodontal dokularda inflamatuvar yanıtın artması ve alveoler kemik kaybının yer aldığı da rapor edilmiştir.⁽¹⁸⁶⁾ Çalışmamızda elde edilen radyolojik bulgular klinik bulguları desteklemekteydi. 2. hafta ve 3. ayda yapılan dansite ve FD analizlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olmakla birlikte, grup içi karşılaştırmalarda her iki grupta da anlamlı artış izlenmiş ve bu durum iki grupta da sert doku iyileşmesinin gerçekleşmiş olduğunu göstermektedir.

Hipotiroidinin hayat kalitesi üzerine olan etkileri dikkat çekicidir. Feller ve ark.⁽¹⁸⁷⁾ tarafından yapılan bir sistematik derleme ve meta-analizde, LT4 tedavisi alan hastalarda yorgunluk ve soğuğa tahammülsüzlük gibi hipotiroidi semptomlarının azaldığı ve hayat kalitesinin arttığı bildirilmiştir. İleri yaş grubunda yapılan bir çalışmada,⁽¹⁸⁸⁾ LT4 tedavisinin depresif belirtileri ve bilişsel sorunları azaltabildiği gösterilmiştir. Hipotiroidi hastalarıyla yapılan geniş ölçekli bir anket çalışmasında⁽¹⁸⁹⁾ ise LT4 tedavisi ile biyokimyasal ötiroidi sağlanmasına rağmen hastaların önemli bir bölümünde yorgunluk, kilo kontrolünde güçlük, depresif duygu durumu, ruh hali ve hafıza sorunları ile hayat kalitesinde bozulma gibi şikâyetlerin devam ettiği bildirilmiştir. Peterson ve ark.⁽¹⁹⁰⁾ tarafından yapılan ve 11.166 hipotiroidili birey üzerinde yürütülen çalışmada benzer şekilde, tedavi memnuniyetinin düşük olduğu ve hastaların yarısından fazlasının bu nedenle hekim değişikliğine başvurduğu rapor edilmiştir. Bunun yanı sıra bazı bireylerin LT4+LT3 kombinasyonuna veya doğal tiroid ekstraktı kullanımına yöneldikleri, ancak bu alternatif yaklaşımların klinik açıdan belirgin bir üstünlük göstermediği öne sürülmüştür.⁽¹⁹⁰⁾ Çalışmamızda ise hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre hayat kalitesi skorlarının daha olumsuz olduğu tespit edilmiş, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bu çalışmada, hipotiroidi tanısı olup LT4 tedavisi altında olmayan bireylerin değerlendirilmesi etik açıdan uygun görülmemiştir. Çünkü tedavi edilmemiş hipotiroidi hastalarında cerrahi sonrası yara iyileşmesini incelemek, hastanın mevcut sistemik durumunun göz ardı edilmesi ve gerekli tedavinin geciktirilmesi riskini doğurabilmektedir. Bu nedenle çalışma sürecinde LT4 kullanmayan hastalar

endokrinoloji kliniğine yönlendirilmiş, araştırmaya ise yalnızca LT4 tedavisi altında olan ve metabolik açıdan ötiroid durumda oldukları doğrulanan bireyler dahil edilmiştir.

Gömülü üçüncü molar diş cerrahileri, yara iyileşmesinin hem klinik hem de radyolojik parametreler üzerinden değerlendirilebilmesi açısından ideal bir model oluşturmaktadır.⁽¹⁹¹⁾ Bunun yanı sıra, postoperatif dönemde trismus, ağrı ve ödem gibi komplikasyonların gelişme riski ve radyografik kemik iyileşmesinin değerlendirilmesi de sıkça araştırılan konular arasında yer almaktadır.^(159,192) Bu yüzden gömülü üçüncü molar diş çekimleri, yara iyileşme süreçlerinin incelenmesi ve farklı hasta gruplarının karşılaştırılması için klinik araştırmalarda yaygın olarak tercih edilen ideal bir modeldir.

Gömülü üçüncü molar diş çekim işlemini takiben en sık ortaya çıkabilen komplikasyonlardan birisi ağrıdır. VAS, gömülü üçüncü molar diş cerrahisi sonrası postoperatif ağrının değerlendirilmesinde kullanılan ve subjektif ağrı algısının nicel ölçümünü sağlayan bir yöntemdir.⁽¹⁰⁸⁾ Literatürde birçok çalışmada bu parametre, cerrahi tekniklerin veya farmakolojik ajanların etkinliğini karşılaştırmak amacıyla ölçülmüş ve VAS'ın gömülü diş cerrahisi sonrası ağrı değerlendirmesinde güvenilir ve yaygın kullanılan bir yöntem olduğu ortaya konmuştur.^(193,194) Bu nedenle bizim çalışmamızda da postoperatif ağrının hasta grubuna göre karşılaştırılması amacıyla VAS skorları tercih edilmiştir.

Gömülü üçüncü molar cerrahisi sonrası gelişen postoperatif ödemin değerlendirilmesinde yüz üzerinden yapılan lineer ölçümler ödemin nicel olarak değerlendirilmesine olanak tanıyan objektif ve güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir.^(1,117,119,195) Üstün ve ark.⁽¹⁹⁵⁾ gömülü üçüncü molar diş çekimini takiben ödemi değerlendirmek için yüz üzerindeki referans noktaları arasında lineer yüz ölçümleri kullanmışlardır. Blasi ve ark.⁽¹⁹⁶⁾ ise sistematik derlemelerinde ödemin postoperatif dönemde preoperatif değerlerle kıyaslanarak değerlendirildiğini, bunun için standardize edilmiş ölçüm protokollerinin önem taşıdığını vurgulamışlardır. Mariano ve ark.⁽¹⁹⁷⁾ ise 24–72 saatlik takiplerde lineer yüz ölçümleri kullanarak ödemin cerrahi travmaya bağlı inflamatuvar yanıtı nicel olarak yansıttığını ortaya koymuşlardır. Ayrıca Abhinav ve Kumar,⁽¹⁹⁸⁾ standardize anatomik referans noktaları kullanılarak yapılan ölçümlerin farklı cerrahi tekniklerin postoperatif

sonuçlarla ilişkilendirilmesinde etkin olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda basit, ekonomik ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle ödem değerlendirmesinde preoperatif ve postoperatif yüz ölçümleri tercih edilmiş olup, bu yöntemle ödemin klinik açıdan güvenilir biçimde takip edilebileceği birçok çalışmada doğrulanmıştır.^(1,197-199)

Postoperatif trismus, gömülü üçüncü molar diş cerrahisi sonrası sık görülen komplikasyonlardan biridir ve değerlendirmede en yaygın kullanılan yöntem interinsizal ağız açıklığı mesafesinin ölçülmesidir. Bu ölçüm, üst ve alt orta kesici dişler arasındaki mesafenin milimetrik olarak kaydedilmesiyle yapılmaktadır.⁽¹⁾ Yapılan bir çalışmada ölçümlerin standardize edilebilmesi için ağız açıklığındaki değişim ‘postoperatif interinsizal mesafeden preoperatif interinsizal mesafenin çıkarılması, elde edilen değerin preoperatif mesafeye bölünmesi ve 100 ile çarpılması’ şeklinde formülize edilmiştir.⁽²⁰⁰⁾ Çalışmamızda hastalar arasında standardizasyonu sağlaması ve trismusun nicel ölçümünü güvenilir bir şekilde yansıtmaması nedeniyle bu yöntem tercih edilmiştir.

Gömülü üçüncü molar diş çekimleri sonrası yara iyileşmesini değerlendirmek için en yaygın kullanılan yöntem Landry ve Turnbull yara iyileşme indeksidir. Bu indeks, cerrahi sahadaki granülasyon dokusu, epitelyal kapanma, inflamasyon bulguları ve genel klinik görünüm gibi kriterleri değerlendirerek erken dönemde iyileşme sürecinin objektif ve karşılaştırılabilir şekilde ortaya konmasını sağlar.⁽¹⁵⁸⁾ Çeşitli çalışmalarda^(50,158) farklı biyolojik materyallerin veya farmakolojik ajanların yara iyileşmesi üzerine etkileri incelenirken, Landry ve Turnbull indeksinin bu farklılıkları başarıyla ortaya koyduğu rapor edilmiştir. Çalışmamızda, geniş kapsamlı kriterleri, kolay uygulanabilirliği, araştırmalar arası karşılaştırmaya uygunluğu ve güvenilirlik düzeyi^(50,155,158) nedeniyle Landry ve Turnbull yara iyileşme indeksi tercih edilmiştir.

Kemik iyileşmesinin radyografik değerlendirilmesinde CBCT altın standart yöntem olmakla birlikte, yüksek maliyeti ve hastanın maruz kaldığı radyasyon dozunun OPG’ye kıyasla daha fazla olması bu yöntemin klinik araştırmalarda rutin kullanımını kısıtlamaktadır.^(201,202) Bu nedenle literatürde, gömülü üçüncü molar diş çekimleri sonrası kemik iyileşmesini inceleyen birçok çalışmada olduğu gibi, daha düşük radyasyon dozu ve pratik uygulanabilirliği nedeniyle OPG tercih edilmektedir.^(203,204) Panoramik

radıyografiler üzerinde yapılan değerlendirmelerde dansite ölçümü ve fraktal analiz yöntemleri yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.⁽²⁰⁵⁾ Dansite ölçümü, ImageJ yazılımında seçilen belirli bölgelerde gri değerlerin hesaplanmasıyla kemik mineral yoğunluğunu yansıtmaktadır.⁽²⁰⁶⁾ Fraktal analiz ise aynı program üzerinden “fractal box-counting” yöntemi ile uygulanmakta ve kemik trabekülasyonunu sayısal olarak ortaya koymaktadır.⁽¹⁵⁹⁾ Çalışmamızda sert doku iyileşmesinin değerlendirilmesi için OPG’ler üzerinde dansite ölçümü ve fraktal analiz yapılmıştır. Böylece kemiğin hem mineral yoğunluğu hem de trabekülasyonu objektif bir şekilde incelenebilmiştir.

Çalışmamızda, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, LT4 tedavisi altındaki hipotiroidili hastalar sağlıklı bireylerle kıyaslandığında yumuşak ve sert doku iyileşmesinin kısmen daha yavaş gerçekleştiği ve postoperatif komplikasyonların daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular, klinik açıdan hipotiroidi tanısı olan bireylerde cerrahi planlama yapılırken bazı noktalara dikkat edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu hastalar medikal tiroksin hormon replasman tedavisi altında olsalar dahi, cerrahi öncesinde tiroid fonksiyonları tekrar değerlendirilmeli ve postoperatif dönemde yara iyileşmesi ile komplikasyonlar açısından yakın takip edilmelidir. Ayrıca, iyileşmenin kısmen yavaş seyredebileceği göz önünde bulundurularak hastaların bilgilendirilmesi ve takip protokollerinin buna göre düzenlenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Örneklem sayısının düşük olması ve takip süresinin sınırlı kalması sonuçların kapsamını ve yorumlanabilirliğini sınırlamaktadır. Ayrıca, CBCT gibi ileri görüntüleme yöntemlerinin kullanılmamış olması ve hücresel düzeyde değerlendirme yapılmamış olması, yara iyileşme süreçlerinin daha ayrıntılı biçimde ortaya konulmasını zorlaştırmıştır. Bunların dışında, hipotiroidili bireyler arasında tiroid hormon düzeylerine göre alt grupta yapılamamış olması ve bu hormonların doku düzeyindeki etkilerinin araştırılmamış olması da çalışmamızın kapsamını sınırlamaktadır. Tüm bu limitasyonlara rağmen, çalışmamızın önemli güçlü yönleri bulunmaktadır. Literatürde gömülü üçüncü molar diş cerrahisi sonrası hipotiroidi hastaları ile sağlıklı bireyleri doğrudan karşılaştıran başka bir çalışma bulunmamaktadır. Bu durum, araştırmamızın özgün değerini ortaya koymakta ve bildiğimiz kadarıyla çalışmamıza pilot çalışma niteliği kazandırmaktadır.

Çalışmamızda elde edilen bulguların gelecekte daha fazla sayıda hasta ile yapılacak ileri düzey çalışmalar için güçlü bir temel oluşturacağı düşünülmektedir. Bu alanda gerçekleştirilecek ileri çalışmalar hem klinik protokollerin geliştirilmesine hem de hasta yönetiminde daha net kılavuzların oluşturulmasına katkı sağlayacaktır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, gömülü mandibular üçüncü molar diş çekimi sonrası iyileşme sürecini hipotiroidi tanısı almış ve LT4 tedavisi ile biyokimyasal olarak ötiroid duruma gelmiş hastalar ile sistemik olarak sağlıklı bireyler arasında karşılaştırmalı olarak değerlendiren, literatürde ilk olma özelliği taşıyan klinik bir araştırmadır.

Çalışmamızda elde edilen verilere göre:

1. Postoperatif 3., 7. ve 14. günlerdeki ağrı (VAS) ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da hipotiroidi grubunda ağrı değerlerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir.
2. Ödem analizlerinde 3., 7. ve 14. günlerde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak hipotiroidi grubunda ödem değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek seyretmiştir.
3. Trismus değerlendirmesinde postoperatif dönemde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. İstatistiksel bir fark olmasa da hipotiroidi grubunda trismus değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.
4. Yara iyileşmesi, Landry Turnbull indeksi ile değerlendirilmiş ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak hipotiroidi grubunda skorlar kontrol grubuna göre daha düşük seyretmiştir.
5. Hayat kalitesi skorları incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamasına rağmen hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek skorlar kaydedilmiştir.
6. Radyografik değerlendirmelerde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.. İstatistiksel bir fark olmamasına karşın, dansite ve fraktal analiz değerlerindeki artışın hipotiroidi grubunda daha az olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızın sınırları içerisinde elde edilen bu bulgular, LT4 tedavisinin sistemik düzeyde iyileşmeyi büyük ölçüde sağladığını, ancak doku düzeyindeki etkilerinin tam

olarak açıklığa kavuşmadığını ve halen belirsizliğini koruduğunu düşündürmektedir. Cerrahi girişim öncesinde güncel TSH ve sT4 düzeyleri ile ötiroid durumun doğrulanması, ötiroid olmayan hastaların endokrinoloji konsültasyonu sonrası hormon düzeyleri regüle edilerek cerrahi girişimin planlanması ve postoperatif dönemde bu bireylerin daha dikkatli izlenmesi önemlidir. Gelecekte yapılacak, daha geniş hasta gruplarını kapsayan ve uzun süreli takipleri içeren ileri araştırmalar, hipotiroidi varlığında doku düzeyindeki iyileşme süreçlerinin daha net anlaşılmasına ve bu bireylerin cerrahi yönetiminde yol gösterici klinik rehberlerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.



KAYNAKLAR

1. de Santana-Santos T, de Souza-Santos JAS, Martins-Filho PRS, da Silva LCF, de Oliveira e Silva ED, Gomes ACA. Prediction of postoperative facial swelling, pain and trismus following third molar surgery based on preoperative variables. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet] 2012 [a.yer 2025 Ağu 6];18(1):e65. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3548647/>
2. Anyanechi CE, Saheeb BD. The efficacy of tincture of benzoin compound in the management of extraction sockets of mesio-angularly impacted mandibular third molars. *Oral Surg* 2013;6(3):137-41.
3. Su K, Li J, Wu X, Deng D, Gu H, Sun Y, vd. One-Step Synthesis of Hydrogel Adhesive with Acid-Responsive Tannin Release for Diabetic Oral Mucosa Defects Healing. *Adv Healthc Mater* 2024;13(9).
4. Burger B, Köhl CMC, Candreva T, Cardoso R da S, Silva JR, Castelucci BG, vd. Oral administration of EPA-rich oil impairs collagen reorganization due to elevated production of IL-10 during skin wound healing in mice. *Sci Rep* 2019;9(1):9119.
5. O'Sullivan JB, Hanson R, Chan F, Bouchier-Hayes DJ. Tight glycaemic control is a key factor in wound healing enhancement strategies in an experimental diabetes mellitus model. *Ir J Med Sci* 2011;180(1):229-36.
6. Firouzi A, Fadaei Fathabadi F, Norozian M, Amini A, Abdollahifar MA, Noruzian M. The Combined Effects of Levothyroxine and Low Level Laser Therapy on Wound Healing in Hypothyroidism Male Rat Model. *J Lasers Med Sci* 2017;9(1):7-10.
7. Wu X, Zhai F, Chang A, Wei J, Guo Y, Zhang J. Association between sensitivity to thyroid hormone indices and osteoporosis in euthyroid patients with type 2 diabetes mellitus. *Ther Adv Chronic Dis* 2023;14.
8. Kim HY, Mohan S. Role and Mechanisms of Actions of Thyroid Hormone on the Skeletal Development. *Bone Res* 2013;1(2):146-61.
9. Tsourdi E, Lademann F, Siggelkow H. Auswirkungen von Schilddrüsenfunktionsstörungen auf den Knochen. *Internist (Berl)* 2018;59(7):661-7.
10. Rosko AJ, Birkeland AC, Bellile E, Kovatch KJ, Miller AL, Jaffe CC, vd. Hypothyroidism and Wound Healing After Salvage Laryngectomy. *Ann Surg Oncol* 2018;25(5):1288-95.
11. Wan Mohamed WMI, Sayuti SC, Draman N. Hypothyroidism and its associated factors after radioactive iodine therapy among patients with hyperthyroidism in the Northeast Coast State of Malaysia. *J Taibah Univ Med Sci* 2018;13(5):432-7.
12. Zhou X, Cai Y, Zhao J. The hemostatic and comforting effects of oral adhesive bandages in tooth extraction: a randomized controlled clinical study. *Clin Oral Investig* 2024;28(5):244.
13. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. 14th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018.
14. Haberal E. Tiroid Bezi Embriyolojisi ve Gelişimsel Anomalileri. İçinde: *Tiroid Bezi Hastalıkları ve Cerrahisi*. Akademisyen Kitabevi; 2021. sayfa 7-12.

15. Kırmızıbekmez H, Güven A, Yıldız M, Cebeci AN, Dursun F. Developmental Defects of the Thyroid Gland: Relationship with Advanced Maternal Age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet] 2012;4(2):72-5. Available from: <https://jcrpe.org/articles/doi/Jcrpe.560>
16. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Muñoz M, Moreno E, De León EL. Comprehensive Review of Thyroid Embryology, Anatomy, Histology, and Physiology for Surgeons. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery* [Internet] 2018;07(04):160-88. Available from: <http://www.scirp.org/journal/doi.aspx?DOI=10.4236/ijohns.2018.74019>
17. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
18. Emirzeoğlu M, Sancak R. Tiroit bezi anatomisi. *J Exp Clin Med* [Internet] 2013;29(4S):273-5. Available from: <http://dergi.omu.edu.tr/index.php/JECM/article/view/2154>
19. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, et al. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 37th ed. London: Churchill Livingstone; 1992. p. 1459–63.
20. Branca JJ V, Lascialfari Bruschi A, Pilia AM, Carrino D, Guarnieri G, Gulisano M, vd. The Thyroid Gland: A Revision Study on Its Vascularization and Surgical Implications. *Medicina (Kaunas)* 2022;58(1):137.
21. Standring S, editor. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 42nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
22. Assi MH. Thyroid Gland Basics: A Comprehensive Review. *Mustansiriya Medical Journal* [Internet] 2023;22(2):172-81. Available from: https://journals.lww.com/10.4103/mj.mj_43_23
23. Understanding the Thyroid Gland - Dr.Brian Michael - Gettysburg Endocrinologist [Internet]. [a.yer 2025 Eyl 17]; Available from: <https://www.adamsendocrinology.com/the-thyroid-gland>
24. Mohebatı A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clinical Anatomy* [Internet] 2012;25(1):19-31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ca.21220>
25. Junqueira LC, Carneiro J. *Basic Histology*. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2010.
26. Young Barbara, O'Dowd Geraldine, Woodford Phillip. *Wheater's functional histology : a text and colour atlas*. Churchill Livingston/Elsevier; 2014.
27. Kim PS, Arvan P. Folding and assembly of newly synthesized thyroglobulin occurs in a pre-Golgi compartment. *Journal of Biological Chemistry* [Internet] 1991 [a.yer 2025 Tem 30];266(19):12412-8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925818989131?via%3Di%3Dhub>
28. Spitzweg C, Morris JC. The sodium iodide symporter: Its pathophysiological and therapeutic implications. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet] 2002 [a.yer 2025 Tem 30];57(5):559-74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12390328/>
29. Ruf J, Carayon P. Structural and functional aspects of thyroid peroxidase. *Arch Biochem Biophys* [Internet] 2006 [a.yer 2025 Tem 30];445(2):269-77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16098474/>

30. Grasberger H, Refetoff S. Identification of the Maturation Factor for Dual Oxidase: EVOLUTION OF AN EUKARYOTIC OPERON EQUIVALENT. *Journal of Biological Chemistry* [Internet] 2006 [a.yer 2025 Tem 30];281(27):18269-72. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925820575856?via%3Dihub>
31. Robbins J. Factors altering thyroid hormone metabolism. *Environ Health Perspect* [Internet] 1981 [a.yer 2025 Tem 30];38:65. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1568435/>
32. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, Cellular and Molecular Biology, and Physiological Roles of the Iodothyronine Selenodeiodinases. *Endocr Rev* [Internet] 2002 [a.yer 2025 Tem 30];23(1):38-89. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/edrv.23.1.0455>
33. McClain RM. The significance of hepatic microsomal enzyme induction and altered thyroid function in rats: Implications for thyroid gland neoplasia. *Toxicol Pathol* [Internet] 1989 [a.yer 2025 Tem 31];17(2):294-306. Available from: [/doi/pdf/10.1177/019262338901700206?download=true](https://doi.org/10.1177/019262338901700206?download=true)
34. Amin MF, Zubair MS, Ammar M. A short review on the role of thyroxine in fast wound healing and tissue regeneration. *Tissue Cell* [Internet] 2023 [a.yer 2025 Tem 31];82:102115. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040816623001039#bib11>
35. Paus R, Ramot Y, Kirsner RS, Tomic-Canic M. Topical L-thyroxine: The Cinderella among hormones waiting to dance on the floor of dermatological therapy? *Exp Dermatol* [Internet] 2020 [a.yer 2025 Ağu 29];29(9):910. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7722149/>
36. Dhivya S, Padma VV, Santhini E. Wound dressings - A review. *BioMedicine (Netherlands)* [Internet] 2015 [a.yer 2025 Tem 31];5(4):24-8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.7603/s40681-015-0022-9>
37. Sağlam F, Çakır B. Birinci Basamakta Tiroid Hastalıklarına Klinik Yaklaşım. *Ankara Medical Journal* [Internet] 2012 [a.yer 2025 Tem 30];12(3):136-9. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/amj/issue/1743/21460>
38. Laurberg P, Andersen S, Pedersen IB, Carlé A. Hypothyroidism in the elderly: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging* [Internet] 2005 [a.yer 2025 Tem 29];22(1):23-38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15663347/>
39. Salvatore D, Cohen R, Koop P, Larsen P. Thyroid Pathophysiology and Diagnostic Evaluation . İçinde: *Williams Textbook of Endocrinology*. 2019. sayfa 332-63.
40. Duncan Bassett JH, Williams GR. Role of Thyroid Hormones in Skeletal Development and Bone Maintenance. *Endocr Rev* [Internet] 2016 [a.yer 2025 Tem 31];37(2):135. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4823381/>
41. Williams GR. Thyroid Hormone Actions in Cartilage and Bone. *Eur Thyroid J* [Internet] 2012 [a.yer 2025 Tem 31];2(1):3. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3821494/>
42. O'Shea PJ, Harvey CB, Suzuki H, Kaneshige M, Kaneshige K, Cheng SY, vd. A thyrotoxic skeletal phenotype of advanced bone formation in mice with resistance

- to thyroid hormone. *Molecular Endocrinology* [Internet] 2003 [a.yer 2025 Tem 31];17(7):1410-24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12677005/>
43. Grozovsky R, Ribich S, Rosene ML, Mulcahey MA, Huang SA, Patti ME, vd. Type 2 Deiodinase Expression Is Induced by Peroxisomal Proliferator-Activated Receptor- γ Agonists in Skeletal Myocytes. *Endocrinology* [Internet] 2008 [a.yer 2025 Tem 31];150(4):1976. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2659265/>
 44. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *The Lancet* 2016;388(10047):906-18.
 45. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, vd. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14(5):301-16.
 46. L'Heureux A, Wieland DR, Weng CH, Chen YH, Lin CH, Lin TH, vd. Association Between Thyroid Disorders and Colorectal Cancer Risk in Adult Patients in Taiwan. *JAMA Netw Open* 2019;2(5):e193755.
 47. Ahn HY, Cho SW, Lee MY, Park YJ, Koo BS, Chang HS, vd. Prevalence, Treatment Status, and Comorbidities of Hyperthyroidism in Korea from 2003 to 2018: A Nationwide Population Study. *Endocrinology and Metabolism* 2023;38(4):436-44.
 48. LIN H -C., YANG L -Y., KANG J -H. Increased risk of pulmonary embolism among patients with hyperthyroidism: a 5-year follow-up study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2010;8(10):2176-81.
 49. Sheu JJ, Kang JH, Lin HC, Lin HC. Hyperthyroidism and Risk of Ischemic Stroke in Young Adults. *Stroke* 2010;41(5):961-6.
 50. Wang X, Xin F, Zhou S. A systematic review and meta-analysis of effect of leucocyte- and platelet-rich fibrin on dental extraction. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2024;e775-81.
 51. Gogola-Mruk J, Sirek A, Kumor I, Wojtaszek G, Roszak K, Kulig K, vd. Relationship Between Thyroid Dysfunction and Ovarian Cancer. *Biomolecules* 2025;15(6):870.
 52. Brent GA, Weetman AP. Hypothyroidism and Thyroiditis, *Williams Textbook of Endocrinology*. 2019.
 53. Jameson J.W. Tiroid Bezi Hastalıkları. A Braunwald E, Kasper DL (eds). *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*, 15. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri & Mcgraw-Hill Companies İstanbul. 2004.
 54. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Çalışma Grubu, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2019.
 55. Baretić M. [100 years of Hashimoto thyroiditis, still an intriguing disease]. *Acta Med Croatica* 2011;65(5):453-7.
 56. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, vd. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet] 2016 [a.yer 2025 Tem 29];101(11):3888-921. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2016-2118>
 57. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla GK, Ghigo E. Hypopituitarism. *The Lancet* [Internet] 2007 [a.yer 2025 Tem 29];369(9571):1461-

70. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673607606734?via%3Dihub>
58. Hartoft-Nielsen ML, Lange M, Rasmussen ÅK, Scherer S, Zimmermann-Belsing T, Feldt-Rasmussen U. Thyrotropin-Releasing Hormone Stimulation Test in Patients with Pituitary Pathology. *Horm Res* [Internet] 2004 [a.yer 2025 Tem 30];61(2):53-7. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000075239>
59. Rastogi M V., LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* [Internet] 2010 [a.yer 2025 Tem 30];5(1):1-22. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-5-17>
60. Wassner AJ. Congenital Hypothyroidism. *Clin Perinatol* . 2018.
61. Jonklaas J, Razvi S. Reference intervals in the diagnosis of thyroid dysfunction: treating patients not numbers. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet] 2019 [a.yer 2025 Eyl 26];7(6):473-83. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213858718303711?utm_source=chatgpt.com
62. Lewandowski K. Reference ranges for TSH and thyroid hormones. *Thyroid Res* [Internet] 2015 [a.yer 2025 Eyl 26];8(Suppl 1):A17. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4480274/>
63. Gosi SKY, Kaur J, Garla V V. Subclinical Hypothyroidism. 2025.
64. Koloğlu S, Erdoğan G. Tiroid Genel Görüş ve Bilgiler. İçinde: Erdoğan G, Koloğlu S, editörler. *Endokrinoloji Temel ve Klinik*. İstanbul: Nobel kitabevi; 2005. sayfa 155-72.
65. Sağlam F, Çakır B. Birinci Basamakta Tiroid Hastalıklarına Klinik Yaklaşım. *Ankara Medical Journal* [Internet] 2012 [a.yer 2025 Tem 30];12(3):136-9. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/amj/issue/1743/21460>
66. Goldman L, Ausiello D. *Cecil Medicine*. 23. bs Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2011.
67. Hüffmeier U, Tietze HU, Rauch A. Severe skeletal dysplasia caused by undiagnosed hypothyroidism. *Eur J Med Genet* [Internet] 2007 [a.yer 2025 Tem 31];50(3):209-15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17433800/>
68. Williams GR. Thyroid Hormone Actions in Cartilage and Bone. *Eur Thyroid J* [Internet] 2012 [a.yer 2025 Ağu 29];2(1):3. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3821494/>
69. Grüters A, Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* [Internet] 2012 [a.yer 2025 Ağu 29];8(2):104-13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22009163/>
70. Guidelines M, Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, vd. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. 2011;
71. Grunfeld R, Kunselman A, Bustillo J, Juliano PJ. Wound complications in thyroxine-supplemented patients following foot and ankle surgery. *Foot Ankle Int* [Internet] 2011 [a.yer 2025 Ağu 29];32(1):38-46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21288433/>

72. Natori J, Shimizu K, Nagahama M, Tanaka S. The influence of hypothyroidism on wound healing. An experimental study. *Nihon Ika Daigaku Zasshi* 1999;66(3):176-80.
73. Rousset B, Dupuy C, Miot F, Dumont J. Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis And Secretion. *Endotext* [Internet] 2015 [a.yer 2025 Tem 30];Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285550/>
74. Anyetee-Anum CS, Roggero VR, Allison LA. Thyroid hormone receptor localization in target tissues. *J Endocrinol* [Internet] 2018 [a.yer 2025 Tem 30];237(1):R19. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5843491/>
75. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement Dose, Metabolism, and Bioavailability of Levothyroxine in the Treatment of Hypothyroidism. *New England Journal of Medicine* [Internet] 1987 [a.yer 2025 Tem 30];316(13):764-70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3821822/>
76. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* [Internet] 1984 [a.yer 2025 Tem 30];101(1):18-24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6428290/>
77. Ono Y, Ono S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Tanaka Y. Clinical characteristics and outcomes of myxedema coma: Analysis of a national inpatient database in Japan. *J Epidemiol* [Internet] 2017 [a.yer 2025 Tem 30];27(3):117-22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28142035/>
78. Khandelwal D, Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism: Who to treat and how. *Drugs* [Internet] 2012 [a.yer 2025 Tem 30];72(1):17-33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22191793/>
79. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet*; 2004.
80. Choi YH, Choi WY, Kang HC, Koh Y Il, Bae EH, Kim SW. Drug rash induced by levothyroxine tablets. *Thyroid* [Internet] 2012 [a.yer 2025 Tem 30];22(10):1090. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22962862/>
81. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, vd. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid* [Internet] 2014 [a.yer 2025 Tem 30];24(12):1670. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4267409/>
82. Gong IY, Atzema CL, Lega IC, Austin PC, Na Y, Rochon PA, vd. Levothyroxine dose and risk of atrial fibrillation: A nested case-control study. *Am Heart J* [Internet] 2021 [a.yer 2025 Tem 30];232:47-56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33022231/>
83. Türker M, Yücetaş Ş. Ağız Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi. 2. bs Ankara: Atlas Kitapçılık; 1999.
84. Shepherd JP, Brickley M. Surgical removal of third molars. *British Medical Journal Publishing Group*; 1994. p. 620-1.
85. Eshghpour M, Nezadi A, Moradi A, Mahvelati Shamsabadi R, Rezaei NM, Nejat A. Pattern of mandibular third molar impaction: A cross-sectional study in

- northeast of Iran. Niger J Clin Pract [Internet] 2014 [a.yer 2025 Tem 31];17(6):673-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25385900/>
86. Volkan Kaplan Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi D, Hekimliği Fakültesi D, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı A, Gonca Duygu Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi D, Üyesi Hande Erener Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Ö, Anabilim Dalı O. 7tepeklilik Tekirdağ Bölgesindeki Bireylerde Dişlerin Gömülü Kalma Sıklığının Belirlenmesi Determination of the Frequency of Impacted Teeth in Individuals in Tekirdag Region.
87. Borle RMukund. Textbook of oral and maxillofacial surgery . Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.; 2014.
88. Winter GB. Principles of exodontia as applied to the impacted mandibular third molar : a complete treatise on the operative technic with clinical diagnoses and radiographic interpretations. St. Louis, Mo: American medical Book Company; 1926.
89. Pell GJ, Gregory GT. Report on a ten-year study of a tooth division technique for the removal of impacted teeth. Am J Orthod Oral Surg [Internet] 1942 [a.yer 2025 Ağu 29];28(11):B660-6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0096634742900218>
90. Archer WH. Oral and Maxillofacial Surgery [Internet]. Saunders; 1975. Available from: <https://books.google.com.tr/books?id=u8kbxwEACAAJ>
91. Kruger GO. Textbook of Oral Surgery [Internet]. Mosby; 1974. Available from: <https://books.google.com.tr/books?id=yqZsAAAAMAAJ>
92. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. White paper on third molar data. Rosemont (IL): AAOMS; 2016.
93. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Parameters of Care: AAOMS Clinical Practice Guidelines for Oral and Maxillofacial Surgery (AAOMS ParCare) 2017. Rosemont (IL): AAOMS; 2017.
94. Miloro M, Ghali GE, Larsen PE, Waite P. Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery, Fourth Edition. Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery, Fourth Edition 2022;1-2328.
95. Moss KL, Serlo AD, Offenbacher S, Beck JD, White RP. Third Molars and the Efficacy of Mechanical Debridement in Reducing Pathogen Levels in Pregnant Subjects: A Pilot Study. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery [Internet] 2008 [a.yer 2025 Ağu 5];66(8):1565-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18634941/>
96. Blakey GH, Hull DJ, Haug RH, Offenbacher S, Phillips C, White RP. Changes in Third Molar and Nonthird Molar Periodontal Pathology Over Time. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery [Internet] 2007 [a.yer 2025 Ağu 5];65(8):1577-83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17656286/>
97. Moloney J, Stassen LFA. Pericoronitis: treatment and a clinical dilemma. J Ir Dent Assoc 2009;55(4):190-2.
98. Nordenram A, Hultin M, Kjellman O, Ramström G. Indications for surgical removal of the mandibular third molar. Study of 2,630 cases. Swed Dent J 1987;11(1-2):23-9.

99. Lysell L, Rohlin M. A study of indications used for removal of the mandibular third molar. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet] 1988 [a.yer 2025 Ağu 5];17(3):161-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3135340/>
100. Kahl B, Gerlach KL, Hilgers RD. A long-term, follow-up, radiographic evaluation of asymptomatic impacted third molars in orthodontically treated patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet] 1994 [a.yer 2025 Ağu 5];23(5):279-85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7890969/>
101. Nitzan D, Keren T, Marmary Y. Does an impacted tooth cause root resorption of the adjacent one? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* [Internet] 1981 [a.yer 2025 Ağu 5];51(3):221-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6938880/>
102. Varghese G. Management of Impacted Third Molars. *Oral and Maxillofacial Surgery for the Clinician* [Internet] 2021 [a.yer 2025 Ağu 29];299-328. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-15-1346-6_14
103. Hupp JR., Tucker MR., Ellis Edward. *Contemporary oral and maxillofacial surgery*. Elsevier; 2019.
104. Scully C, Ettinger RL. The influence of systemic diseases on oral health care in older adults. *Journal of the American Dental Association* [Internet] 2007 [a.yer 2025 Eyl 14];138(9 SUPPL.):S7-14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17761840/>
105. Leung YY, Cheung LK. Safety of coronectomy versus excision of wisdom teeth: A randomized controlled trial. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology* [Internet] 2009 [a.yer 2025 Ağu 5];108(6):821-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19782621/>
106. Sands T, Pynn BR, Nenniger S. Third molar surgery: current concepts and controversies. Part 1. *Oral Health* 1993;83(5):11-4, 17.
107. Russell Vickers E, Cousins MJ, Woodhouse A. Pain description and severity of chronic orofacial pain conditions. *Aust Dent J* 1998;43(6):403-9.
108. Belfer I. Nature and Nurture of Human Pain. *Scientifica (Cairo)* [Internet] 2013 [a.yer 2025 Ağu 6];2013:415279. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3820306/>
109. Bergius M, Kiliaridis S, Berggren U. Pain in orthodontics. A review and discussion of the literature. *J Orofac Orthop* [Internet] 2000 [a.yer 2025 Ağu 6];61(2):125-37. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01300354>
110. Güzeldemir M. Ağrı değerlendirme yöntemleri. *Sendrom*. 1995;7(6):11-21.
111. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Breivik Hals EK, vd. Assessment of pain. *Br J Anaesth* [Internet] 2008 [a.yer 2025 Ağu 6];101(1):17-24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18487245/>
112. Özveri Koyuncu B, Zeytinoğlu M, Çetingül E. Comparison of 2 different flap techniques in the surgical removal of bilateral impacted mandibular third molars. *Turk J Med Sci* [Internet] 2013 [a.yer 2025 Ağu 6];43(6):891-8. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/270121815_Comparison_of_2_different_flap_techniques_in_the_surgical_removal_of_bilateral_impacted_mandibular_th](https://www.researchgate.net/publication/270121815_Comparison_of_2_different_flap_techniques_in_the_surgical_removal_of_bilateral_impacted_mandibular_third_molars)
[ird_molars](https://www.researchgate.net/publication/270121815_Comparison_of_2_different_flap_techniques_in_the_surgical_removal_of_bilateral_impacted_mandibular_th)
113. Isik K, Unsal A, Kalayci A, Durmus E. Comparison of three pain scales after impacted third molar surgery. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral*

- Radiology and Endodontology [Internet] 2011 [a.yer 2025 Ağu 6];112(6):715-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21441046/>
114. Fragiskos FD. Surgical Extraction of Impacted Teeth. Oral Surg [Internet] 2007 [a.yer 2025 Ağu 6];121-79. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-49975-6_7
 115. Scallan J, Huxley VH, Korthuis RJ. Fluid Movement Across the Endothelial Barrier. 2010 [a.yer 2025 Ağu 6]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53443/>
 116. Bröchner AC, Toft P. Pathophysiology of the systemic inflammatory response after major accidental trauma. Scand J Trauma Resusc Emerg Med [Internet] 2009 [a.yer 2025 Ağu 6];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19754938/>
 117. Yuasa H, Sugiura M. Clinical postoperative findings after removal of impacted mandibular third molars: Prediction of postoperative facial swelling and pain based on preoperative variables. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery [Internet] 2004 [a.yer 2025 Ağu 6];42(3):209-14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15121265/>
 118. Eroglu CN, Durmus E, Kiresi D. Effect of low-dose dexketoprofen trometamol and paracetamol on postoperative complications after impacted third molar surgery on healthy volunteers: A pilot study. Med Oral Patol Oral Cir Bucal [Internet] 2014 [a.yer 2025 Ağu 6];19(6):e622-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25129247/>
 119. Uçok C. Stereophotogrammetric assessment of the effect of tenoxicam on facial swelling subsequent to third molar surgery. Int J Oral Maxillofac Surg [Internet] 1997 [a.yer 2025 Ağu 6];26(5):380-2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9327292/>
 120. Troullos ES, Hargreaves KM, Butler DP, Dionne RA. Comparison of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen and flurbiprofen, with methylprednisolone and placebo for acute pain, swelling, and trismus. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery [Internet] 1990 [a.yer 2025 Ağu 6];48(9):945-52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2395047/>
 121. Neupert EA, Lee JW, Philput CB, Gordon JR. Evaluation of dexamethasone for reduction of postsurgical sequelae of third molar removal. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery [Internet] 1992 [a.yer 2025 Ağu 6];50(11):1177-82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1403273/>
 122. Akinbade AO, Ndukwe K, Owotade F. Comparative analgesic efficacy and tolerability of celecoxib and tramadol on postoperative pain after mandibular third molar extraction: A double blind randomized controlled trial. Niger J Clin Pract 2019;22(6):796-800.
 123. Amarillas-Escobar ED, Toranzo-Fernández JM, Martínez-Rider R, Noyola-Frías MA, Hidalgo-Hurtado JA, Serna VMF, vd. Use of therapeutic laser after surgical removal of impacted lower third molars. J Oral Maxillofac Surg [Internet] 2010 [a.yer 2025 Ağu 6];68(2):319-24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20116702>
 124. Araújo MG, Silva CO, Misawa M, Sukekava F. Alveolar socket healing: What can we learn? Periodontol 2000 [Internet] 2015 [a.yer 2025 Ağu 7];68(1):122-34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25867983/>

125. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* [Internet] 2003 [a.yer 2025 Ağu 7];83(3):835-70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12843410/>
126. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* [Internet] 2006 [a.yer 2025 Ağu 7];117(7 SUPPL.). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16799372/>
127. Pool JG. Normal hemostatic mechanisms: a review. *Am J Med Technol* 1977;43(8):776-80.
128. Lawrence WT. Physiology of the acute wound. *Clin Plast Surg* 1998;25(3):321-40.
129. Strecker-McGraw MK, Jones TR, Baer DG. Soft Tissue Wounds and Principles of Healing. *Emerg Med Clin North Am* [Internet] 2007 [a.yer 2025 Ağu 7];25(1):1-22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17400070/>
130. Skover GR. Cellular and biochemical dynamics of wound repair. Wound environment in collagen regeneration. *Clin Podiatr Med Surg* 1991;8(4):723-56.
131. Shaw TJ, Martin P. Wound repair at a glance. *J Cell Sci* [Internet] 2009 [a.yer 2025 Ağu 7];122(18):3209-13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19726630/>
132. Medrado A, Costa T, Prado T, Reis S, Andrade Z. Phenotype characterization of pericytes during tissue repair following low-level laser therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* [Internet] 2010 [a.yer 2025 Ağu 7];26(4):192-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20626821/>
133. Buckley CD. Why does chronic inflammation persist: An unexpected role for fibroblasts. *Immunol Lett* [Internet] 2011 [a.yer 2025 Ağu 7];138(1):12-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21333681/>
134. Gonzalez ACDO, Andrade ZDA, Costa TF, Medrado ARAP. Wound healing - A literature review. *An Bras Dermatol* [Internet] 2016 [a.yer 2025 Ağu 7];91(5):614-20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27828635/>
135. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: Molecular and cellular mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology* [Internet] 2007 [a.yer 2025 Ağu 7];127(3):514-25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17299434/>
136. Tidball JG. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet] 2005 [a.yer 2025 Ağu 7];288(2 57-2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15637171/>
137. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol* [Internet] 2007 [a.yer 2025 Ağu 7];25(1):9-18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17276196/>
138. Rosen BP. Biochemistry of arsenic detoxification. *FEBS Lett* [Internet] 2002 [a.yer 2025 Ağu 7];529(1):86-92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12354618/>
139. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med* [Internet] 2003 [a.yer 2025 Ağu 7];9(6):653-60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12778163/>
140. Gonçalves RV, Sousa NTA de, Silva PH, Barbosa FS, Neves CA. Influência do laser arseneto de gálio-alumínio em feridas cutâneas de ratos. *Fisioterapia em*

- Movimento [Internet] 2010 [a.yer 2025 Ağu 7];23(3):381-8. Available from: <https://www.scielo.br/j/fm/a/cxBT5KRX3R8KB9X5NcyQ9ys/>
141. Joerring S, Krogsgaard M, Wilbek H, Jensen LT. Collagen turnover after tibial fractures. Arch Orthop Trauma Surg [Internet] 1994 [a.yer 2025 Ağu 7];113(6):334-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7833212/>
 142. Kream BE, Petersen DN, Raisz LG. Cortisol enhances the anabolic effects of insulin-like growth factor I on collagen synthesis and procollagen messenger ribonucleic acid Levels in cultured 21-day fetal rat calvariae. Endocrinology [Internet] 1990 [a.yer 2025 Ağu 7];126(3):1576-83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2307119/>
 143. Sikavitsas VI, Temenoff JS, Mikos AG. Biomaterials and bone mechanotransduction. Biomaterials [Internet] 2001 [a.yer 2025 Ağu 7];22(19):2581-93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11519777/>
 144. Webb JCJ, Tricker J. A review of fracture healing. Curr Orthop [Internet] 2000 [a.yer 2025 Ağu 7];14(6):457-63. Available from: https://www.researchgate.net/publication/246836569_Bone_biology-A_review_of_fracture_healing
 145. Sailer HF, GF P. Ağız Cerrahisi. İçinde: Diş Hekimliği Renkli Atlası. Ankara: Palme Yayıncılık; 2004. sayfa 141.
 146. Delilbasi C, Demiralp S, Turan B. Effects of selenium on the structure of the mandible in experimental diabetics. J Oral Sci [Internet] 2002 [a.yer 2025 Ağu 7];44(2):85-90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12227500/>
 147. Amler MH. The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology [Internet] 1969 [a.yer 2025 Ağu 29];27(3):309-18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5251474/>
 148. Rodriguez AB, Alhachache S, Velasquez D, Chan HL. A systematic review of oral wound healing indices. PLoS One [Internet] 2024 [a.yer 2025 Ağu 8];19(2):e0290050. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10852230/>
 149. Al-Khateeb TH, Alnahr A. Pain Experience After Simple Tooth Extraction. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery [Internet] 2008 [a.yer 2025 Ağu 8];66(5):911-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423280/>
 150. von Arx T, Janner SFM, Hänni S, Bornstein MM. Radiographic Assessment of Bone Healing Using Cone-beam Computed Tomographic Scans 1 and 5 Years after Apical Surgery. J Endod [Internet] 2019 [a.yer 2025 Ağu 8];45(11):1307-13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31543274/>
 151. Slade GD. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. Community Dent Oral Epidemiol [Internet] 1997 [a.yer 2025 Ağu 8];25(4):284-90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9332805/>
 152. Montero-Martín J, Bravo-Pérez M, Albaladejo-Martínez A, Antonio Hernández-Martín L, María Rosel-Gallardo E, Montero Martín J. E44-50. Validation the Oral Health Impact Profile (OHIP-14sp) for adults in Spain. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009 [a.yer 2025 Ağu 8];14(1):44-50. Available from: <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v14i1/medoralv14i1p44.pdf>
 153. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. Behav Res

- Methods [Internet] 2007 [a.yer 2025 Eyl 24];39(2):175-91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17695343/>
154. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. Rev. ed. New York: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
 155. Yuzbasioglu A, Eroglu CN. Evaluating the effectiveness of advanced platelet-rich fibrin, photobiomodulation, pentoxifylline, and Alveogyl in the treatment of alveolar osteitis: a randomized controlled clinical trial. BMC Oral Health [Internet] 2024 [a.yer 2025 Eyl 25];24(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39725929/>
 156. Braimah RO, Ndukwe KC, Owotade FJ, Aregbesola SB. Oral health related quality of life (OHRQoL) following third molar surgery in Sub-Saharan Africans: an observational study. Pan African Medical Journal 2016;25.
 157. Sreesha S, Ummar M, Sooraj S, Aslam S, Roshni A, Jabir K. Postoperative pain, edema and trismus following third molar surgery – A comparative study between submucosal and intravenous dexamethasone. J Family Med Prim Care [Internet] 2020 [a.yer 2025 Eyl 2];9(5):2454. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7380777/>
 158. Landry RG. Effectiveness of benzydamine HC1 in the treatment of periodontal post-surgical patients. 1985;
 159. White SC, Rudolph DJ. Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod [Internet] 1999 [a.yer 2025 Eyl 2];88(5):628-35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10556761/>
 160. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. J Chiropr Med 2016;15(2):155-63.
 161. Blondeau F. Extraction of Impacted Mandibular Third Molars: Postoperative Complications and Their Risk Factors. [a.yer 2025 Eyl 2];Available from: www.cda-adc.ca/jcda/vol-73/issue-4/325.html
 162. Coulthard P, Bailey E, Esposito M, Furness S, Renton TF, Worthington H V. Surgical techniques for the removal of mandibular wisdom teeth. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet] 2014 [a.yer 2025 Eyl 2];29(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25069437/>
 163. Bouloux GF, Steed MB, Perciaccante VJ. Complications of Third Molar Surgery. Oral Maxillofac Surg Clin North Am [Internet] 2007 [a.yer 2025 Eyl 2];19(1):117-28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18088870/>
 164. Gaballah K, Eldohaji T, Tannir M El, Shaban R, Habib R, Ali K. Pain control following impacted mandibular third molar surgery: a comparison of the effectiveness of two different protocols. Sci Rep [Internet] 2025 [a.yer 2025 Eyl 2];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40181005/>
 165. Jerjes W, Upile T, Nhembe F, Gudka D, Shah P, Abbas S, vd. Experience in third molar surgery: An update. Br Dent J [Internet] 2010 [a.yer 2025 Eyl 2];209(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20596067/>
 166. Susarla SM, Dodson TB. Risk factors for third molar extraction difficulty. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery [Internet] 2004 [a.yer 2025 Eyl 2];62(11):1363-71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15510357/>

167. Fahrezi C, Murti B, Tamtomo D. Meta Analysis: Correlation between Diabetes Mellitus and Surgical Wound Infection. *Indonesian Journal of Medicine* 2022;7(2):122-30.
168. Haffner-Luntzer M, Kemmler J, Heidler V, Prystaz K, Schinke T, Amling M, vd. Inhibition of Midkine Augments Osteoporotic Fracture Healing. *PLoS One* 2016;11(7):e0159278.
169. Rapp AE, Bindl R, Recknagel S, Erbacher A, Müller I, Schrezenmeier H, vd. Fracture Healing Is Delayed in Immunodeficient NOD/scid-IL2R γ null Mice. *PLoS One* 2016;11(2):e0147465.
170. Mancini A, Di Segni C, Raimondo S, Olivieri G, Silvestrini A, Meucci E, vd. Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation. *Mediators Inflamm* [Internet] 2016 [a.yer 2025 Eyl 16];2016. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27051079/>
171. Li X, Wang Y, Guan Q, Zhao J, Gao L. The lipid-lowering effect of levothyroxine in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;87(1):1-9.
172. Wang G, Liu J, Yang N, Hu Y, Zhang H, Miao L, vd. Levothyroxine treatment restored the decreased circulating fibroblast growth factor 21 levels in patients with hypothyroidism. *Eur J Intern Med* [Internet] 2016 [a.yer 2025 Eyl 15];31:94-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27085392/>
173. Wang Z, Zhao F, Xu C, Zhang Q, Ren H, Huang X, vd. Metabolic reprogramming in skin wound healing. *Burns Trauma* 2024;12.
174. Recalcati S, Gammella E, Buratti P, Doni A, Anselmo A, Locati M, vd. Macrophage ferroportin is essential for stromal cell proliferation in wound healing. *Haematologica* 2019;104(1):47-58.
175. Choudhary V, Choudhary M, Bollag WB. Exploring Skin Wound Healing Models and the Impact of Natural Lipids on the Healing Process. *Int J Mol Sci* 2024;25(7):3790.
176. Bohannon IA, Carroll WR, Magnuson JS, Rosenthal EL. Closure of post-laryngectomy pharyngocutaneous fistulae. *Head Neck Oncol* [Internet] 2011 [a.yer 2025 Eyl 15];3(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21615952/>
177. Waris TS, Shah STA, Mehmood A, Iqbal Z, Zehra M, Chaudhry AA, vd. Design and development of thyroxine/heparin releasing affordable cotton dressings to treat chronic wounds. *J Tissue Eng Regen Med* 2022;16(5):460-71.
178. Hao D, Tian L, He H, Zhu C, Guo L, Zhang K, vd. Efficacy and safety of postoperative levothyroxine sodium tablets for improving serum thyroid hormone levels and tumor marker levels in patients with thyroid tumors. *Eur J Transl Myol* 2023;33(3).
179. Massolt ET, Chaker L, Visser TJ, M Gillis AJ, J Dorssers LC, Beukhof CM, vd. Serum microRNA profiles in athyroid patients on and off levothyroxine therapy. 2018 [a.yer 2025 Eyl 15];Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194259>
180. Kim HY, Mohan S. Role and Mechanisms of Actions of Thyroid Hormone on the Skeletal Development. *Bone Res* 2013;1(2):146-61.
181. Polovina S, Popovic V, Duntas L, Milic N, Micic D. Frax score calculations in postmenopausal women with subclinical hypothyroidism. *Hormones (Athens)*

- [Internet] 2013 [a.yer 2025 Eyl 15];12(3):439-48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24121385/>
182. Polovina S, Tucic-Nemet K, Pletikotic I, Obradovic A. The influence of thyroxin replacement therapy on bone mineral density in hypothyroid subjects. *Endocrine Abstracts*. 2009;20:P58. Presented at: 11th European Congress of Endocrinology; 2009 Apr 25-29; Istanbul, Turkey. 2009;
 183. Sefati N, Abbaszadeh HA, Fathabady FF, Abdollahifar MA, Amini A, Noori-Zadeh A, vd. Therapeutic Effects of Laser on Partial Osteotomy in the Rat Model of Hypothyroidism. *J Lasers Med Sci* [Internet] 2018 [a.yer 2025 Eyl 15];9(2):121-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30026897/>
 184. Sefati N, Abbaszadeh HA, Fathabady FF, Abdollahifar MA, Khoramgah MS, Darabi S, vd. The Combined Effects of Mesenchymal Stem Cell Conditioned Media and Low-Level Laser on Stereological and Biomechanical Parameter in Hypothyroidism Rat Model. *Journal of Lasers in Medical Sciences J Lasers Med Sci* [Internet] 2018 [a.yer 2025 Eyl 15];9(4):243-8. Available from: <http://journals.sbm.ac.ir/jlms>
 185. Tsourdi E, Rijntjes E, Köhrle J, Hofbauer LC, Rauner M. Hyperthyroidism and Hypothyroidism in Male Mice and Their Effects on Bone Mass, Bone Turnover, and the Wnt Inhibitors Sclerostin and Dickkopf-1. *Endocrinology* [Internet] 2015 [a.yer 2025 Eyl 16];156(10):3517-27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26218891/>
 186. Hamza sara A, El Kazzaz NT, Shehab WI. Preventive Efficiency of Curcumin on Alveolar Bone of Hypothyroidism Rat Models with Induced Periodontitis (Histological, Ultrastructure and Micro-Elemental Study). *Alexandria Dental Journal* 2024;0(0):0-0.
 187. Feller M, Snel M, Moutzouri E, Bauer DC, de Montmollin M, Aujesky D, vd. Association of Thyroid Hormone Therapy With Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients With Subclinical Hypothyroidism. *JAMA* 2018;320(13):1349.
 188. Wildisen L, Feller M, Del Giovane C, Moutzouri E, Du Puy RS, Mooijaart SP, vd. Effect of Levothyroxine Therapy on the Development of Depressive Symptoms in Older Adults With Subclinical Hypothyroidism. *JAMA Netw Open* 2021;4(2):e2036645.
 189. Hegedüs L, Bianco AC, Jonklaas J, Pearce SH, Weetman AP, Perros P. Primary hypothyroidism and quality of life. [a.yer 2025 Eyl 15];Available from: www.nature.com/nrendo
 190. Peterson SJ, Cappola AR, Castro MR, Dayan CM, Farwell AP, Hennessey J V, vd. ORIGINAL STUDIES THYROID FUNCTION AND DYSFUNCTION An Online Survey of Hypothyroid Patients Demonstrates Prominent Dissatisfaction.
 191. Baqain ZH, Al-Shafii A, Hamdan AA, Sawair FA. Flap design and mandibular third molar surgery: A split mouth randomized clinical study. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet] 2012 [a.yer 2025 Eyl 2];41(8):1020-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22424708/>
 192. Ihan Hren N, Miljavec M. Spontaneous bone healing of the large bone defects in the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet] 2008 [a.yer 2025 Eyl 2];37(12):1111-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18760900/>

193. Moazzam Hussain Siddique, Hamza Jawed, Anwar Ali, Daud Sultan Mandokhail, Syeda Noureen Iqbal, Wajid Hasan Zaidi, vd. COMPARISON OF PAIN CONTROL EFFECT OF TAPENTADOL AND NAPROXENSODIUM AFTER THIRD MOLAR EXTRACTIONS – A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND SPLIT-MOUTH STUDY. *Journal of Medical & Health Sciences Review* 2025;2(2).
194. Surin W, Chatiketu P, Hutachok N, Srichairatanakool S, Chatupos V. Pain intensity and salivary α -amylase activity in patients following mandibular third molar surgery. *Clin Exp Dent Res* 2022;8(5):1082-91.
195. Üstün Y, Erdoğan Ö, Esen E, Karsli ED. Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* [Internet] 2003 [a.yer 2025 Eyl 2];96(5):535-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14600686/>
196. Blasi A, Cuozzo A, Marcacci R, Isola G, Iorio-Siciliano V, Ramaglia L. Post-Operative Complications and Risk Predictors Related to the Avulsion of Lower Impacted Third Molars. *Medicina* 2023, Vol 59, Page 534 [Internet] 2023 [a.yer 2025 Eyl 2];59(3):534. Available from: <https://www.mdpi.com/1648-9144/59/3/534/htm>
197. Mariano RC, Villela GA, de Menezes PHM, Saraiva MCP, Antoniali C. Does Etoricoxib or Dexamethasone Control Inflammatory Pain, Edema, and Trismus After Impacted Third Molar Surgery? a Double-Blind, Split-Mouth Randomized Clinical Trial. 2023;
198. Abhinav R P, kumar M.P. Santhosh. Systemic Enzymes and their Role in the Reduction of Post-Operative Edema After Surgical Removal of Lower Third Molars: A Randomized Controlled Double-Blind Study. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology* [Internet] 2023 [a.yer 2025 Eyl 2];30(6):200-6. Available from: <https://jptcp.com/index.php/jptcp/article/view/1534>
199. Giri KY, Joshi A, Rastogi S, Dandriyal R, Indra B Prasad N, Singh HP, vd. Efficacy of intravenous dexamethasone administered preoperatively and postoperatively on pain, swelling, and trismus following third molar surgery. A comparative study. *Oral Surg* 2019;12(2):110-7.
200. Radwan D, Mohammed N, Zaky A, Effectiveness. Effectiveness of Low Power Laser Therapy and Betamethasone in Minimizing Postoperative Edema and Trismus after Third Molar Surgery: a Clinical Trial. *Journal of American Science* 2010;66:986-9.
201. Temmerman A, Hertelé S, Teughels W, Dekeyser C, Jacobs R, Quirynen M. Are panoramic images reliable in planning sinus augmentation procedures? *Clin Oral Implants Res* [Internet] 2011 [a.yer 2025 Eyl 24];22(2):189-94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20868452/>
202. Shiratori LN, Marotti J, Yamanouchi J, Chilvarquer I, Contin I, Tortamano-Neto P. Measurement of buccal bone volume of dental implants by means of cone-beam computed tomography. *Clin Oral Implants Res* [Internet] 2012 [a.yer 2025 Eyl 24];23(7):797-804. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21631591/>

203. Liu W, Yin W, Zhang R, Li J, Zheng Y. Diagnostic value of panoramic radiography in predicting inferior alveolar nerve injury after mandibular third molar extraction: a meta-analysis. *Aust Dent J* 2015;60(2):233-9.
204. Kim E, Eo MY, Nguyen TTH, Yang HJ, Myoung H, Kim SM. Spontaneous bone regeneration after surgical extraction of a horizontally impacted mandibular third molar: a retrospective panoramic radiograph analysis. *Maxillofac Plast Reconstr Surg* [Internet] 2019 [a.yer 2025 Eyl 24];41(1):1-10. Available from: <https://jkamprs.springeropen.com/articles/10.1186/s40902-018-0187-8>
205. Demirok SO, Eroglu CN, Koc A. Comprehensive analysis of bone tissue in extraction sockets of third molars after leukocyte and platelet rich fibrin and photobiomodulation applications. *Clin Oral Investig* [Internet] 2024 [a.yer 2025 Eyl 24];28(9):483. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11322263/>
206. Baslarli O, Tumer C, Ugur O, Vatankulu B. Evaluation of osteoblastic activity in extraction sockets treated with platelet-rich fibrin. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet] 2014 [a.yer 2025 Eyl 24];20(1):e111. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4320413/>

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	MAHMUT ÇAĞATAY	Uyruğu	TC
Soyadı	BALCI	Tel no	
Doğum tarihi		e-posta	

Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu kurum		Mezuniyet yılı
Lise		
Lisans/Yüksek Lisans		

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İNGİLİZCE		

Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)

Burslar-Ödüller:

Bildiriler – Sözlü Sunum:

Bildiriler – Poster Sunumu:

