

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

PLATELETTEN ZENGİN FİBRİN VE DÜŞÜK DOZ
LAZER İLE FOTOBİYOMODÜLASYON
UYGULAMALARI SONRASI AĞRI, YUMUŞAK DOKU
İYİLEŞMESİ VE CERRAHİ ÇEKİM SOKETLERİNDE
YENİ OLUŞAN KEMİK DOKU YOĞUNLUĞUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ

SEVGİ OZAN DEMİROK

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. CENNET NESLİHAN EROĞLU

2021-ANTALYA

ONAY SAYFASI

Sevgi OZAN DEMİROK tarafından sunulan bu çalışma jürimiz tarafından **oy birliği/oy çokluğu** ile Akdeniz Üni. Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir. 30/12/2021

İmza

Üye

: Prof. Dr. Göksel ŞİMŞEK KAYA

Akdeniz Ün. Diş Hek. Fak. Ağız, Diş ve Çene Cerrah.AD

Üye

: Doç. Dr. Cennet Neslihan EROĞLU

Akdeniz Ün. Diş Hek. Fak. Ağız, Diş ve Çene Cerrah.AD

Üye

: Doç. Dr. Müge Çına

Süleyman Demirel Ün. Diş Hek. Fak. Ağız, Diş ve Çene Cerrah.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.

Öğrencinin

Sevgi OZAN DEMİROK

İmza

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Cennet Neslihan EROĞLU

İmza

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tez çalışmamın ortaya çıkmasında ve hazırlanmasında büyük katkıları olan değerli danışman hocam Doç. Dr. Cennet Neslihan EROĞLU'na

Eğitim sürecim boyunca mesleki bilgi ve birikimini benden esirgemeyip kendimi geliştirmemde katkısı olan, bana hep destek olan ve sayelerinde çok şey öğrendiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Göksel ŞİMŞEK KAYA'ya, Doç. Dr. Alper SİNDEL'e, Doç. Dr. Mehmet Ali ALTAY'a ve Dr. Öğr. Üyesi Öznur Özalp'e,

Uzmanlık eğitimimin ilk iki yılında bulunduğum, eğitimime olan katkılarından ve desteklerinden dolayı Süleyman Demirel Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisindeki değerli tüm hocalarıma ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Yoğun çalışma temposuna rağmen tezimin Radyoloji sonuçlarını yorumlamamdaki yardımlarından ötürü sayın Doç Dr. Alaattin KOÇ'a,

Tezimi hazırlamamdaki katkılarından dolayı Arş. Gör. Alper YÜZBAŞIOĞLU'na ve Uzmanlık eğitimim boyunca keyifle çalıştığım, desteklerini her zaman hissettiğim değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Güzel çalışma ekibimizin parçası olan hemşirelerimize ve personellerimize,

Her zaman yanımda olup, desteklerini esirgemeyen sevgili eşim Uzm. Dr. Ömer Ali DEMİROK'a ve varlığını hissettiğim günden beri yaşam enerjim olan biricğim, kıymetlim, mutluluk kaynağım, canım oğlum Ali Kağan DEMİROK'a

Bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan canım annem Ümmü OZAN'a, her gün özlemle andığım canım babam Ali OZAN'a ve kardeşlerim Canan OZAN, Songül ERSAN ve Furkan OZAN'a

Tüm kalbimle teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Amaç: Oral cerrahi prosedürler arasında gömülü 20 yaş diş çekimleri sıklıkla yer almaktadır. 20 yaş diş çekimleri sonrası postoperatif süreçte, hastaların yaşam kalitesinde düşüşe neden olan komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Son zamanlarda çekim soketlerine kan kaynaklı ürünlerin kullanımı ve lazer tedavilerinin uygulanmasının iyileşme üzerine etkisi merak konusu olmuştur. Bu çalışmanın amacı; cerrahi çekim soketlerinde çekim sonrası uygulanacak olan trombositten zengin fibrin (TZF) ve düşük doz lazer (DDLTL) ile fotobiyomodülasyon uygulamalarının ağrı, yumuşak doku ve yeni oluşan kemik dokudaki iyileşme üzerinde etkinliği açısından bir fark olup olmadığını araştırmaktır.

Yöntem: Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Polikliniğine başvuran, 18-29 yaş arası sistemik hastalığı olmayan 26 kadın, 8 erkek toplam 34 hasta üzerinde yapıldı. Çift taraflı, mezioanguler, benzer konumda, kemik retansiyonlu gömülü yirmi yaş dişleri bulunan ve bu dişlerine çekim endikasyonu konulmuş olan hastalar vaka grubu içine dahil edildi. Tüm hastalara operasyonun riskleri, komplikasyonları, çalışmanın süresi, ne amaçla yapıldığı, hastanın dikkat etmesi gereken durumlar anlatıldı. Çalışmayı kabul eden hastalara Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu imzalatıldı. Hastaların TZF konulmayan çekim soketlerine operasyon sonrası 2., 4., 7., 11., 14., 18. ve 21. günlerde 940 nm dalga boyunda InGaAsP lazerle tek seferde cm^2 ye 10 J ve 0.5 W olacak şekilde derin doku ucuyla spot size 2 cm çap ayarlanarak continuous modda, 60 saniye süre ile intraoral olarak okluzal ve bukkal bölgelerden fotobiyomodülasyon yapıldı. Bu çalışmada elde edilen veriler Shapiro Wilk's ve Mann Whitney U Testi kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Operasyon sonrası ağrı değerlendirmesi, 2.,4. ve 7. günlerde 0-10 arası puanlanarak Visuel Analog Skala (VAS) ile yapıldı. P değerleri 0,05'ten büyük olduğu için iki grup arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da postoperatif 2. gün TZF grubunun ağrı düzeyinin daha düşük olduğu ve 2.

günden itibaren lazer uygulamasıyla beraber lazer grubunda ağrının TZF grubuna göre daha düşük olduğu gözlemlendi.

Yumuşak doku iyileşmesinin değerlendirilmesinde postoperatif 1. hafta, 2. hafta ve 1. ayda Landry İyileşme İndeksi ile skorlama yapıp 7 nolu dişin distalinin sondlama derinliği ölçüldü. Aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. Hastalardan 1. ve 3. aylarda alınan ortopantomograf (OPG)'lar üzerinde İmage J programı yardımıyla çekim soketlerinin apikal 1/3 ve orta 1/3 kısımlarındaki kemik dansitesi ve trabekülasyonu (Fraktal Dimension- FD) incelenip ortalamaları alındı. Her iki grup arasında dansite ve FD ölçümünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

26 kadın 8 erkek hasta grupları arası ağrı, yumuşak doku ve kemik iyileşmesi değerlendirildi. Ağrı düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına karşın 1. ay Landry İyileşme İndeksinde kadınlar lehine; 1. ay trabekül yoğunluğunda ise erkekler lehine istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü.

Sonuç: TZF ve lazer grupları arasında ağrıyı azaltma, yumuşak doku iyileşmesi ve sert doku iyileşmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Cinsiyetler arası farklar bulunmuş ancak çalışmanın yapıldığı dönemde Covid 19 pandemisi nedeniyle hasta sayısı ve kadın-erkek başvuru sayıları değişiklik göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: gömülü yirmi yaş dişi, düşük doz lazer terapisi, TZF, fotobiyomodülasyon, DDLT

ABSTRACT

Objective: Impacted wisdom teeth extraction is a frequent oral surgical procedure. In the postoperative period after wisdom tooth extraction, symptoms that cause a decrease in the quality of life of the patients may occur. Recently, the effect of using blood-derived products and applying laser treatments to extraction sockets on healing has been a matter of interest. The aim of this study is to compare the effects of photobiomodulation applications with low-dose laser and platelet-rich fibrin in extraction sockets on pain and healing of soft tissue and bone tissue.

Method: The study was carried out on a total of 34 patients, 26 female and 8 male, aged 18-29, without systemic disease, who applied to Akdeniz University Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Oral and Maxillofacial Surgery Polyclinic. Patients with bilateral, mesioangular, similarly positioned impacted wisdom teeth with bone retention and those with an indication for extraction were included in the case group. All patients were informed about the risks of the operation, complications, duration of the study, the purpose for which it was performed, the conditions that the patient should pay attention to, and the patients who accepted the study signed the Informed Consent Form and the necessary appointments were made. In the extraction sockets in which PRF wasn't placed, on the 2nd, 4th, 7th, 11th, 14th, 18th and 21st days after the operation, photobiomodulation was performed intraorally from the occlusal and buccal regions, 10 J and 0.5 W per cm², for 60 seconds in continuous mode by adjusting the diameter of 2 cm with a 940 nm wavelength InGaAsP laser. Statistical analysis was done using Shapiro Wilk's and Mann Whitney U tests for comparisons between the two groups.

Results: Postoperative pain assessment was done with VAS being scored between 0-10 on the 2nd, 4th and on the 7th days. There was no statistically significant difference between the two groups as the P values were greater than 0.05. Although it was not statistically significant, it was observed that the pain level of the PRF group was lower on the 2nd postoperative day and after the 2nd day with laser application the pain was lower in the laser group compared to the PRF group.

In the evaluation of soft tissue healing, scoring with the Landry Index was made at the postoperative 1st week, 2nd week and 1st month, and the probing depth of the distal of tooth number 7 was measured. The differences were not found to be statistically significant.

Bone density and trabeculation (Fractal Dimension- FD) in the apical 1/3 and middle 1/3 parts of the extraction sockets were examined with the help of Image J program on the OPGs taken from the patients in the 1st and 3rd months and their averages were calculated. There was no statistically significant difference between the two groups in the measurement of density and FD.

Pain, soft tissue and bone healing were evaluated between 26 female and 8 male patient groups. Although there was no statistically significant difference in the level of pain, there was a statistically significant difference in the 1st month Landy Healing Index in favor of females and in the 1st month trabecular density in favor of males.

Conclusion: There was no statistically significant difference between the PRF and laser groups in terms of pain reduction, soft tissue healing and hard tissue healing. Differences were found between the genders, but the number of patients and the number of male and female applicants varied during the study period due to the Covid 19 pandemic.

Key words: impacted wisdom tooth, low level laser therapy, PRF, photobiomodulation, LLL

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. G����� D�� Tanımı	3
2.2. G������� Etyolojisi	3
2.3. Mandibular G����� ����� Molar D����� Sınıflandırılması	4
2.3.1. G������� Derinliđine G���	4
2.3.2. Ramusun Anterior Sınırıyla İli�����ne G���	4
2.3.3. Angulasyonuna G���	5
2.4. G����� D����� Neden Olduğu Kompl���������	6
2.5. Operasyon Sonrası Olu��������� Kompl���������	6
2.6. ����� Molar D������� Profilaktik ������	6
2.7. ����� molar d������� cerrahi ��������� risk deđ�����������	7
2.8. Kemik Dokusu	11
2.8.1. Kemiđ����� Yapısı	11
2.8.2. Kemik H���������	13
2.9. Yara İyile����� A���������	19

2.10. Trombositten Zengin Plazma (TZP), Trombositten Zengin Fibrin (TZF) Ve Diğer Trombosit Konsantrelerinin Çekim Soketlerine Uygulanması	20
2.10.1. Trombositten Zengin Fibrin (TZF) Fibrin Nedir?	21
2.10.2. TZF'nin Tarihsel Gelişimi	21
2.10.3. TZF'nin içeriği	22
2.10.4. Trombosit Yapısı	22
2.10.5. Trombosit Sitokinleri	23
2.10.6. TZF'nin Yara İyileşmesine Etkisi	25
2.10.7. Fibrin ve Yara Kapanması	26
2.10.8. Angiogenezis ve Kök Hücrelerin Migrasyonu	26
2.10.9. Fibrin ve Mezenkimal Kök Hücreleri	26
2.10.10. Fibrin ve Kemik Dokusu	27
2.10.11. Trombosit Konsantrelerinin (Türevlerinin) Sınıflandırılması	27
2.10.12. TZF'nin Hazırlanması	28
2.10.13. TZF'nin Diş Hekimliğinde Kullanımı	32
2.11. Lazer	38
2.11.1. Tanım ve Tarihçe	38
2.11.2. Diş Hekimliğinde Kullanılan Lazerler	40
2.11.3. Düşük Doz Lazer Tedavisi	42
3. GEREÇ ve YÖNTEM	44
3.1. Hasta Seçiminde Dahil Edilme Kriterleri	45
3.2. Hasta Seçiminde Dahil Edilmeme Kriterleri	46
3.3. Cerrahi Yöntem ve Uygulama	46
3.3.1 Lazer Uygulaması	47

3.4. Verilerin Değerlendirme Yöntemleri	48
3.4.1. Ağrının Değerlendirilmesi	48
3.4.2. Yumuşak Doku Değerlendirilmesi	49
3.4.3. Kemik Doku İyileşmesinin Değerlendirilmesi	49
3.5. İstatistik	50
4. BULGULAR	51
4.1. Ağrı Değerlendirme Bulguları	51
4.2. Yumuşak doku Değerlendirmeleri	52
4.3. Kemik Doku İyileşmesinin Karşılaştırılması	54
4.4. Cinsiyetlere Göre Değerlendirme Bulguları	56
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	65
KAYNAKLAR	67
ÖZGEÇMİŞ	78
EKLER	79

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1 Pederson Sınıflaması

Tablo 3.1 Fotobiyomodülasyonun ayrıntılı bilgileri

Tablo 3.2 Landry İyileşme İndeksi iyileşme bulguları

Tablo 4.1 Ortalama Ağrı düzeylerinin analiz sonuçları

Tablo 4.2. Landy İndeks için ortalama test sonuçları

Tablo 4.3. Ortalama sondlama derinliği için test sonuçları

Tablo 4.4 Dansite ölçümleri ortalamalarının Mann Whitney U testiyle karşılaştırılması

Tablo 4.5. Yeni oluşan kemik trabekül paterni ortalama FD ölçümlerinin test sonuçları

Tablo 4.6. Cinsiyetler arası 1. ay Landry İndeks ve 1. ay FD ölçümünün Mann Whitney U testine göre değerlendirilmesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Alt gömülü 3.molar dişlerin Pell ve Gregory sınıflandırması

Şekil 2.2: Winter's sınıflaması

Şekil 2.3. Zar içinde kemik apozisyonu sırasında ortaya çıkan olaylar

Şekil 2.4. Trombosit Türevleri

Şekil 2.5. TZF hazırlanması sırasında santrifüj sonrası tüpte oluşan tabakalar yukarıdan aşağıya ; asellüler plazma (serum PPP), Fibrin pıhtı (TZF), kırmızı korpüsküler tabaka

Şekil 1.6. TZF

Şekil 2.7 Lazer – doku etkileşimleri

Şekil 3.1. Hastalara ait örnek röntgen

Şekil 3.2. Biolase Epic X diyet lazer cihazı ve derin doku ucu

Şekil 4.1. VAS değerlendirme ortalamaları

Şekil 4.2. Landry İndeks ortalamaları

Şekil 4.3. Sondlama derinliği ortalamaları

Şekil 4.4. Dansite ortalamaları

Şekil 4.5. FD ortalamaları

Şekil 4.6. 1. ay Landry İndeks ortalamaları

Şekil 4.7. 1. Ay FD ortalamaları

SİMGELER ve KISALTMALAR

TZF:	Trombositten Zengin Fibrin
DDL T:	Düşük doz lazer uygulamaları
Nm:	Nanometre
MGÜMD:	Mandibular gömülü üçüncü molar diş
TME:	Temporomandibular Eklem
Runx2:	Runt ile ilişkili transkripsiyon faktörü 2
OCN:	Osteokalsin
PDGF-β:	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
VEGF:	Vasküler endotelial büyüme faktörü
μm:	Mikrometre
TZP:	Trombositten zengin plazma
TGF-β1:	Dönüştürücü büyüme faktörü
IGF-1:	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL:	İnterlökin
TNF-α:	Tümör nekroz faktör alfa
PIGF:	Plasental büyüme faktörü
FGFb:	Fibroblast büyüme faktörü
cTZP:	Konstantre trombosit zengin plazma
BMP:	Kemik morfogenetik protein

YDR:	Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu
BRONJ:	Çenelerin bifosfanata bağlı osteonekrozu
LASER:	Radyasyonun uyarılmış emisyonu ile ışığın güçlendirilmesi
MASER:	Radyasyonun uyarılmış emisyonu ile mikrodalga güçlendirilmesi
ATP:	Adenozin Trifosfat
LED:	Işık yayan diyot
OPG:	Ortopantomograf
ROI:	Region of interest
FD:	Fractal Dimension

1. GİRİŞ

Gömülü 20 yaş dişi çekimi en sık gerçekleştirilen oral cerrahi prosedürler arasında yer almaktadır. Operasyonla ilişkili komplikasyonlar sıklıkla geçici olmakla beraber, postoperatif süreçte hastaların yaşam kalitesinde önemli ölçüde düşüşe neden olan komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Postoperatif dönemde ağrı, ödem ve trismus en sık belirtilen komplikasyonlardır. Oluşan komplikasyonların ve cerrahiye ait semptomların şiddeti, dişin pozisyonu ve konumu, hastanın sistemik durumu, oral hijyen, uygulanan cerrahi teknik, hekimin tecrübesi gibi pek çok faktör tarafından etkilenmektedir.^(1, 2) Gömülü 20 yaş operasyonları sonrasında gelişen rahatsızlıkların şiddetini azaltmak ve komplikasyonları önlemek amacı ile trombositten zengin fibrin (TZF) uygulamaları ve düşük doz lazer tedavisi (DDLT) gibi farklı destekleyici yaklaşımlar birçok çalışmada önerilmiştir.

Diş çekimi sonrası gerçekleşen alveolar yara iyileşmesi; kemik ve epitel gibi farklı doku tiplerini içeren kompleks bir tamir mekanizmasıdır.⁽³⁾ Yara iyileşmesi, hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin sentezi ve salınımı gibi birçok hücrel ve biyolojik aktivite sonucunda meydana gelir. Çekim soketinin iyileşme mekanizması; kan pıhtısının oluşumu ve maturasyonu, fibroblastların infiltrasyonu ve koagulumun yerine geçmesi, geçici matriks sekresyonu ve retiküler kemik oluşumu ve son olarak lameller kemik ve kemik iliği oluşumu şeklinde teşekkül eder.⁽⁴⁾

TZF'nin sert ve yumuşak doku iyileşmesini hızlandırma potansiyelinden dolayı çekim soketlerine uygulandığı durumlarda yara iyileşmesini hızlandırabileceği düşünülmüştür. Bu trombosit konsantrasyonlarının herhangi bir yan etkisi olmadan postoperatif yara iyileşmesi, ağrı ve ödem üzerine önemli düzeyde etkilerinin olduğu ve kemik rejenerasyonunu hızlandırdığı görülmüştür.⁽⁵⁾

Bir diğer uygulama olan düşük doz lazer terapisi (DDLT), uygulanmasının kolay ve non invaziv olması ayrıca yara iyileşmesinin tüm fazlarında olumlu etkilere sahip olması sebebiyle kabul görmüştür.⁽⁶⁾

Yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar; infrared dalga boyundaki lazerlerin osteoblast proliferasyonu, kollajen depozisyonu ve kemik formasyonunu arttırabileceğini ortaya

koymaktadır.⁽⁷⁾ Literatürde kemik iyileşmesi ve rejenerasyonu için kullanılan lazer tipleri ve dalga boyları (632-980nm) değişkenlik göstermektedir.⁽⁸⁾ Yapılan çalışmalarda Ga-Al-As diode lazerlerde 780-950 nm dalga boyları arası olan lazerlerin daha derin dokulara penetre olabildiği, 904-980 nm uzun dalga boylu lazerlerin kemik rejenerasyon sürecinde biyositumulator etki bakımından daha iyi olduğu savunulmaktadır.^(9, 10)

Mozzati ve ark. yaptıkları çalışmada 904 nm dalga boyunda diyet lazerin diş çekimi sonrası yara iyileşmesi üzerindeki etkinliğini değerlendirmiş sonuç olarak DDLT'nin postoperatif ağrıyı anlamlı şekilde azalttığını ve çekim boşluğundaki kollajen fibril sayısında artışa yol açtığını ortaya koymuştur.⁽³⁾

Literatürde enerji dansiteleri değişkenlik göstermektedir. Yapılan bir çalışmada 10 J/cm² enerji yoğunluğunun 5 J/cm² ve 20 J/cm² ye göre fibroblast sayısı ve aktivitesinde daha fazla artışa neden olduğu bulunmuştur.⁽¹¹⁾

Yumuşak doku iyileşmesini belirlemek ve standardize etmek için dişetin rengi, palpasyonda kanama, granülasyon dokusu varlığı, insizyon marjini epitelizasyonu ve süpürasyonu değerlendiren ve 2. molar diş cebini ölçen çalışmalar mevcuttur.^(12, 13)

Kemik dansitesi 1. ve 3. aylarda panoramik görüntü alınıp İmage J programıyla değerlendirilebilir.⁽¹⁴⁾

TZF ve DDLT uygulamalarının birbirine göre değerlendirmesini ve klinik kazanımlarını raporlayan bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı cerrahi çekim soketlerinde ağrı, yumuşak doku ve yeni oluşan kemik dokuda çekim sonrası uygulanacak olan trombosit zengin fibrin (TZF) ve düşük doz lazer terapisi (DDL T) ile fotobiyomodülasyon uygulamalarının arasında bir fark olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gömülü Diş Tanımı

Beklenen sürme zamanı içerisinde yoğun çevre kemik dokusu, komşu diş, fazla yumuşak doku hacmi veya sürmeyi engelleyen genetik bir anomali gibi sebeplerle dental ark içerisinde yer alamamış dişler gömülü dişler olarak tanımlanır.⁽¹⁵⁾ En fazla gömülü kalan dişler üçüncü molar dişlerdir ve bunlar arasında mandibular üçüncü molar dişler ilk sırada yer almaktadır.^(16, 17)

Tam veya yarı gömülü dişler; perikoronitis, ağrı, apse, trismus, komşu dişte çürük, periodontal cep, foliküler kist ve dişlerde çapraşıklıklar gibi çeşitli klinik tablolara neden olabilmektedir. Gömülü dişler komplikasyon oluşturma potansiyellerinden dolayı çene cerrahisi alanında en sık çekimi yapılan işlemlerden biridir.⁽¹⁸⁾ Gömülü dişlerin cerrahi olarak çekimini takiben beklenen ancak hastalar ve hekimler tarafından istenmeyen durumlar ortaya çıkabilmektedir. Bu komplikasyonların şiddeti; hastanın yaşı ve gömülü kalan dişin gömülülük derecesi ile ilişkilidir. Üçüncü molar diş cerrahisinden sonra görülen komplikasyonlar arasında en sık ağrı, ödem ve trismus bulunmaktadır.^(1, 2) Bu komplikasyonları oluşturan faktörlerin karmaşık bir durum olduğu fakat ana etkenin operasyon anında oluşturulan travmaya bağlı inflamatuvar süreçten köken aldığı düşünülmektedir.^(19, 20)

2.2. Gömülülük Etyolojisi

Genel olarak üçüncü molar dişler; dişin meziodistal boyutunun fazlalığı ve dental arktaki darlığa bağlı olarak zor bir yerleşim gösterebilmekte, dentisyondaki ve erüpsiyondaki anomalilerin mevcudiyeti, sürme yolunun uzun olması ve sürme yönünün diğer dişlerle benzerlik göstermemesi nedeniyle gömülü kalmaktadırlar.⁽¹⁶⁾ Mandibulada yeterli alan bulunması durumunda 3. molarlar sürmelerini ortalama 20 yaş civarında tamamlamakta olup en geç 25 yaşına kadar sürmenin devam edebileceği de belirtilmektedir.⁽²¹⁾ On sekiz yaş döneminde gömülü olan bir dişin 25 yaşına kadar sürme ihtimalinin %30-50 olduğu, 25 yaş sonrasında ise diş pozisyonunda herhangi bir değişiklik gözlenmediği bildirilmektedir.⁽²²⁾

2.3. Mandibular Gömülü    nc  Molar Dişlerin Sınıflandırılması

Gömülü    nc  molar di ler genel olarak; gömülülük derinliği, ramus ile ilişkisine ve angulasyonuna göre 3 grupta sınıflandırılmaktadır.

2.3.1. Gömülülük Derinli ine Göre

Bu sınıflandırmada Pell ve Gregory tarafından 1942 yılında üçüncü molar dişlerin mine-sement sınırı ile kemik seviyesi arasındaki ilişkiyi esas almaktadır.⁽²³⁾ ( ekil 2.1)

Sınıf A: Gömülü 20 ya  di inin okluzal düzlemi, 2. molar di in okluzal düzlemi ile eşit seviyede,

Sınıf B: Gömülü 20 ya  di inin okluzal düzlemi, 2. molar di in okluzal düzlemi ile servikal çizgisi arasında,

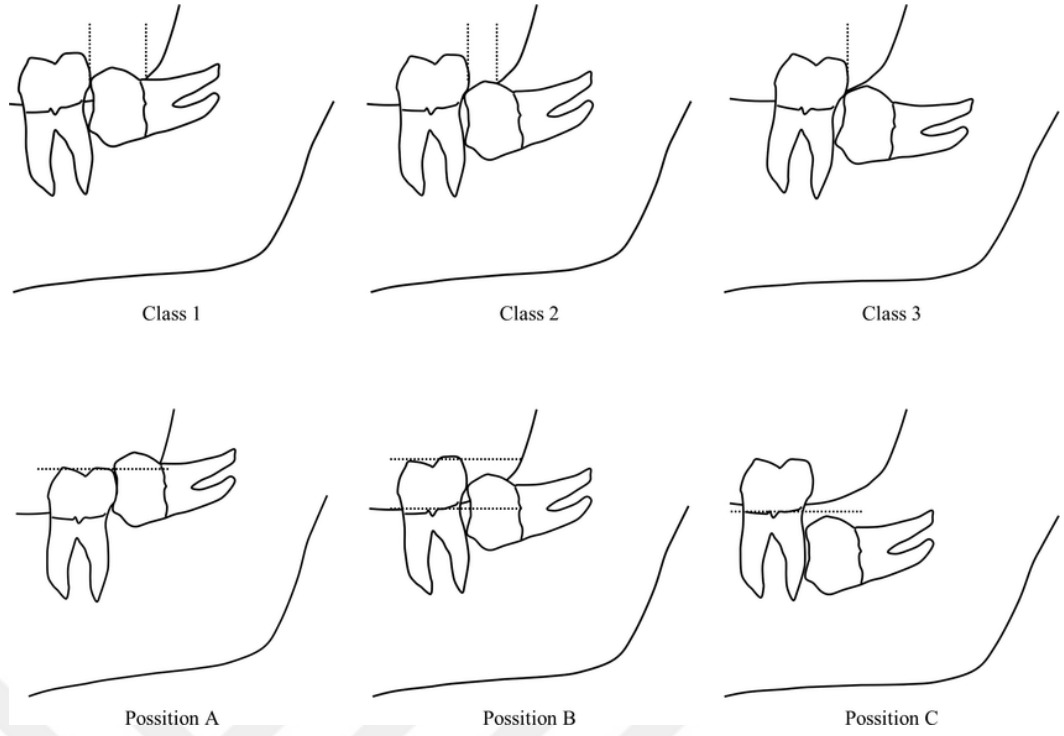
Sınıf C: Gömülü 20 ya  di inin okluzal düzlemi, 2. molar di in servikal çizgisinden daha alt seviyede yer almaktadır.⁽²³⁾

2.3.2. Ramusun Anterior Sınırıyla İli isine Göre

Sınıf I: Gömülü kalmış olan molar di in meziodistal boyutu, ramusun anterior sınırı ve ikinci molar di in distal kenarından az ise bu di ler Sınıf I olarak kategorize edilir.

Sınıf II: Ramusun anterior sınırı ile ikinci molar di in distal sınırı arasında, üçüncü molar di in meziodistal boyutu kadar mesafe varsa Sınıf II olarak adlandırılır.

Sınıf III: Gömülü    nc  molar di in bir kısmı veya tamamı ramus içerisinde kalmış ise böyle di ler Sınıf III olarak kategorize edilir.⁽²³⁾



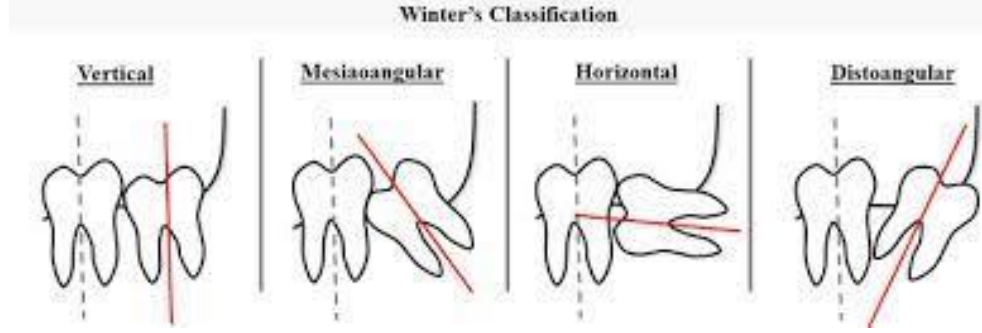
Şekil 2.1: Alt gömülü 3.molar dişlerin Pell ve Gregory sınıflandırması

2.3.3. Angulasyonuna Göre

Winter's tarafından 1926 yılında yapılan sınıflandırmaya göre ikinci molar dişin uzun eksenini ile üçüncü molar dişin uzun eksenini arasındaki açı sınıflandırmada esas alınmaktadır (Şekil 2.2).

Bu sınıflandırmaya göre gömülü dişler;

1. Vertikal
2. Mezioanguler
3. Horizontal
4. Distoanguler pozisyonlu olarak sınıflandırılmaktadır.⁽²⁴⁾



Şekil 2.2 Winter's sınıflaması

2.4. Gömülü Dişlerin Neden Olduğu Komplikasyonlar

Gömülü alt yirmi yaş dişleri çene kemiği içerisinde asemptomatik olabilecekleri gibi perikoronitise, periodontal problemlere, odontojenik kist ve tümörlere, komşu dişlerde kök rezorpsiyon ve migrasyonuna, temporomandibular eklem (TME) şikayetlerine, ortodontik problemlere ve çene-yüz bölgesinde sebebi bulunamayan nevralji form ağrılara neden olabilirler.^(21, 25) Tüm bu olası komplikasyonlar ve patolojik durumların önüne geçebilmek adına alt gömülü yirmi yaş dişlerinin profilaktik amaçla çekimi sıklıkla önerilmektedir.⁽²⁶⁾

2.5. Operasyon Sonrası Oluşabilecek Komplikasyonlar

Dişin çenedeki pozisyonu, cerrahın tecrübesi ve operasyonun süresine göre değişiklikler göstermektedir.⁽²⁷⁾ Postoperatif komplikasyonları asgari seviyeye indirmek için cerrahi prensiplere uyulmalı ve travmadan kaçınılmalıdır.⁽²⁷⁾ Operasyon sonrasında oluşabilecek komplikasyonların şiddeti asgari düzeye çekilebilse de cerrahi travmaya bağlı inflamatuvar cevap nedeniyle ağrı, ödem ve trismustan kaçınmak zordur.⁽²⁸⁾ 25 yaş üzerinde ameliyat sonrası komplikasyon insidansının daha yüksek olması nedeniyle gerekirse üçüncü büyük azı dişleri bu yaştan önce çekilmelidir.⁽²⁹⁾

2.6. Üçüncü Molar Dişlerin Profilaktik Çekimi

İlerleyen yaşlarda oluşabilecek patolojileri önlemek için sürmemiş dişlerin cerrahi profilaktik çekimi, aynı zamanda 'asemptomatik 3.molar dişlerin çekimi' olarak da tanımlanmaktadır. Semptom ağrı, şişkinlik, ağız açma kısıtlılığı, çiğneme ve yutkunmada zorluk gibi hasta tarafından tarif edilen hastalık endikasyonu gibi tanımlanmaktadır. Sondlamada kanama, patolojik cep derinliği, palpasyonda hassasiyet gibi doktor tarafından gözlenen klinik belirtiler ise hastalığı veya patolojik

durumu göstermektedir. Bu yüzden asemptomatik gömülü 3.molar dişleri olan hastaların patolojik klinik belirtileri görülebilmektedir. Örneğin, tamamen asemptomatik tam kemik retansiyonlu gömülü 3.molar dişlere bağlı folliküler kistler seyrek görülmezler. Bu yüzden gömülü 3.molar dişler asemptomatik olsa bile klinik belirtiler olduğu durumlarda çekilmesi gerektiği konusunda fikir birliği söz konusudur. Bu durumlarda uygulanan cerrahi çekim tedavi amaçlı endikasyon sayılmaktadır. Ama profilaktik cerrahi, asemptomatik ve herhangi bir patolojisi olmayan gömülü dişlerin çekimini kapsamaktadır.⁽²¹⁾

2.7. Üçüncü molar dişlerin cerrahi çekiminde risk değerlendirilmesi

Üçüncü molar dişlerin zorluk derecesini değerlendirmek cerrahi işlem açısından önem arz etmektedir. Bu dişlerin cerrahi çekim zorluğunu (işlemin süresi ve oluşan komplikasyonlar) etkileyen esas faktörler hasta faktörleri, gömülülük derinliği ve vital yapılara yakınlık olarak bildirilmektedir.⁽³⁰⁾ Bu zorluk düzeyini belirlemek için araştırmacılar tarafından farklı yöntemler önerilmektedir. Pederson tarafından tanımlanan zorluk endeksinde gömülü alt üçüncü molar dişlerin cerrahi çekiminde zorluk düzeyini belirlemek için skarlama yöntemi önerilmiştir.^(31, 32) (Tablo 2.1)

Tablo 2.1 Pederson Sınıflaması

Pederson Sınıflaması	Skor
Angulasyon	
Mesioangular	1
Horizontal	2
Vertikal	3
Distoangular	4
Derinlik	
Seviye A	1
Seviye B	2
Seviye C	3
Ramus ilişkisine göre	
Sınıf 1	1
Sınıf 2	2
Sınıf 3	3
Zorluk indeksi	Toplam Skor
Çok zor	7-10
Orta zorlukta	5-6
Hafif zor	3-4

Diş Çekim Soketinin İyileşmesi

Çekim soketinin iyileşmesi; soket içinde kemik oluşumuna sebep olan internal değişiklikler ve alveoler kretin genişliğinde ve uzunluğunda kayıplara neden olan eksternal değişiklikler olarak tanımlanmaktadır.^(33, 34)

Çekim soketinin iyileşmesi sırasında oluşan olaylar:

1. Kan pıhtısının oluşumu ve matürasyonu,
2. Pıhtının ortadan kalkması için fibroblastların infiltrasyonu ve
3. Kemik doku oluşumunu sağlayan geçici matriksin oluşumudur.⁽³⁵⁾

Çekim soketinin iyileşmesi sırasında görülen olaylarla uzun kemiklerin fraktürlerinin iyileşmesi sırasında görülen olaylar arasında benzerlikler mevcuttur.⁽³⁵⁾

Ağız, diş ve çene cerrahisinin en geniş ilgi alanını oluşturan diş çekimi, yara çeşidi bakımından hem yumuşak hem de sert dokuyu ilgilendirdiği için basit bir yara tipi olmayıp karmaşık bir yara olmaktadır. Büyük miktarda doku kaybı olan çekim yarasında sekonder bir yara iyileşmesi söz konusudur.⁽³⁶⁾

Yara iyileşmesi; hücresel çoğalma, farklılaşma, sitokinlerin sentezi ve salınımı, büyüme faktörleri ve diğer proteinler gibi birçok hücresel ve biyolojik olayı gerektiren karmaşık bir süreçtir.⁽⁴⁾ Diş çekim soketlerinin iyileşme süreci, bir kan pıhtısı oluşumunu ve olgunlaşmasını, pıhtıyı değiştirmek için fibroblastların infiltrasyonunu ve yeni oluşturulmuş (woven) örgü kemik ve nihayetinde lameller kemik ve kemik iliği ile değiştirilen geçici bir matriks oluşumunu içerir.^(35, 37) Osteogenez ve anjiyogenez, büyüme, onarım ve kemiğin yeniden şekillenmesinde yer alan birbiriyle bağlantılı ve sıkı bir şekilde düzenlenmiş süreçlerdir.⁽³⁸⁾ Kan pıhtısı, fibrin ağları içindeki trombositleri, çeşitli hücre dışı matriks proteinlerini ve yara iyileşmesi için başlatma sinyallerini sağlayabilecek büyüme faktörlerini içerir.^(39, 40) Runt ilişkili transkripsiyon faktörü 2 (Runx2), tip 1 kollajen ve osteokalsin (OCN), osteogenez sırasında eksprese edilen iyi bilinen belirteçlerdir. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)-B ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ise osteogenez ve anjiyogenez süreçlerini artırarak kemik iyileşmesini teşvik ettiği bulunmuştur.⁽⁴⁾

İnternal Değişiklikler:

Dişin soketten uzaklaştırılmasının ardından hemoraji oluşmaktadır. Soket, çeşitli damarlardan gelen proteinleri ve hasarlı hücreleri içeren kanla dolar. Hemorajiyi takiben bu hücreler fibrin ağı oluşumunu sağlayan bir seri olayları başlatır, bunun yanında plateletler ilk 24 saatte tüm soketi kaplayan bir kan pıhtısı oluştururlar. Bu durum granülasyon dokusu oluşturmak için hücrelerin toplanmasını uyaran bir enflamatuvar reaksiyondur. Pıhtı, fiziksel bir matriks gibi davranarak mezenkimal hücreleri de içeren hücrelerle birlikte büyüme faktörlerinin hareketlerini yönlendirir. Önce nötrofiller, daha sonra da makrofajlar yara yerine girerek yarayı sterilize etmek için bakterileri ve doku artıklarını parçalarlar. Nötrofiller ve makrofajlar büyüme faktörlerini ve sitokinleri salgılayıp mezenkimal hücrelerin pıhtı içine migrasyonunu başlatır ve artırır. Çekimden sonraki 48-72 saat içinde granülasyon dokusu özellikle soket tabanından pıhtı içine infiltre olmaya başladığı için pıhtı bozulmaya (fibrinolizis) başlar.^(33, 41)

Ağız içinde enfeksiyöz materyaller bulunduğu için granülasyon dokusu, socketin koronal kısmında bir bariyer oluşturup socketin daha apikaldeki kısımlarını korur. Bu tez, socket çekimden 1 ay sonra mukoza ile örtüldüğünde enflamatuvar hücrelerin ve vasküler yapıların sayısının azalmasıyla da desteklenmektedir.⁽³⁵⁾ Dört günde socket çevresi boyunca epitel proliferer olur ve immatür bağ doku görülür. Yedi gün sonra granülasyon dokusu tamamen infiltre olur ve pıhtı ile yer değiştirir.⁽³³⁾

Birinci haftanın sonunda vasküler ağ oluşur ve iki hafta sonunda çekim socketinin marjinal kısmı damardan ve enflamatuvar hücrelerden zengin genç bağ dokusu ile kaplanır.⁽⁴¹⁾ Bu aşamada osteoid, kalsifiye olmamış kemik spekülleri şeklinde socketin tabanında belirginleşir. Sonraki 2-3 haftanın ardından (çekimden 3-4 hafta sonra) osteoid socket tabanından koronale doğru mineralize olmaya başlar. Bu olay çekimden 6 hafta sonra tüm socketi kaplayacak olan reepitelizasyon ile devam eder. Maksimum radyografik yoğunlukla birlikte kemiğin dolması 100 gün içinde gerçekleşir. Kemiğin hiçbir zaman komşu dişlerin seviyesine kadar rejenere olmayacağı, yani %100'lük bir kemik dolumu olmayacağı, unutulmamalıdır.^(33, 34)

Socketin iyileşmesini birkaç faktör etkileyebilmektedir. Socketin boyutu önemlidir; geniş socketlerde dar socketlere nazaran defekti onarmak için daha fazla zamana gerek vardır. Tek köklü bölgelere göre molar bölgesinde kemik oluşumu daha uzun zaman almaktadır. Horizontal kemik kaybı olan dişlerin socketleri daha çabuk iyileşmektedir.^(33, 34)

Eksternal Değişiklikler:

Çekim sonrası ilk 8 haftada kret tepesinde lingual ve bukkal duvarlarda rezorpsiyonla sonuçlanan osteoklastik aktivite göze çarpar. Bukkal duvarda daha fazla yükseklik kaybı olurken, bukkal ve lingual duvarların her ikisinde birden horizontal kayıp görülür. Bu önemli bir bulgudur; çünkü optimal implant estetiği için bukkal kemiğin genişliğinin ve yüksekliğinin yeterli olması önemlidir. Bukkal kemikteki kayıp kötü ve yetersiz estetiğe neden olmaktadır.^(33, 34)

Sokette sağlıklı bir iyileşme gerçekleşmediği takdirde yetersiz kemik dolumu ve ağrı görülebilir. Sekel, iyileşmenin bozulduğu zamana göre hemoraji, kuru socket, süpüratif veya nekrotizan osteitisten fibröz iyileşmeye kadar çeşitlilik gösterebilir. Enflamasyon

sadece kemik dolumunda kayba değil aynı zamanda sekestrasyona da neden olabilir. Kötü iyileşme implant yerleştirilmesini engelleyebilir.⁽³⁴⁾

2.8. Kemik Dokusu

Yetişkin insan iskeleti sesamoidler hariç 213 kemik içerir.⁽⁴²⁾ Kemik dokusu, yumuşak yapıları destekler, kafatasının üst kısmı ve göğüs kafesi boşluklarında olduğu gibi hayati önem taşıyan organları korur ve kan hücrelerini yapan kemik iliğini barındırır. Kaslarla beraber vücudun hareketini sağlar. Kemik ayrıca kalsiyum, fosfat ve diğer iyonlara ait bir depo olarak iş görür ve bu önemli iyonların vücut sıvılarındaki derişimlerini sabit tutabilmek için kontrollü olarak saliverilmesini ya da tutulmasını sağlar.⁽⁴³⁾

2.8.1. Kemiğin Yapısı

Kemik, mineralize olmuş kollajen matriksten oluşan bağ dokusudur. Kemik matriksi, %35 oranında organik ve %65 oranında inorganik yapıdan oluşmaktadır. Organik kısım; yeni kemik oluşumu ve kemik onarımı için gerekli olan Tip I kollajen, proteoglikan, proteinler, büyüme faktörleri ve sitokinlerden oluşmaktadır. Kemiğin inorganik kısmı ise hidroksiapatitten oluşmakta, kemiğe sertlik ve direnç kazandırmaktadır. Vücuttaki kalsiyum, fosfor, sodyum ve magnezyumun büyük çoğunluğu kemiklerde depolanmaktadır.⁽⁴⁴⁾ Kemikler; konuma, şekle, kıvama veya boyuta göre birçok farklı şekilde sınıflandırılabilir.^(42, 45)

Kemik makroskobik olarak süngerimsi (spongiyöz) ve sert (kompakt) kemik olmak üzere ikiye ayrılır.

Kompakt kemik, makroskobik düzeyde bakıldığında homojen görünümlü, mikroskobik düzeyde ise enine ve boyuna kanal kesitleri içeren kemik dokusudur. Kompakt kemik dokusu içerisinde kemiğin uzun eksenine ve birbirlerine paralel uzanan Havers kanalları adı verilen kanallar bulunur. Havers kanallarında yer alan damarlar çoğunlukla kapillerler ve postkapiller venüller olup, nadiren arterioller de bulunabilir. Bir Havers kanalı ve bunun etrafındaki 4-20 adet lamelin oluşturduğu silindirik yapıya Havers sistemi veya osteon denir. Bu sistem, sert kemik yapısının temel birimidir. Kemiğin dış yüzünde periosteumun altından başlayarak kemiğin uzun eksenine dik ya da oblik yönde uzanan ve Havers kanallarını birbirlerine bağlayan

Volkman kanalları bulunur.⁽⁴⁶⁾ Volkman kanalları Havers kanallarını besleyen damarları ihtiva eder. Bu kanallar haricinde kompakt kemik dokusunu oluşturan kemik matriksi içerisinde birbirlerine paralel yönde seyreden 3–7 µm kalınlığında lameller bulunur. Bu lameller 4 tiptir ve Havers lamelleri, ara lameller, dış esas lameller, iç esas lameller olarak sınıflandırılmıştır.⁽⁴⁷⁾

Spongiyöz kemik, birbirlerine bağlanarak üç boyutlu ağ yapan kemik trabeküllerinden oluşmuş sünger yapısındaki kemik dokusudur. Kompakt kemiğin kabuk şeklinde sardığı tüm kemiklerin iç yüzeylerinde bulunur. Temel olarak kompakt kemik dokusu ile aynı kemik matriksine sahiptir ancak kütsel olarak aynı hacimli kompakt kemiğin dörtte biri ağırlığındadır. Bu tip kemik dokusu içerisinde Havers ve Volkman kanalları çok nadir olarak seyreder. Genel olarak bağımsız trabeküller arasında kemik iliği boşluğu bulunmaktadır.⁽⁴⁷⁾

Kemik mikroskobik olarak incelendiğinde woven, kompozit, lamellar ve bundle olarak dört farklı yapı ortaya çıkar.

Woven kemik iyileşme mekanizmasında önemli rol alır. Hızlı şekilde oluşur ve organize olmamış yapıdadır. Oldukça yumuşak ve dayanıksızdır. Kemik iyileşmesinde woven bone görüldüğü aşama iyileşmenin 1. fazı olarak düşünülür ve hızlı şekilde rezorpsiyonu ile olgun lameller kemik ile yer değiştirerek 2. faz iyileşmeye geçilmiş olur.

Kompozit kemik, woven kemik ile lameller kemik arasındaki geçiş döneminde görülür. İyileşen kemik kafesinin lameller kemik ile dolmaya başladığı dönemdeki kemik dokudur.

Lameller kemik olgunlaşmış, sert ve yük taşıma özelliği kazanmıştır. Yavaş oluşur ve mineralize, oldukça organize kollajen protein yapıdadır.

Bundle kemik ligamentler ve eklem bölgeleri arasında bulunan kalın kollajen demetlerin osteositlerle beraber paralel bir yapıda dizildiği olgunlaşmamış kemiktir. Histolojik olarak alveolar prosenin dişleri saran periodontal ligamentle bütünleşmiş parçası olarak tanımlanır.⁽⁴⁸⁾

2.8.2. Kemik Hücreleri

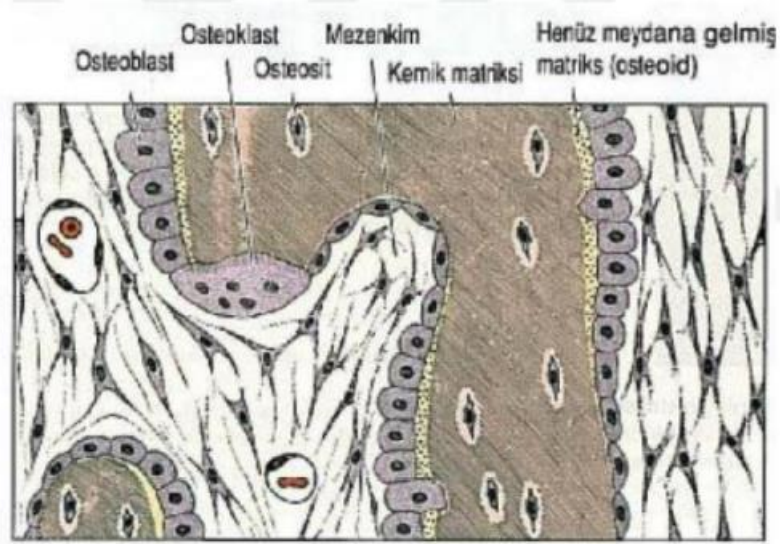
Kemik dokusu; osteoprogenitör hücreler, osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar olmak üzere dört çeşit kemik hücresinden oluşmaktadır. Osteoprogenitör hücreler, osteoblastlar ve osteositler mezenkimden gelişir ve bu hücrelerin biri diğerine dönüşebilir. Aynı hücre tipinin farklı işlevsel evreleri olarak tanımlanabilir. Osteoklastlar ise dolaşımda bulunan monositlerin birbirleriyle birleşmeleri ve değişime uğramaları sonucu oluşur.⁽⁴⁹⁾

Osteoprogenitör hücreler

Osteoprogenitör hücreler, kemik hücresi olma yönünde koşullanmış mezenkim hücreleridir. Kemiğin dış tabakasını oluşturan periostun derin tabakasında, internal medular yüzey boyunca uzanan endosteumda, Havers ve Volkmann kanallarının örtüsünde ve büyüyen kemiklerin metafizindeki kıkırdak matriksinin trabeküllerinde bulunurlar. Kemiklerin normal büyümesi sırasında osteoprogenitör hücreler aktiftirler. Erişkinlerde bulundukları bölgelerde inaktif dururken; kemikte yaralanma, kırık gibi durumlarda, kırıkların iyileşme bölgelerinde ve kemiğin içten yeniden düzenlenmesi sırasında aktifleşerek mitozla bölünüp çoğalırlar. Çoğalan bu hücrelerin bir bölümü kemiği oluşturan osteoblastlara dönüşür. Osteogenez durduğunda osteoblastlar da morfolojik olarak osteoprogenitör hücrelerden ayırt edilemeyen kemik hücrelerine dönüşürler.⁽⁴⁹⁾

Osteoblastlar

Osteoblastlar kemik matriksinin organik kısımlarının üretilmesinden (Tip I kollajen, proteoglikanlar ve glikoproteinler) sorumludurlar. Osteoblastlar özellikle kemik yüzeylerinde, yan yana, tek katlı epiteli andıracak şekilde bulunurlar. Osteoblastlar, aktif olarak matriks sentezi ile uğraşırken kübik şekilden prizmatiğe kadar değişik şekle ve bazofilik sitoplazmaya sahiptirler. Bu hücrelerin üretim işlevleri azalmaya başladığında yassılaşırlar ve sitoplazmalarındaki bazofilik özellik azalmaya başlar. Bazı osteoblastlar yeni meydana gelmiş matriks ile kuşatılarak osteosit haline gelirler. Bu işlem sırasında laküna adı verilen boşluklar oluşur. Lakünaların içinde osteosit, osteositlerin uzantıları ve az miktarda da kireçlenmemiş matriks vardır.⁽⁴³⁾



Şekil 2.3. Zar içinde kemik apozisyonu sırasında ortaya çıkan olaylar ⁽⁴³⁾

Matriks sentezi esnasında osteoblastlar, aktif protein sentezi yapıp salgılayan hücrelerin ince yapısına sahiptir. Osteoblastlar kutuplaşmış hücrelerdir. Daha önceden sentezlenen kemik matriksi ile temas halindeki hücre yüzeylerinden salgılanan matriks elemanları, osteoblastlar ile daha önce meydana gelmiş kemik arasında osteoid adı verilen yeni (ancak henüz kireçlenmemiş) matriks tabakasını oluşturur. Kemik apozisyonu adı verilen bu işlem, yeni oluşmuş matriks üzerine kalsiyum tuzlarının tortulanmasıyla tamamlanır.⁽⁴³⁾ (Şekil 2.3)

Osteositler

Osteositler, osteoblastlardan ürerler ve matriksin kanalcıkları arasındaki lakünelarda bulunurlar. Her laküna içinde bir osteosit bulunur. İnce silindirik matriks kanalcıklarında osteosit uzantıları bulunmaktadır. Komşu hücre uzantıları hücreler arası bağlantılarla ve birbirleriyle ilişkiyi sağlar. Bu yapılar aracılığı ile moleküller hücreden hücreye geçer. Osteositler ile kan damarları arasındaki bazı moleküler değişimler, osteositlerin uzantıları ile kemik matriksi arasında bulunan az miktardaki hücreler arası madde aracılığıyla da yapılabilir. Bu değişim yaklaşık 15 hücre zincirini besler. Osteoblastlar ile karşılaştırıldığında; yassı, badem şeklindeki osteositler epeyce azalmış granüllü endoplazmik retikulumu, golgi ve daha koyulaşmış kromatin sergilerler. Bu hücreler aktif olarak kemik matriksinin bakımından sorumludurlar ve öldüklerinde matriks erimesi görülür.⁽⁴³⁾

Osteoklastlar

Osteoklastlar çok büyük, dallanmış ve hareket edebilen hücrelerdir. Genişlemiş hücre gövdesinde 5-50 arasında değişen çekirdeği vardır. Osteoklastlar, kemiğin eritilerek emildiği yerlerde enzimler ile oyulmuş Howship lakünası adı verilen çukurlara yayılırlar. Bu hücreler kemik iliğinden elde edilen hücrelerin kaynaşması ile ortaya çıkarlar.⁽⁴³⁾

Aktif osteoklastlarda kemik matriksine bakan yüzey, çoğu kez tekrar bölünen uzantılı kıvrımlar ile düzensiz katlanarak kıvrımlı kenarı meydana getirir. Kıvrımlı kenarı hücre organlarını içermeyen aktin filamanlarından zengin bir sitoplazma kuşağı (saydam kuşak) çevreler. Bu kuşak osteoklastların kemik matriksine yapıştığı yerdir ve kemik erimesinin meydana geldiği mikro çevreyi yaratır. Osteoklastlar bölgesel kollajen sindirimini ve kalsiyum tuz kristallerinin eritilerek emilmesini başlatan kollajenaz ve diğer enzimleri salgırlar. Ayrıca protonları hücre altındaki mikro çevreye pompalarlar. Osteoklastların işlevleri sitokinler ve hormonlar ile kontrol edilir. Osteoklastların tiroid bezinden salgılanan bir hormon olan kalsitonin için reseptörleri olmasına rağmen paratiroid hormonu reseptörleri yoktur. Bununla birlikte osteoblastlarda paratiroid hormon reseptörü vardır ve bu hormon ile uyarıldıklarında osteoklast uyarıcı faktör denilen sitokini üretirler.⁽⁴³⁾

Periosteum ve Endosteum

Bütün kemiklerin iç ve dış yüzeyleri, kemik yapan ve tamir eden hücreleri içeren iç yüzeylerde endosteum, dış yüzeylerde periosteum olarak adlandırılan doku tabakaları ile örtülüdür.⁽⁴³⁾

Periosteum birkaç istisna dışında tüm kemiklerde görülmektedir. Eklem kıkırdaklarıyla örtülü olan kemiklerin uç kısımlarında, tendon ve ligamentlerin kemiğe bağlantı bölgelerinde periosteum örtüsü bulunmaz. Periosteumun bulunmadığı yerlerde, kemik yüzeyi ile ilişkili bağ dokusu osteojenik potansiyelini yitirerek kemik kırık veya defektlerinin iyileşmesine de katkıda bulunmaz. Periost, kollajen lifleri ve fibroblastlardan oluşan dış tabakadan ibarettir. Periostun kollajen lif demetlerinden oluşan Sharpey lifleri, matriks içine girerek periostu kemiğe bağlar. Periostun hücresel olarak daha zengin iç tabakası, fibroblastlara benzeyen bölünüp farklılaşarak osteoblastları meydana getirme potansiyeline sahip osteoprogenitör hücrelerden

oluşmaktadır. Osteoprogenitör hücreler kemik büyümesinde ve onarımında önemli rol oynarlar. Endosteum kemik içindeki bütün boşlukları döşer ve tek tabaka halinde yassılaşmış osteoprogenitör hücreler ile çok az miktardaki bağ dokusundan oluşur.^(43, 49)

Periosteumun ve endosteumun temel işlevi kemik dokusunun beslenmesi ve devamlı olarak yeni osteoblast sağlanarak kemik büyüme ve onarımının gerçekleştirilmesidir.^(43, 49)

Kemik Matrisi

Lameller kemik incelendiğinde kemik dokusunun hacimsel olarak %90'ından fazlasını kemik matriksinin oluşturduğu görülür.⁽⁴⁶⁾ Kemik matrisi organik ve inorganik bileşenlerden oluşmuştur. İnorganik kısım yaş kemik ağırlığının yaklaşık olarak %65'ini oluşturur.⁽⁴⁶⁾

Temel olarak kalsiyum fosfat ve kalsiyum karbonattan oluşur. Ayrıca az miktarda kalsiyum florid ve magnezyum florid içerir. Kalsiyum fosfat kemikte ilk olarak şekilsiz olarak depolanır, daha sonra hidroksiapatit kristalleri $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ halinde yeniden şekillenir. İnorganik matriks iyon rezervuarı olarak görev yapar, kemiğin dayanıklılık ve sertliğini sağlar.^(46, 47)

Organik kısım temel olarak kemiğe şeklini veren ve elastisite sağlayan kollajenden meydana gelir. Kemikteki kollajen, bağ dokusundakine benzer ve çoğunlukla Tip I kollajendir. Bunun yanında az miktarda tip V ve Tip XII kollajen bulunur.⁽⁴⁷⁾ Organik matrikste osteokalsin, osteonektin, proteoglikanlar, sialoproteinler ve fosfoproteinler gibi kollajen olmayan proteinler de bulunur. Organik matriks aynı zamanda büyüme faktörleri de içerir. Ancak bu faktörlerin kemik içinde sentezlenip sentezlenmediği henüz kesinlik kazanmamıştır.^(46, 47)

Kemiğin sertliği inorganik bileşenlerine, dayanıklılığı ve esnekliği ise başta kollajen olmak üzere organik matrikse bağlıdır. Her ikisinin katkısıyla, kimyasal ve mekanik işlevlerini düzenli bir şekilde yerine getiren yüksek organizasyon seviyesinde dayanıklı bir doku olan kemik dokusu meydana gelir.⁽⁴⁹⁾

Minerallerin kollajen liflerle ilişkisi, kemik dokusunun sertliği ve direncinden sorumludur. Kemiğin kalsiyumu ortadan kaldırıldığında şeklini korur ancak tendon

kadar esnek bir hale gelir. Büyük çoğunluğu kollajenden oluşan matriksin organik kısımları çıkarıldığında kemik yine özgün şeklini korur ama kırılğan hale gelir, dokunulduğunda kırılır ve ufalanır.⁽⁴³⁾

Kemik Oluşumu (Osteogenezis)

Kemik oluşumu prenatal dönemde başlayan ve erişkin dönemde devam eden bir süreçtir. İntramembranöz ve endokondral kemikleşme olarak iki farklı şekilde meydana gelmektedir. Kemik oluşumu; osteoblastlar tarafından salgılanan matriksin mineralizasyonu ile oluşuyorsa buna intramembranöz ossifikasyon (zarlar arası kemikleşme), daha önceden bulunan kıkırdak matriksi üzerine kemik matriksinin birikmesi ile oluşuyorsa buna da endokondral ossifikasyon (kıkırdak içi kemikleşme) adı verilir.⁽⁴⁹⁾

İntramembranöz veya endokondral kemikleşme ile ortaya çıkan ilk kemik, birincil veya örgü kemiktir. Birincil kemik geçici bir dokudur ve kısa sürede lameller veya ikincil kemikle yer değiştirir. Kemiğin büyümesi sırasında birincil kemik alanları, rezorpsiyon bölgeleri ve ikincil kemik alanları yan yana görülür. Kemiğin sentezlendiği ve ortadan kaldırıldığı bu bileşim (remodeling), büyüyen kemiklerin yanı sıra yetişkinlerin kemiklerinde de hayat boyu meydana gelir ancak yetişkinlerdeki hızı oldukça yavaştır.⁽⁴³⁾

İntramembranöz kemikleşme frontal, parietal, oksipital ve temporal kemikler gibi kafatasının bazı yassı kemikleri ile maksilla ve mandibulanın bazı kısımlarında görülmektedir. Bu tip kemikleşmenin olduğu sahalarda kıkırdak yapı oluşmaksızın kemik yapımı olur. Farklılaşmamış mezenkimal hücreler kemik yapım sahasına tabakalar halinde birikir.⁽⁴⁶⁾

Bu hücreler kan damarları, fibroblastlar ve osteoprogenitör hücreleri içeren bir gevşek organik matriks oluşumunu sağlarlar. Osteoprogenitör hücreler osteoblastlara dönüşürler ve organik matriks üzerinde mineralizasyonu sağlarlar.⁽⁴⁷⁾ Subperiosteal kemikleşme, bir intramembranöz kemikleşmedir ve kırık iyileşmesi sırasındaki periosteal iyileşme bu mekanizma ile gerçekleşir.⁽⁴⁶⁾

Endokondral kemikleşme kafatasının alt kısmı, omurga, pelvis, kol ve bacaklardaki kemikler ile mandibulanın bazı kısımlarında görülmektedir. Bu tip kemikleşme,

kıkırdağımsı matriks salınımı yapan ve ileride kondrositlere dönüşecek olan differansiye olmamış mezenkimal hücrelerin kemik yapım sahasında birikmesi ile başlar. Hyalin ve hyaline benzer yapıdaki kıkırdağın oluşmasından sonra, kıkırdağın bazı bölgeleri kalsifiye olur, kondrositler büyür, damarsal yapılar kıkırdak dokunun içerisine ilerler, kıkırdak dokunun içerisine yerleşen hücreler dokuda rezorpsiyon yaratarak kemik iliği boşluklarını oluştururlar. Damarsal yapılar ile sahaya ulaşmış olan osteoprogenitör hücreler osteoblastlara dönüşürler ve kalsifiye kıkırdak ve olgunlaşmamış kemik üzerinde kemik matriksinin oluşmasını sağlarlar. Olgunlaşmamış kemik ya da örgü kemik diye adlandırılan bu kemik farklılaşarak lameller kemiğe dönüşür.⁽⁴⁶⁾

Kemik iyileşmesi

Kemik dokusunda yaşam boyu hücre yapımı ve yıkımı bir denge içindedir. Kemik iyileşmesi, yaralanmayı takiben skar dokusu oluşturmada rejenerasyon yeteneği bulunan osseöz dokuda gelişen dinamik ve önemli bir süreçtir.⁽⁴⁴⁾

Kemikte meydana gelen travma ile yaralı bölgede genel doku tepkimeleri görülür. Bunlar esas olarak travma bölgesindeki kanamayı takiben granülasyon dokusunun oluşturulduğu pıhtılaşma olaylarıdır. Granülasyon dokusu vücutta bir yabancı cisme, harabiyete, yaralanmaya veya enfeksiyonlara karşı savunma tepkimesi esnasında oluşan özellikle makrofaj ve lenfositlerden meydana gelen bir dokudur. Pıhtılaşma sürerken granülasyon dokusu daha yoğun bağ dokusu haline dönüşür. Burada, yapısında bol miktarda kollajen fibrilleri bulunduran kıkırdak dokusu gelişmeye başlar. Böylece bağ dokusu ve kıkırdaktan meydana gelen bir doku oluşur. Daha sonra osteoprogenitör hücrelerin aktivasyonu ile kemik dokusu oluşmaya başlar. Böylece periosteumun altındaki trabeküllerin ağısı yapısı oluşur.⁽⁴⁹⁾

İyileşme sürecinde kan pıhtısı, hücreler ve hasar gören kemik matriksi makrofajlar tarafından ortadan kaldırılır. Kırık etrafındaki periosteum ve endosteum hızlı ve yoğun hücre çoğalması ile yanıt vererek kırığı saran bir doku hazırlar ve kırığın uçları arasına göç eder. Endokondral ve intramembranöz kemikleşme yoluyla birincil kemik meydana gelir. Birincil kemikten oluşmuş düzensiz şeritler, geçici olarak kırık uçlarını birleştirerek hızlı bir şekilde kemik kallusunu oluşturur. Kemik onarımı sürecinde ve hastanın giderek daha fazla hareket etmesi sırasında kemik üzerine uygulanan

kuvvetler kemik kallusunun yeniden şekillendirilmesine yarar. Eğer bu kuvvetler kemik büyümesi sırasında gerçekleşen ve dolayısıyla kemiğin yapısını etkileyen kuvvetlerle aynıysa kallusun birincil kemik dokusu kademeli biçimde eritilip emilerek ikincil doku ile yenilenir. Böylece kemik yeniden şekillendirilerek ilk yapısına tekrar kavuşur.⁽⁴³⁾

Kemiğin içinde veya kenarında bulunan kemik defektlerinin yeni kemikle dolması beklenmektedir. Ancak iyileşme mekanizmalarının yetersiz kaldığı, konjenital veya travmaya bağlı olarak ortaya çıkan deformitelerin ve kemik patolojilerinin cerrahi eksizyonu sebebiyle meydana gelen geniş kemik defektlerinin tedavisinde yeni kontur sağlanması ve kemik iyileşmesinin desteklenmesi amacıyla çeşitli kemik greft materyallerinin kullanımı gerekmektedir.⁽⁴⁹⁾

2.9 Yara İyileşmesi Aşamaları

- Hemostatik faz; periodontal cerrahi sonrası oluşan doku yaralanması sonrası başlangıç fazdır.⁽⁵⁰⁾ Defekt bölgesi oluşturan kan pıhtısı tarafından hızla kapatılır. Ekstravaze trombositler; nötrofiller ve kırmızı kan hücreleri gibi diğer kan kaynaklı hücreler ile kan pıhtısı içinde aktive ve agrege olur. Ekstrasellüler matriksin ana komponenti olan yeni oluşan fibrin ayrıca fibronektin ve vitronetin gibi hücre adezyon proteinleri içerir.⁽⁵¹⁾ Sıklıkla “geçici hücre dışı matriks” olarak adlandırılan bu hücre yığını ve fibrin açısından zengin matriks granülasyon dokusu olarak değişecektir. Kan pıhtısı formasyonu aynı zamanda inflamatuvar hücrelerin defekt bölgesine geçişi için bir başlangıçtır.⁽⁵²⁾

- İnflamatuvar faz; hemostatik faz ile paralellik gösterir. Nötrofiller, fibrinojenin bölünmesi sırasında salınan peptitler, kemokinler ve kompleman sistemi tarafından çekilir.⁽⁵³⁾ Çevre dokudaki hücre ekstravazasyonu ve göçü endotel hücreleri tarafından kontrol edilir.⁽⁵⁴⁾ Nötrofiller ve monositler, sırasıyla bir ve 24 saat içinde defekt bölgelerinde ortaya çıkar. Nötrofiller, fagositoz yoluyla uzaklaştırılmadan önce bakterileri öldürerek, yara yerini istilacı ve serbest proteazlardan temizler. Makrofajlar, enflamasyona dahil olabildikleri (M1 makrofajlar) ve aynı zamanda bir antienflamatuvar “M2a” fenotipine geçebildikleri için heterojen bir popülasyondur.^{(52,}

⁵⁵⁾ Genel olarak, inflamasyonun çözülmesi, lipid mediatörlerini içeren kontrollü bir

süreçtir.⁽⁵⁶⁾ Öncelikle katabolik inflamatuvar süreç geçicidir, ancak “yeni doku oluşumunun” anabolik fazının aşağıdaki adımları için çok önemlidir.⁽⁵²⁾

- Yeni doku formasyon fazı; fibroblast ve hücre dışı matriksten oluşan yüksek oranda vaskülarize dokuyu yansıtan morfolojik bir terim olan “granülasyon dokusu”nun oluşumu ile başlar. Katabolik fazın anabolik faza geçişi, en az üç hücre tipini (endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreleri) içeren karmaşık bir işlemin aktivasyonunu gerektirir.

Endotel hücreleri; Yeni kılcal damarların oluşumu için gerekli olan endotel hücreleri, orijinal kan damarlarının endotel hücrelerinden ve ayrıca dolaşımdaki endotel progenitörlerinden de elde edilebilir.⁽⁵⁷⁾

Fibroblastlar, yara kenarlarındaki bağ dokusundan, monosit kaynaklı fibrositlerden, damar kaynaklı perisitlerden ve ayrıca muhtemelen epitelyal mezenkimal geçiş olarak adlandırılan bir süreçle üretilebilir.⁽⁵⁸⁾

Epitel hücreleri, yara kenarlarındaki keratinositlerden köken alır, ancak en azından derideki kıl folikülünün kök hücreleri reepitelizasyona katkıda bulunabilir.⁽⁵⁹⁾ Fibroblastların bir kısmı düz kas hücrelerine benzeyen bir fenotiptedir.⁽⁶⁰⁾ Bu miyofibroblastlar yara kenarlarını birbirine çekebilir ve bu nedenle yara iyileşmesinin kritik bileşenleridir.⁽⁶¹⁾

- Skar dokusuyla sonuçlanan uzun vadeli yeniden şekillenme aşaması, çözünme ile başlar. Miyofibroblastların, fibroblastların, endotelyal hücrelerin ve makrofajların çoğu apoptoza uğrar ve sadece birkaç hücre içeren kollajen açısından zengin hücre dışı matriksi kalır. Hücre grubu intiharına yol açan sinyaller net değildir.⁽⁶²⁾ Ayrıca yara dokusunun estetik dezavantajlarının yanı sıra biyomekanik kapasitesinin de yaralanma öncesine göre daha az olduğunu kabul etmeliyiz. Fibrozis olarak da adlandırılan skar dokusu oluşumu, inflamasyon ile bağlantılı çeşitli patolojilerin ana patolojik faktörüdür.⁽⁵²⁾

2.10. Trombositten Zengin Plazma (TZP), Trombositten Zengin Fibrin (TZF) ve Diğer Trombosit Konsantrlerinin Çekim Soketlerine Uygulanması

Son yıllarda yapılan deneysel hayvan çalışmaları ve klinik araştırmalarda TZP ve TZF’nin çok geniş kullanım alanlarının olduğunu görmekteyiz. Sert ve yumuşak doku

iyileşmesini hızlandırma potansiyellerinden dolayı çekim soketlerine uygulandığı durumlarda da yara iyileşmesini hızlandırabileceği düşünülmüştür. Bu trombosit konsantrelerinin herhangi yan etkisi olmadan postoperatif yara iyileşmesi, ağrı ve ödem üzerine önemli düzeyde etkilerinin olduğu ve kemik rejenerasyonunu hızlandırdığı görülmüştür.⁽⁵⁾

2.10.1. Trombositten Zengin Fibrin (TZF) Fibrin Nedir?

Fibrin, fibrinojen adlı plazma moleküllerinin aktive olunmuş şeklidir. Bu çözülebilir fibril yapısındaki molekül ağırlıklı olarak hem plazmada hem de trombositlerin α granüllerinde bulunmakta ve hemostaz sırasında trombosit agregasyonunda belirleyici rol oynamaktadır. Başlangıçta oluşan trombosit kümelenmesini sağlamlaştırmak için biyolojik yapıştırıcı şekline dönüşerek koagülasyon sırasında hasar görmüş damar duvarlarında koruyucu tabaka oluşturmaktadır. Koagülasyon reaksiyonlarının son ürünü olan fibrinojen trombin aracılığıyla çözülebilir şekilden çözülemez fibrine dönüşmekte ve polimerize olan fibrin jel yara bölgesinde sikatrisyel matriks oluşturmaktadır.⁽⁶³⁾

2.10.2. TZF'nin Tarihsel Gelişimi

Trombositlerin rejeneratif özellikleri 70'li yıllarda ortaya konulmuş ve kollajen sentezinin artması, hücre mitozu, kan damarlarının gelişmesi, yara bölgesine diğer hücrelerin göç etmesi, hücre farklılaşmasının uyarılmasına neden olacak büyüme faktörleri içerdiği belirlenmiştir.^(64, 65)

1970 yılında, fibrinojenin trombin ve kalsiyumla polimerize edilmesiyle elde edilen "fibrin yapıştırıcı" Matras tarafından tanımlanmış ve sıçan modellerinde deri yaralarının iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir.⁽⁶⁶⁾ 1986 yılında Knighton ve ark. ilk kez "trombosit kaynaklı yara iyileşmesi faktörleri" adlandırdıkları trombosit konsantrasyonunun deri ülserlerinin kontrol altına alınmasıyla beraber iyileşmeyi hızlandırdığını göstermişlerdir.⁽⁶⁷⁾ Daha sonra 1997 yılında Whitman ve ark. oral cerrahi işlemlerde trombositten zengin plazma (TZP) kullanılmasını ortaya koymuş ve TZP'nin hem konak kemikte hem de kemik greftlerinde osteoprogenitör hücrelerin artmasına neden olacak büyük avantajının olduğunu bildirmişlerdir.⁽⁶⁸⁾

2001 yılında da Fransada Choukroun tarafından trombosit konsantrelerinin ikinci jenerasyonu olan Trombositten Zengin Fibrin (TZF) tanımlanmıştır. TZF esas olarak trombositler, lökosit sitokinleri ve çok sayıda büyüme faktörleriyle zengin otojen fibrin matriksten oluşmaktadır.⁽⁶⁹⁾

Trombosit türevlerinin ilk jenerasyonu olan TZP'nin yerini alabilmek için geliştirilen TZF'nin elde edilmesi daha basit ve güvenilir sayılmaktadır.^(70, 71) Trombositlerde olan bu büyüme faktörlerinin yoğunlaştırılmış süspansiyonları olan trombosit konsantreleri, bioaktif cerrahi katkı görevi yaparak, lokal uygulamada yara iyileşmesini uyarmaktadır.⁽⁶⁴⁾

2.10.3. TZF'nin içeriği

Standart 10 ml enjektörle alınan kanın santrifüjüyle elde edilen TZF'de 10 ml kanda bulunan tüm bileşenler vardır. Bunlar başlıca;

- Trombositler
- Trombosit büyüme faktörleri
- Lökositler
- Sitokinler
- Fibrin
- Dolaşımdaki kök hücrelerdir.⁽⁷²⁾

2.10.4. Trombosit Yapısı

Kemik iliğindeki megakaryositlerden oluşan trombositler çekirdeksiz ve disk şeklindedirler. Ortalama 8-10 gün yaşam süresi olan trombositlerin sitoplazmalarında olan çok sayıdaki granüllerin içeriği aktive olunduklarında dışarı salgılanmaktadır. α -granüller trombositlere özel (β -tromboglobulin gibi) ve trombositlere özel olmayan (fibronektin, fibrinojen, diğer koagülasyon faktörleri, büyüme faktörleri, immunoglobulinler, fibrinoliz inhibitörleri vb.) çok sayıda protein içermektedir. Dens granüller ise kalsiyum, serotonin vb. içermektedir. Aynı zamanda trombositlerin iki katlı fosfolipid membranındaki reseptörler çok sayıda molekülleri (kollajen, trombin

vb.) bağlayabilmektedir. Yara bölgesinde trombositlerin agregasyonu ve sonrasında degranülasyonu sonucunda sitokinlerin açığa çıkması, fibrin matriks içinde hücre migrasyonu ve proliferasyonunu stimüle etmekte ve böylece iyileşmenin ilk aşaması başlatılmaktadır.⁽⁶⁹⁾

2.10.5. Trombosit Sitokinleri

TZF içindeki trombosit sitokin miktarı bu biyomateryalin özelliklerinin anlaşılmasında önemli aşama oluşturmaktadır çünkü bu sitokinler, anahtar inflamasyon ve iyileşme mediatörleridir. Aynı zamanda trombosit sitokin miktarından daha çok, bu sitokinlerin fibrin matriks içindeki şeklinin de belirlenmesi önem arz etmektedir.⁽⁷³⁾

TZF fibrin matriksi trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF- β), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF- β 1), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), insülin benzeri büyüme faktörü (İGF-1) gibi büyüme faktörleri ve interleukin 1 β , (IL-1 β), IL-6, IL-4, tümör nekroz faktörü (TNF- α) gibi sitokinler içermektedir.⁽⁷⁴⁾

Trombosit büyüme faktörleri Dönüştürücü büyüme faktörü- β 1 (TGF- β 1)

TGF β , 30'dan fazla üyesi olan çok geniş bir süper ailedir. En çok üretilen izoformu TGF- β 1dir. Sadece trombositlerin α granüllerinden değil hücreler arası iletişimde de üretilir.⁽⁷⁵⁾ Etkileri; uygulanan miktar, matriks çevresi ve hücre tipine göre değişkenlik gösterir. Örneğin osteoblastların çoğalmasını arttırdığı gibi kolayca inhibe de edebilir. Tüm sitokinler arasında en kuvvetli fibrozis ajanıdır.⁽⁷⁶⁾ Osteoblast ve fibroblastlarda tip1 kollajen üretimini artırır (fibrozis). Fibröz iyileşmeyi tetikleme kapasitesi nedeniyle enflamatuvar düzenleyici olarak dikkate alınır.⁽⁷²⁾

Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF)

Trombosit kökenli büyüme faktörleri mezenkimal hücrelerin göçü, çoğalması ve sağ kalımları için gereklidir.^(77, 78) Spesifik reseptörlerinin dağılımına göre bu hücrelerin gelişimini uyarabildikleri gibi inhibe de edebilirler.⁽⁷⁹⁾ Embriyonik gelişim ve tüm doku yenilenme mekanizmalarında rol alırlar. Bu nedenle PDGF'ler fizyolojik iyileşme ve ateroskleroz patogenezinde ve birçok diğer fibroproliferatif hastalıkta (ör: neoplaziler, pulmoner ve renal fibrozis) kritik role sahiptir.⁽⁸⁰⁾ PDGF'ler mezenkimal hücrelerin migrasyonu, proliferasyonu ve sağ kalımının en önemli regülatörleridir.

Farklı bağ doku hücreleri için potansiyel büyüme faktörü olan PDGF, aynı zamanda makrofajlar, endotelyal hücreler, fibroblast ve glial hücreler tarafından da sentezlenmektedir. PDGF'nin farklı plazma proteinleri ve ekstrasellüler matrikse bağlanması bu faktörün lokal konsantrasyonunu artırmaktadır. PDGF'nin hücre yüzeylerinde bulunan özel yüksek afiniteli resöptörlere bağlanması hücre proliferasyonunu stimule etmektedir. İn vitro olarak PDGF'nin tüm izoformlarının periodontal ligament hücrelerinin proliferasyonunu indüklediği gösterilmiştir.⁽⁸¹⁾

PDGF aynı zamanda periodontal ligament hücreleri için kemotaksis özelliği taşımakta, kollajen ve hyaluronik asit sentezini uyarmaktadır. PDGF; hücre proliferasyonu, kemotaksis, hücre farklılaşması ve ekstrasellüler matriks sentezini etkilemekle kemik oluşumunu hızlandırmaktadır.⁽⁸²⁾

Simion ve ark. köpeklerde yaptığı çalışmada, PDGF'yi deproteinize edilmiş kansellöz sığır kemik bloklarıyla kombine şekilde kullanmış ve periodontal kemik yüksekliğinde vertikal artış olduğunu gözlemlemiştir.⁽⁸³⁾

Urban ve ark. bir klinik vaka raporunda, rhPDGF'nin kemik minerali veya bariyer membranla kombine kullanılmasının, periodontal kemik defektleri çevresinde yeni kemik oluşumunu artırdığını belirtmiştir.⁽⁸⁴⁾

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)

Hücre koruyucu ajandır. İnsülin benzeri büyüme faktörleri tümör hücreleri dahil birçok hücrenin farklılaşması ve çoğalması için pozitif düzenleyici ajanlardır. Bu sitokinler hücreler için çoğalma mediatörleri olmalarına rağmen, hücreleri matriksteki birçok apoptotik uyarandan koruyan sinyaller üreterek apoptozu düzenleyen en önemli sitokinlerdir.⁽⁸⁵⁾ IGF'ler trombositlerden salgılanmalarına rağmen, dolaşımdaki kanda yüksek oranda bulunurlar. Bir çalışmada TZF'deki IGF'nin trombosit aktivasyonundan kaynaklanmadığı, IGF'nin en yüksek konsantrasyonunun plazmada bulunduğu gösterilmiştir.⁽⁸⁶⁾

Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

Anjiogenezin ana düzenleyicilerinden biri vasküler endotelyal büyüme faktörüdür (VEGF). VEGF sinyal yolağının fizyolojik anjiogenezde hız kısıtlayıcı olduğu kabul edilmektedir. VEGF ailesi, glikoprotein yapısında olan 7 üyeden oluşmuştur. Memelilerde bulunan VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, plasental büyüme faktörü (PlGF), parapox virüslerinde bulunan VEGF-E, yılan zehirinde bulunan ve VEGF-F bunlar arasında sayılabilir.⁽⁸⁷⁾

2.10.6. TZF'nin Yara İyileşmesine Etkisi

İyileşme ve yumuşak doku maturasyonunda anahtar rol oynayan angiogenez, immunité ve epitelyal ilerleme gibi 3 önemli fenomen TZF membranları tarafından desteklenmektedir. Angiogenesis yara içinde yeni kan damarlarının oluşmasıdır. Bunun için endotelyal hücrelerin fenotip değişikliği, migrasyonu ve bölünmesini sağlayan ekstrasellüler matriks gerekmektedir. Fibrin matriksin angiogenesisi yönlendirdiği kesin olarak netlik kazanmıştır.⁽⁸⁸⁾

Fibrin matriksin angiogenesis özelliği fibrin jelin 3 boyutlu yapısı ve aynı zamanda fibrin ağ içindeki sitokinlerin etkileriyle açıklana bilmektedir. Fibrin jel içindeki bu faktörlere fibroblast büyüme faktörü (FGFb), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi sitokinler dahildir. Bazı çalışmalar FGFb ve PDGF'nin yüksek afiniteyle fibrin jele bağlanabildiğini göstermektedir. Bunlardan ilave angiogenesisin uyarılması çok sayıda farklı büyüme faktörlerinin de fibrinle bağlanması ile açıklanabilmektedir.^(89, 90)

Nehl ve Hermann, in vitro modellerde, fibrin fihtının yapısı ve mekanik özelliklerinin de önemli faktörler olduğunu göstermişlerdir. Fibrin matriksin rijitliği endotelyal hücrelerin FGFb ve VEGF stimülasyonuna bağlı kapiller oluşmasına önemli düzeyde etki etmektedir. Fibrin matriks konfigürasyonundaki bu farklılıklar fibrin jel, konsantre trombosit zengin plazma (cTZP) ve TZF arasındaki biyolojik kinetik farklılığının anlaşılması için çok önemlidir.⁽⁹¹⁾

Angiogenesisin önemli aşamalarından biri de hücrelerin fibrin, fibronektin ve vitronektine bağlanmasını sağlayan endotelyal hücreler tarafından $\alpha\beta3$ integrin ekspresyonudur. Bu integrin ekspresyonunun ayarlanması fibrinin kendi içinde

taşınmaktadır. Fibrin ve fibrinojenin parçalanma ürünleri nötrofil migrasyonunu uyarmakta ve CD11c/CD18 reseptörlerin membran ekspresyonunu artırmaktadır. Bu reseptörler de nötrofillerin endotele ve fibrinojene adezyonuna olanak tanımaktadır.⁽⁸⁹⁾

Aynı zamanda nötrofillerin fagositozu ve enzimatik parçalanma prosesi fibrinojenin parçalanma ürünleri tarafından ayarlanmaktadır.⁽⁹²⁾

Nötrofillerden sonra yara bölgesinde monositler görülmektedir. Makrofajların yara bölgesinde kolonizasyonu fibronektin ve fibrin ağda bulunan kemotaktik ajanlar tarafından kontrol edilmektedir.⁽⁹²⁾

2.10.7. Fibrin ve Yara Kapanması

Fibrin matriks yara bölgesinin kapanmasını yönlendirmekte, epitel hücreleri ve fibroblastların metabolizmasını etkilemektedir. Yara bölgesinde epitel hücreleri kaybolduğunda yara kenarlarındaki hücreler bazal ve lateral uzantılar oluşturmakta ve daha sonra bu hücreler fibrinojen, fibronektin ve vitronektin tarafından oluşturulan geçici matrikse göç etmektedir.⁽⁹³⁾

Bu göç ve fibrin parçalanması sonucunda da, fibroblastlar tarafından kollajen sentezinin başlanması in vitro iyileşme modellerinde tanımlanmıştır.⁽⁹⁴⁾

2.10.8. Angiogenesis ve Kök Hücrelerin Migrasyonu

Hemostaz ve iyileşme sürecinde fibrin pıhtı tarafından sirkülasyondaki kök hücreleri yakalanmakta ve yara bölgesine getirilerek yeniden damarlanma başlatılmaktadır. Fibrin matrikse yerleşmiş bu hücreler salgılanan sitokinlerle beraber vasküler ve doku onarımına izin vermektedir.⁽⁹⁵⁾ TZF de fizyolojik matriks gibi kök hücreleri için ağ görevi görmek ve özellikle fibrin membran içinde angiogenesisi hızlandırmaktadır.⁽⁹⁵⁾

2.10.9. Fibrin ve Mezenkimal Kök Hücreleri

Kemik iliğinin mezenkimal kök hücreleri kemiğin tüm hücrelerine ve diğer doku hücrelerine farklılaşabilmektedir. Kandan hasar görmüş dokulara getirilen bu farklılaşmamış hücreler burada farklı hücre tiplerine farklılaşabilmektedir. Bu başlangıç, farklılaşma için fibrin ve fibronektinden oluşan geçici skar matriksin olması

çok önemlidir. Bu da hücrelerin taşınması için destekleyici gibi neden fibrin matriks kullanıldığını göstermektedir.⁽⁹⁶⁾

Bazı araştırmacılar kemik defektlerinin onarımı için mezenkimal kök hücre naklinde fibrin matriksin optimal destek oluşturduğunu göstermişlerdir. 18 mg/mL fibrinojen 100 IU/mL trombinle aktive edilerek elde edilen deneysel fibrin matriksin, in vitro olarak kök hücre proliferasyonu ve migrasyonu için optimal olduğu görülmüştür.⁽⁹⁷⁾

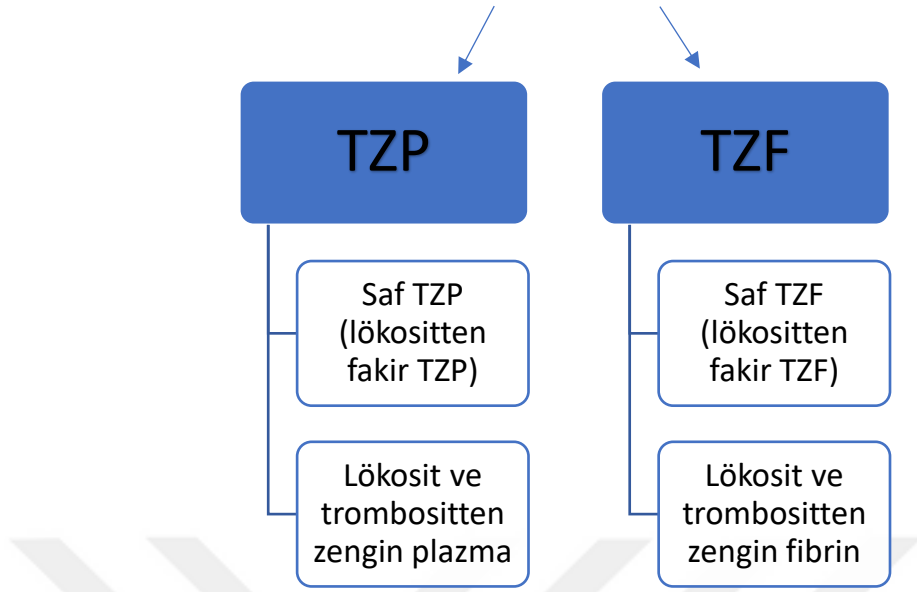
2.10.10. Fibrin ve Kemik Dokusu

İyileşme sürecinde fibrin ve kemik hücreleri arasında direkt bağlantı iyi bilinmemektedir. Diğer taraftan fibrinin kemik iyileşmesi üzerine etkilerini inceleyen hayvan çalışmalarının sonuçları da çelişkilidir. Bazı çalışmaların kemik iyileşmesini hızlandığını bazılarının da değişmediğini bildirmesi, çalışmalardaki hayvan türü, kemik defekti ve fibrin jeldeki farklılıktan kaynaklanabilir. Bu çelişkilere rağmen fibrin kemik morfojenetik protein (BMP) taşıyıcıları için destekleyici matriks olarak tanımlanmaktadır. BMP'lerle bağlantılı fibrin matrikslerin anjiyotrofik, hemostatik ve osteokondüktif özellikleri söz konusudur. İçinde BMP'ler taşıyan fibrin matriks kas içine nakil olduğunda, hızlı şekilde açığa çıkan BMP'ler kemik indüklenmesine neden olmaktadır. Sitokinlerin böyle hızlı şekilde açığa çıkması TZF gibi doğal fibrin pıhtının en önemli özelliğidir.⁽⁹⁸⁾

2.10.11. Trombosit Konsantrelerinin (Türevlerinin) Sınıflandırılması

Lökositlerin olma durumu ve fibrin yapısı esas alınarak yapılan son sınıflandırma şu şekildedir^(99, 100) :

Trombosit Türevleri



Şekil 2.4. Trombosit Türevleri

Saf TZP (lökositten fakir TZP): lökosit yok ve aktive olduğunda düşük dansiteli fibrin ağ söz konusudur. Likit solüsyon ve aktive edilmiş jel şeklinde kullanılmaktadır.

Lökosit ve trombositlerden zengin plazma: aktive olduğunda düşük dansiteli fibrin ağla beraber lökositler var. Saf TZP gibi iki şekilde kullanılmaktadır.

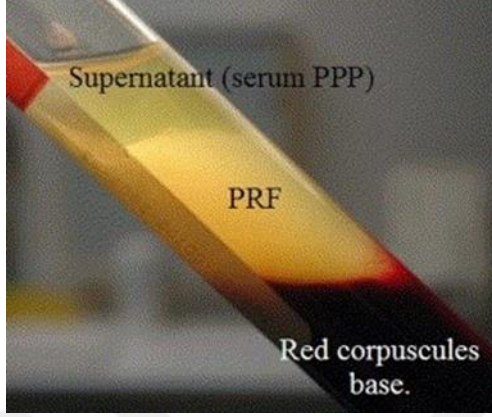
Saf TZF: lökosit olmasa da yüksek dansiteli fibrin ağ söz konusudur. Fazla aktive edilmiş jel şeklinde kullanılmaktadır.

Lökosit ve trombositlerden zengin fibrin: yüksek dansiteli fibrin ağla beraber lökositler var, aynen saf TZF şeklinde kullanılmaktadır.

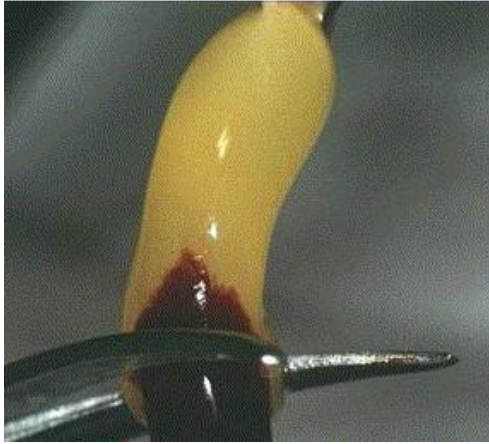
2.10.12. TZF'nin Hazırlanması

Hastadan alınan venöz kan, antikoagülan içermeyen 10 ml'lik cam kaplı plastik veya cam tüplere alınmakta ve bekletilmeden 3000 rpm'de 10 dk veya 2700 rpm'de 12 dk santrifüj edilmektedir.^(69, 101) Tüp içinde antikoagülan madde olmaması nedeniyle birkaç dakika içinde tüpün duvarlarına temas eden trombositler pıhtılaşma faktörlerini salgılamaya başlar ve pıhtılaşma işlemi başlamış olur. Başlangıçta tüpün üst kısmında yoğunlaşmış fibrinojen trombin salınması ile fibrine dönüşmeye başlar. Santrifüj sonunda tüpün tabanında kırmızı kan hücrelerini içeren tabaka, orta kısmında TZF pıhtı, yüzeyinde asellüler plazma oluşmaktadır (Şekil 2.5). Trombositler teorik olarak

fibrin ağına içine çekilmiştir.^(69, 71) Kan alındıktan hemen sonra santrifüj edilmezse fibrinde diffüz polimerizasyon oluşmakta ve bu da pıhtı oluşumu ile sonuçlanarak miktarı ve kaliteyi azaltmaktadır.⁽¹⁰²⁾



Şekil 2.5. TZF hazırlanması sırasında santrifüj sonrası tüpte oluşan tabakalar yukarıdan aşağıya; asellüler plazma (serum PPP), Fibrin pıhtı (TZF), kırmızı korpüsküler tabaka⁽⁶⁹⁾



Şekil 2.6. TZF⁽⁶⁹⁾

TZF prosesinden sonra örnek tüplere alınmış kan 3 tabakaya ayrılmaktadır:

- 1) Hücre içermeyen plazma veya trombositten fakir plazma tabakası. En üstte yerleşen bu tabaka isminden de görüldüğü gibi trombosit içermemekte ve açık sarı renktedir.
- 2) Orta tabaka TZF tabakası: fibrinden zengin bu tabaka polimerize yapısında büyüme faktörleri ve sitokinler taşımaktadır.
- 3) En alt kırmızı renkli tabaka kırmızı kan hücreleri içermektedir.

Kan alındıktan sonra cam tüplere konulduğunda, camla temas sonucu intrinsik koagülasyon prosesi başlamakta ve kan plazma ve pıhtıya ayrılmaktadır. Bu yüzden

başarılı bir şekilde TZF hazırlanması için, kan alma işleminin hızlı ve sonrasında hemen santrifüje edilmesi tavsiye edilmektedir.⁽¹⁰³⁾

En üst tabakadaki asellüler fraksiyon uzaklaştırıldıktan sonra orta TZF fraksiyonu pensle tutularak alt eritrosit tabakasıyla birlikte cam tüpten çıkarılmaktadır. Fibrin pıhtı steril bir yüzeye konulduktan sonra eritrosit tabakası nazikçe kazınmaktadır.⁽⁶⁹⁾

Uniform kalınlıkta TZF membranı elde etmek için PRF Box cihazı da kullanılabilir. Baskı uygulanması yavaş, kibar ve homojen şekilde yapılarak elde edilmiş membran homojen şekilde serumla ıslatılmaktadır. Ekstrinsik büyüme faktörü katkısı olmadığından intrinsik büyüme faktörlerine herhangi etki söz konusu değildir.⁽⁹⁹⁾

Ayrıca bu işlem sırasında fibronektin ve vitronektinle zengin serum eksuda elde edilebilmektedir.⁽¹⁰⁴⁾

Trombositlerin göç etmesi ve agregasyonunda çok önemli rol oynayan anahtar proteinler olan fibronektin ve vitronektin aynı zamanda fibrin pıhtı yapısının da anahtar komponentidir. Fibrin pıhtının sert yapısı 7 günden daha fazla sürede fibronektinin yavaşça salgılanmasına bağlıdır. İlk başta salgılanan fibronektin eksudadaki serbest fibronektindir, daha sonra yerini TZF membrandan salgılanan fibronektin almaktadır. Diğer taraftan TZF membranından ilk 4 saatte vitronektin salgılanmakta, devam eden 7 günde önemsiz düzeyde vitronektin salgılanmaktadır.⁽¹⁰⁵⁾

Aynı zamanda trombosit büyüme faktörleri TZF'nin biyolojisi ve fonksiyonlarında önemli rol oynamaktadır. TZF pıhtısı santrifüj sırasında oluşan polimerizasyon prosesinden doğal yolla elde edildiğinden, doğal fibrin yapısı söz konusudur. Bu doğal yapının da büyüme faktörlerinin yavaş salınımı için güvenilir olduğu düşünülmektedir. Aynı şekilde yavaş salınım TZP'de görülmemektedir. TZP'de çok hızlı ve yapay trombosit aktivasyonu, fibrin ağı çok yumuşak ve zayıf olduğu bilinmektedir.^(102, 106)

Büyüme faktörlerinin en yüksek düzeyde salgılanması da faktörlere göre değişmektedir. Örneğin, TGF-b 5-7. günlerde, VEGF 1-2.günlerde ve PDGF 3-5.günlerde en üst düzeyde salgılanmaktadır.⁽¹⁰⁵⁾

Aynı zamanda lökositlerin de yarıdan fazlası TZF membranı içinde tutulmaktadır. Membranda olan bu lökositler sadece antienflamatuar hücre görevi görmemekte,

kemokinler, antienflamatuar sitokinler (IL-4, IL-10, IL-13) ve opioid peptidler gibi antinositif moleküller salgılayarak ağrı kontrolüne yardımcı olmaktadır.⁽¹⁰⁰⁾

TZF'nin en önemli özelliği trombositleri tutarak, fibrin pıhtı içinde sitokinlerin yavaşça açığa çıkarılmasıdır. Histolojik incelemelerde trombositlerin daha çok fibrin pıhtıyla eritrositlerin birleşim yerinde, yani fibrin pıhtının alt kısmında toplandığı bildirilmiştir. Aynı zamanda TZF matrikste fibrin polimerlere birleşik şekilde görülen heparin ve hyaluronik asit iyileşme prosesine ve hücrelerin göç etmesine yardımcı olmaktadır. 3 boyutlu fibrin yapının oluşmasıyla sonuçlanan doğal polimerizasyon sitokinlerin 7 günden daha fazla süre boyunca yavaşça açığa çıkmasında etkili olduğu bulunmuştur.⁽⁹⁹⁾

İyileşmenin başlangıç aşamasında trombositlerin degranülasyonu sonucu açığa çıkan sitokinler, fibrin matriks içine hücre migrasyonu ve proliferasyonunu stimüle etmektedir. TZF'nin tedavi edici etkisinde esas rolü fibrin matriks oynamaktadır. Fibrinojenin aktive edilmiş şekli olan fibrin trombositlerin α granüllerine çok sayıda büyüme faktörleriyle beraber bulunmaktadır. Aynı zamanda fibrin matriksin içinde eşkenar bağlantı oluşturan zayıf trombin konsantrasyonu söz konusudur. Bu bağlantı sayesinde iyi bir fibriler ağ oluşmakta, bu ağ da sitokinlerin tutulması ve hücre migrasyonunu desteklemektedir. Bu organizasyon da elastik ve çok güçlü TZF matriksinin oluşmasıyla sonuçlanmaktadır.⁽⁷¹⁾

TZF'nin bu yapısı iskele görevi görmekte, mekanik destek sağlamakta ve biyolojik bağlayıcı görevi yapmaktadır. Hücrelerin göç etmesini hızlandırması yeniden damarlanmayı ve greft kullanıldığı durumlarda sağ kalımı artırmaktadır. Fibrin ağ içinde lökositlerin olması ve sitokinlerin yavaş salınımı inflammatuar ve iltihabi proseslerin kendiliğinden düzenlenmesi (self-regulation) ve iyileşmenin devam etmesine neden olmaktadır.⁽¹⁰⁷⁾

TZF'nin avantajları:

- Basit ve ucuz işlem olması
- Sıgır trombini ve antikoagülan kullanımını gerektirmemesi
- Yavaş polimerizasyona bağlı iyileşme avantajı
- Hücre migrasyonu ve proliferasyonunda çok etkili olması
- İmmün sisteme destekleyici etkisinin olması

- Hemostaza destek olması.⁽⁶⁹⁾

TZF'nin dezavantajları:

- Otojen kandan elde edildiğinden miktarı sınırlı
- TZF'nin başarılı sonuçlar verebilmesi için kan alındıktan hemen sonra santrifüj gerektirmesi
- Cam tüplere ihtiyaç duyulması
- Kan alınması minimal da olsa invaziv işlem olduğundan hastanın izin vermemesi.^(69, 108)

2.10.13. TZF'nin Diş Hekimliğinde Kullanımı

Kemik içi defektler, rejeneratif işlemler, endo-perio lezyonlar gibi periodontal lezyonlarda biyolojik iskele gibi TZF kullanılabilir. Yönlendirilmiş doku rejenerasyon membranlarıyla kıyaslamada in situ olarak TZF periodontal progenitör hücrelerin proliferasyonu ve migrasyonunu desteklemektedir. Büyüme faktörleri ve sitokinlerin yavaş salınımına bağlı olarak gingival dokulara indüktif etkileri de vardır.⁽¹⁰⁹⁾

Rejeneratif Endodontik Tedavide Kullanılması

Bazı vaka raporlarında, TZF'nin MTA ile kombine şekilde kanal dolgu materyali gibi kullanılmasının apeksi açık dişlerin endodontik tedavisinde yararlı olabileceği bildirilmiştir. TZF'nin MTA ile kombine edilmesinin, kök hücrelerinin odontoblastlara farklılaşmasını stimüle etmekte sinerjist etki gösterdiği hipotezi ileri sürülmüştür.⁽¹⁰⁹⁾

Revaskularizasyon ve Revitalizasyon

Revaskularizasyon veya yeniden damarlanma rejeneratif endodontide en çok araştırılan başarılı bir yaklaşımdır.⁽¹⁰⁹⁾ Nekrotik enfekte immatür dişin total kanal dezenfeksiyon şartlarında TZF'nin katkılarıyla beraber revitalizasyonunun (yeniden canlılığının kazanılması) mümkün olduğu gösterilmiştir.⁽¹¹⁰⁾

Çocuklarda immatür nekrotik dişlerde pulpa-dentin kompleksinin rejenerasyonunda TZF'nin ideal biyomateriyal olması iskelesinde taşıdığı lökosit ve büyüme faktörlerinin doku iyileşmesini hızlandırma potansiyeline bağlıdır.⁽¹⁰⁹⁾

Sinüs Lift İşlemlerinde TZF'nin Tek Başına veya Greft Materyalleriyle Beraber Kullanılması

Sinüs lift işlemlerinde TZF'nin tek başına greft materyali olarak aynı seansta implantla beraber kullanılmasının basit ve umutlandırııcı sonuçlar verdiğini bildirilmektedir. Çok sayıda klinik vaka raporlarında açık sinüs lift işlemlerinde biyomateriyal olarak sadece TZF'nin kullanıldığı bildirilmektedir. TZF membranlarının pahalı olmaması ve kolay manipüle edilen biyomateriyal olması, yüklemmeden önce iyileşme süresini azaltması sinüs lift işlemlerinde tavsiye edilmesinin başlıca nedenleridir.^(111, 112)

TZF'nin fibrin matriksinin özelliği ve büyüme faktörlerinin yavaşça açığa çıkması bazı durumlarda ksenogreft ve pahalı kollajen membranlar yerine onu ideal biyomateriyal konumuna getirmektedir.⁽¹¹¹⁾

TZF'nin iyileşmeyi hızlandırmasından dolayı Schneiderian membranını korumak ve osteotomi penceresini örtmek için ucuz ve başarılı yöntem sayılmaktadır. Schneiderian membranında perforasyon veya yırtılma olduğunda da a-TZF membranlarının bariyer olarak kullanılabilmesi vaka raporlarında bildirilmiştir.⁽¹¹³⁾

Erken veya Geç Dönem İmplant Uygulamaları İçin Alveolar Soket Koruma (Soket Ogmentasyonu).

Diş çekimi sonrası TZF membranlarının kullanılması alveolar kret genişliğinin korunması ve alveolar kemik iyileşmesini hızlandırdığı görülmektedir.⁽¹¹⁴⁾ TZF çekim soketleriyle beraber komplikasyonlu çekim soketlerinde, kistik lezyonlara bağlı ciddi kemik defektlerinde ve kist enükleasyonu sonrasında da erken kemik ve gingival rejenerasyon amacıyla kullanılmaktadır.⁽¹¹⁵⁾

Klinik ve histolojik çalışmalar, taze çekim soketinin TZF membranla doldurulmasının implant yapımına hazırlık için tedavi alternatifi olduğunu göstermektedir. Alternatif olarak kemik greftleriyle doldurulan soketlerde, greftin üzerini örtmek için TZF kullanılabilir.⁽¹¹⁶⁾

Özellikle dişetiyle yara kapanmasının imkansız olduğu veya suturela kapatmanın zor olduğu durumlarda daha da önem kazanmaktadır. Buradaki TZF membranının amacı dişeti iyileşmesini stimüle etmek olsa da aynı zamanda biyolojik bariyer görevi görerek kemik greftini oral kaviteden koruyarak soket içinde kalmasını sağlamaktadır. Bu teknik aynı zamanda çekim soketini ogmente etmek için kompleks flep işlemlerinin yapılması ve yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) protokollerinin gerekmediği göstermektedir.⁽¹¹⁷⁾

Dehisens ve Fenestrasyonların Kapatılması

Bazı vaka raporları TZF ve kemik greftlerinin kombine kullanılmasının basit ve ucuz yöntem olmasından dolayı ve TZF'nin büyüme faktörleriyle beraber fibrin iskelesinin dehisens ve fenestrasyon vakalarında yumuşak doku ve kemik iyileşme süresini azalttığını bildirmektedir.^(118, 119)

Aynı zamanda implant çevresindeki fenestrasyonların da tedavisinde başarıyla kullanıldığı gösterilmiştir. TZF membran parçalara bölünerek veya trombosit sıvısı şeklinde greft materyalleriyle karıştırılarak defektlerin kapatılmasında kullanılabilir.⁽¹²⁰⁾

Periimplant Kemik Defektlerinin Tedavisi

Hamzaçebi ve ark. yaptıkları klinik çalışmada periimplant defektlerin tedavisinde TZF kullanılmasının tek başına konvansiyonel flep cerrahisinin kullanılmasıyla kıyaslamada, kemik defektinin tipinden bağımsız olarak daha etkili olduğu bildirilmiştir.⁽¹²¹⁾

Başka bir çalışmada başarılı sonuç elde etmek için, debridman ve lazerle dezenfeksiyon sonrası kemik defekti kanla karıştırılmış sentetik hidroksiapatitle doldurulmuş ve greftlenmiş bölge yumuşak doku infiltrasyonunu engellemek için TZF membranla kapatılmıştır. Araştırmacılar, büyüme faktörlerinin salgılanmasından dolayı TZF membranının greft hemostazını koruduğu ve tedavi başarısına yardım ettiğini bildirmişlerdir.⁽¹²²⁾

Periodontal Cerrahi /Kemik İçi ve Periodontal Furkasyon Defektleri

Agresif periodontitisli hastalarda açılı defektlere TZF membranların uygulandığı hastalarda, periodontal cerrahiyi takiben 9.ayda sondlama derinliğinde ciddi azalma olduğu görülmüştür. Periodontal rejenerasyonu artırmak için açılı defektlerde TZF uygulanmasının rekonstrüktif tedavide etkili olabileceği rapor edilmiştir.⁽¹²³⁾

Teorik olarak kemik içi defektlerde TZF tek başına veya greft materyelleriyle beraber kombine şekilde greft olarak kullanılabilir.⁽¹¹⁷⁾

TZF membranı solid materyal olduğundan kemik içi defektlerde kolay manipülasyon avantajı vardır. Aynı zamanda kemik içi defektler doldurulduktan sonra TZF membranlar koruyucu membran olarak da kullanılabilir. YDR membranlarıyla kıyaslamada, in situ olarak TZF membranlar daha çabuk remodelinge uğramakta, büyüme faktörleri ve diğer matriks proteinlerinin yavaş açığa çıkmasıyla beraber periost ve gingival dokuların uyarılmasını hızlandırmaktadır.^(99, 104)

Diş Eti Çekilmeleri

Diş eti çekilmelerinin TZF kullanarak tedavi edilmesi yönelik klinik veriler umut verici sayılmamaktadır.⁽¹²⁴⁾ Bu konudaki çalışmaların limitasyonları olsa da Miller sınıf I ve II dişeti çekilmeleri olan hastalarda TZF kullanılması kök yüzeyinin örtülmesini sağlamamakta ve keratinize mukozanın genişliğini artırmamaktadır.^(125, 126)

Palatinal Bandaj

Palatinal bölgeden alınan bağ dokusu grefti sonrası TZF membranlar palatinal yara bandajı veya koruyucu membran olarak kullanılabilir. Vaka raporlarında, palatinal donör bölgede TZF membranlarının kullanılması yara iyileşmesini önemli düzeyde hızlandırdığı, hasta konforunu artırıp iyileşme zamanını azalttığı gösterilmiştir.⁽¹²⁷⁾

Oral Cerrahide Çekim Soketinin Ogmentasyonu ve İyileşmesinde Kullanımı

Oral ve maksillofasiyal cerrahide kanıta dayalı çalışmaların çoğu, kemik iyileşmesini hızlandırmaya ve 3.molar cerrahisi sonrası oluşan komplikasyonların önlenmesini kapsamaktadır.^(128, 129)

Çekim soketinin iyileşmesi ve remodelingi özellikle kan pıhtısının başlangıç stabilizasyonu ve yara yerinin dişetiyle hızlı kapanmasına bağlıdır. Bu durum çekim soketine fibrin jelin (kemik greftleriyle veya greftsiz) konulması ve üzerinin fibrin membranla kapatılmasıyla elde edilebilmektedir. Çekim soketlerinin doldurulması için biyomateryal olarak TZF kullanılması, yumuşak doku iyileşmesi ve kemik rejenerasyonunu hızlandırdığından postoperatif ağrı gibi enflamasyonun erken yan etkilerini azaltmasından dolayı kullanışlı bir işlem olarak tavsiye edilmektedir.⁽¹³⁰⁾

Çekim soketlerinin TZF ile augmentasyonu özellikle çekim sonrası immediate implantasyonda, erken veya geç dönem implant uygulamalarında endikedir.^(128, 131)

Sistemik Sağlık Sorunu Olanlarda Çekim Sonrası Komplikasyonları Azaltmak İçin

Diyabetli hastalarda, oral bifosfonat kullanan veya antikoagülan alan hastalarda iyileşmenin gecikmesi, bozulması veya kanama durumlarına bağlı oluşabilecek osteitis, alveolit veya enfekte soket gibi çekim sonrası komplikasyonları minimize etmek için TZF kullanılabilir.⁽¹³²⁾ Çekim soketlerinde iyileşmenin bozulması veya gecikmesi genelde sokette stabil olmayan kan pıhtısına bağlı olduğundan, çekim soketine TZF konulması doğal koagülasyon prosesini hızlandırmakta ve soket iyileşmesini hızlandırmaktadır.^(128, 131)

3.Molar Cerrahisinde Oluşan Periodontal Komplikasyonların Önlenmesi

Komplike 3.molar diş çekimlerinde oluşan büyük kemik defektleri ve iyileşme bozuklukları ikinci büyük azı dişlerin distalinde periodontal doku durumlarını negatif etkilemektedir. Çekim sonrası oluşan kemik defektleri kritik boyutlarda (çoğu zaman kistik lezyonlara bağlı) olduğu zaman tek başına veya kemik greftleriyle karıştırılarak TZF kullanılması güvenilir tedavi seçeneklerinden biri sayılmaktadır. Komplike durumlarda çekim soketini doldurma materyali olarak TZF kullanılması çekim alanında ve komşu periodontal dokularda yumuşak doku iyileşmesini önemli düzeyle artırmakta ve kemik rejenerasyonunu da hızlandırmaktadır.⁽⁷⁴⁾

Oro-Antral Fistül Kapatılması

Posterior maksiller diş veya kök çekimlerinde oro-antral ilişki oluşması dental cerrahinin komplikasyonlarından biridir. Böyle durumlarda bukkalden kaydırılan

mukoperiostal flepleri elimine etmek için atravmatik veya minimal müdahaleyle TZF başarılı şekilde kullanılabilmektedir.⁽¹³³⁾ TZF kullanarak oro-antral fistül kapatılması Agarwal ve ark. tarafından tanımlanmıştır.⁽¹³⁴⁾

Apikal Rezeksiyon Cerrahisinde

Yumuşak doku iyileşmesi ve kemik rejenerasyonunu artırmak için kök ucu cerrahisi işlemlerinde TZF pıhtısı (jeli) ideal iskelet görevi görmektedir.^(135, 136) Büyük periapikal lezyonlarda TZF membranın matriks olarak MTA ile kombine edilmesi periapikal lezyon iyileşmesini hızlandırmak için etkili bir alternatif düşünülebilir.⁽¹³⁷⁾ Alloplastik kemik greftleriyle kombine şekilde TZF kullanılmasının, endo-perio lezyonların tedavisinde başarılı şekilde kullanıldığı da rapor edilmiştir.⁽¹³⁸⁾

Diğer Cerrahi İşlemlerde

Son dönemdeki vaka raporlarında, diş eti iyileşmesini stimüle ettiği, alveolar kemik ve oral kavite arasında bariyer membran görevi gördüğünden ve basit bir yöntem olmasından dolayı BRONJ (Çenelerin Bifosfonata Bağlı Osteonekrozu) vakalarında açığa çıkmış kemik yüzeyini örtmek için TZF kullanılmasının etkili bir tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir.⁽¹³⁹⁾ Başka bir vaka raporunda da, TZF'nin mandibular simfiz greftiyle beraber alveolar yarıkların tedavisinde kullanılabileceği rapor edilmiştir.⁽¹⁴⁰⁾

2.11. Lazer

2.11.1. Tanım ve Tarihçe

LASER “Radyasyonun uyarılmış emisyonu ile ışığın güçlendirilmesi” anlamına gelen, “Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation” kelimelerinin baş harflerinden oluşan bir sözcüktür.⁽¹⁴¹⁾ Lazer prensiplerini oluşturan kuantum kavramı, 1917 yılında Albert Einstein tarafından ortaya konulmuş ve bu konu ile ilgili Nobel ödülüne layık görülmüştür. Einstein, kuantum mekaniği ile ışığın korpusküler yayılım teorisine dalga teorisinin eklenmesiyle lazer kavramının temellerini atmıştır. 1954-1958 yılları arasında Charles Townes ve Arthur Schawlow tarafından, bir maddenin uyarılarak radyasyon yayılımı yapabileceği kavramı esas alınarak ABD Massachusetts Teknoloji Enstitüsünde MASER (Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation) aygıtı üretilmiştir. 1960 yılında da Amerikalı fizikçi Dr. Theodore Harold Maiman tarafından ABD Hughes Aircraft kuruluşunda kromiyum oksit ile kaplı alüminyum oksitten yapılmış sentetik bir ruby barı (yakut kristali) kullanılarak ilk lazer aygıtı laboratuvarında deneysel olarak üretilmiştir.⁽¹⁴²⁻¹⁴⁴⁾

Diş hekimliği alanında ilk lazer uygulamaları 1964 yılında diş sert dokularında yakut lazerin kullanımı ile gerçekleştirilmiştir. 1985 yılında Nd:YAG lazerler in vivo olarak diş çürüklerinin temizlenmesinde kullanılmıştır. İlerleyen yıllarda Nd:YAG lazerin yumuşak doku cerrahisinde kullanımı da yapılmıştır. Sert doku lazerleri ise 1997’de diş hekimliği alanında kullanıma başlanmıştır.⁽¹⁴⁵⁾

1968 yılında Mester ve arkadaşları düşük şiddetteki görünmeyen zararsız lazer ışığının biyolojik sistemde uyarıcı etkisinin olduğunu, ağrıyı hafiflettiğini ve doku tamirini desteklediğini göstermişlerdir. Mester ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptıkları yara tedavisi deneylerinde açık yaraların iyileşmesinde konvansiyonel tedavilerin başarısız olduğu lazer tedavisi ile %85 daha hızlı olduğu bildirilmiş ve hızlı iyileşmenin kan mikro dolaşımındaki artışa bağlı olduğu öne sürülmüştür.⁽¹⁴⁶⁾

Tıbbi lazerlerin ortaya çıkışından sonra, tıbbın birçok alanında sayısız uygulama rapor edilmiştir. Günümüzde, düşük güçlü lazerler, çeşitli terapötik modalitelerin ayrılmaz bir parçası olarak görülmektedir. Bu nedenle, fotobiyomodülasyonun mekanizmalarını ve mantığını anlamak ve bilmek onu daha verimli bir şekilde uygulamak için çok önemlidir.⁽¹⁴⁷⁾

Enerji uygulanarak elektronların yönlerinin değiştirilmesi ile elde edilen lazer ışığı, monokromatik; tüm ışınların aynı dalga boyu ve enerji düzeyinde olması nedeniyle tek renge sahip olması, koherent; dalga şeklinin sürekli aynı olması, paralel; ışığın kaynaktan çıktığı andan itibaren şeklini koruması ve enerjiden zengindir.⁽¹⁴⁸⁾ Lazer ışığının diğer ışık kaynaklarından temel farkı; lazerin tüm optik gücünü düşük dalgalı monokromatik bir ışına ve yüksek tepe gücüne sahip kısa optik darbelere dönüştürme yeteneğidir.⁽¹⁴⁹⁾

Lazer ışının dokulara etkisi 4 farklı şekilde olur (Şekil 2.7). Bunlar:

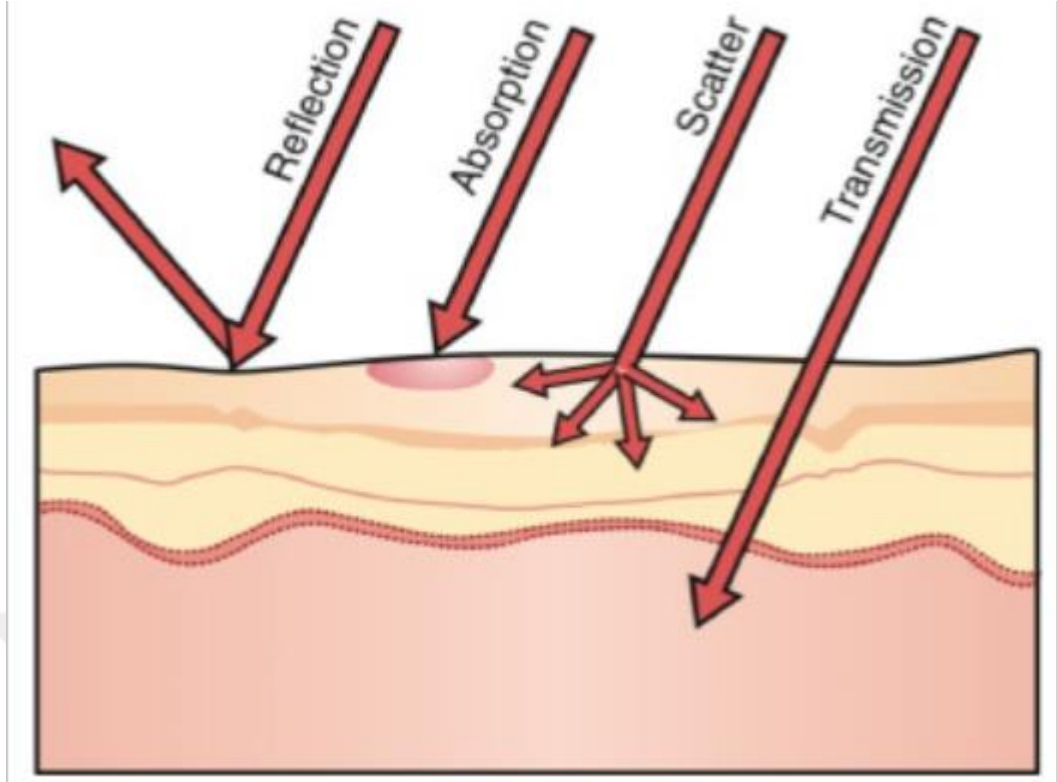
Transmisyon (Geçme): Lazer ışığı hiçbir etki oluşturmada dokunun içinden direk geçebilir.

Yansıma: Lazer ışığı yüzeyden dışarıya doğru yansır.

Saçılma: Lazer ışığı hedef dokudan komşu dokulara saçılır.

Absorbsiyon (Soğurulma): Lazer uygulandığı doku tarafından emilebilir. Gerçekleşmesi istenen etkileşim tipidir.⁽¹⁴²⁾

Doku tarafından absorbe edilen lazer ışını miktarı lazer cihazlarının kullanım alanını belirler. Lazer ışınının absorbsiyon miktarını ise lazerin dalga boyu ve dalga şekli belirler.⁽¹⁵⁰⁾



Şekil 2.7. Lazer – doku etkileşimleri reflection: yansıma, Absorption: soğurulma, scatter: saçılma, transmission: geçme ⁽¹⁵¹⁾

Düşük enerji seviyeli lazerlerin gücü genellikle 90 mW'dan azdır. Düşük enerji seviyeli lazerler, en düşük düzeyde enerji yayar. Bu yoğun ve odaksal ışık tedavisidir. Bu lazerler ayrıca biyostimülasyon için kullanılmaktadır. ⁽¹⁵²⁾

Maksillofasiyal cerrahide lazer kullanımının avantajları:

- Kanama kontrolünün sağlanması,
- Ödem ve skar oluşumunun azalması,
- Postoperatif ağrının daha az olması,
- İşlem süresinin kısılması,
- Sütür ihtiyacının azalmasıdır. ⁽¹⁴³⁾

2.11.2. Diş Hekimliğinde Kullanılan Lazerler

Argon Lazer: Kesintisiz ya da atımlı emisyon şekilleri olan, fiber optik iletim sistemli, spektrumun görünür ışın bölümünden olan tek cerrahi lazerdir. Diş hekimliğinde 2 ayrı dalga boyunda kullanılır. Birincisi 488 nm mavi renkli diğeri 514 nm ve mavi-yeşil renklidir. 514 nm dalga boylu olan türü hemoglobin, hemosiderin ve melanin içeren

dokularda maksimum emilim gösterir. Bu nedenle çok güçlü hemostatik etkisi vardır.⁽¹⁵³⁾

Nd:Yag Lazer: Kızılötesi ışın yayar ve dalga boyu 1064 nm dir. CO₂ lazerde olduğu gibi spektrumun gözle görülmeyen yerinde yer aldığı için rehber bir lazerle birlikte kullanılırlar. Nd:Yag lazer genellikle devamlı modda ışın yayar ve bükülebilir fiber optik kablolar ile taşınabilir. Dalga boyunun kısa olmasından dolayı CO₂ lazerden daha fazla enerji içeren bir ışındır.⁽¹⁵⁴⁾

Ho:Yag Lazer: Uygulama alanının geniş olmasından dolayı lazerlerin ‘swiss army knife’ (İsviçre Çakısı)’ı olarak adlandırılmaktadır. Kullanabilen cerrahların daha hızlı çalışmasını ve daha düzgün bir kesi yapmasını sağlayan yüksek enerjili Ho:Yag lazer üniteleri hala nispeten pahalıdır.⁽¹⁵⁵⁾

Er-Cr YSGG ve Er:Yag Lazer: Kemik dokusunda minimal termal hasar, hassas kesim ve hızlı kemik iyileşmesi sunar. Su ve hidroksiapatitin hidroksil iyonlarında Er:Yag dalga boyunun (2940 nm) yüksek absorpsiyon katsayısı nedeniyle, kemik veya diş dokuları, verilen hemen hemen tüm enerjiyi absorbe eder, bu da lokal sıcaklığın ani yükselmesine neden olur.⁽¹⁵⁶⁾ Dril ile karşılaştırıldığında, Er:Yag lazeri, iyi tanımlanmış hazırlık kenarları oluşturur ve kortikal kemikte smear tabakası oluşturmaz.⁽¹⁵⁷⁾

CO₂ Lazer: CO₂ lazeri, 30 yılı aşkın süredir oral lezyon eksizyonu veya buharlaştırılması için kullanılmıştır. Minimal komplikasyonlar ve iyi hastalık kontrolü ile ilişkili çok hassas bir araç olduğu göz önüne alındığında, dünya çapında oral lezyon tedavisi için ortak bir prosedür haline gelmiştir. Farklı CO₂ lazer yöntemleri kullanılmasına rağmen klasik odaksız sürekli dalga tekniği rekürrens riskini en aza indirmek açısından en etkili gibi görünmektedir. Muhtemelen derine nüfuz etmekte ve displastik hücreleri yok etmektedir.⁽¹⁵⁸⁾

Diyot lazer: Diyet lazerleri katı hal lazerlere kıyasla avantajları sayesinde diş hekimliği alanında çok büyük bir difüzyona sahip olmuşlardır, bu şekilde boyut ve fiyat azaltılmış, optik fiber dağıtım sistemi ve çok sayıda yumuşak doku cerrahisi, ortodonti, endodonti, periodontoloji, ağartma gibi diş hekimliğinde kullanılma olanağı vardır.⁽¹⁵⁹⁾

2.11.3. Düşük Doz Lazer Tedavisi

Düşük Doz Lazer Terapisi (DDLTL), fototerapi veya fotobiyomodülasyon, biyolojik aktiviteyi değiştirmek için termal olmayan bir ışınlamada fotonların kullanımını ifade eder. DDLTL, ya uyumlu ışık kaynakları (lazerler) ya da filtrelenmiş lambalardan veya ışık yayan diyotlardan (LED) oluşan uyumlu olmayan ışık kaynakları veya bazen her ikisinin bir kombinasyonunu kullanır. DDLTL'nin ana tıbbi uygulamaları, ağrı ve iltihabı azaltmak, doku onarımını arttırmak ve farklı doku ve sinirlerin yenilenmesini teşvik etmek ve meydana gelmesi muhtemel durumlarda doku hasarını önlemektir.⁽¹⁶⁰⁾ DDLTL ile iyileşme, lazerle ATP üretiminin artmasıyla oluşur ve bu da onarım sürecinde daha fazla doku rejenerasyonuna neden olan mitokondrinin protein sentezinde artışa neden olur. Mikrosirkülasyon olur ve damarlanma artar.⁽¹⁶¹⁾

DDLTL' nin kullanım alanları;

- Sert ve yumuşak doku iyileşmesinin hızlandırmasında,
- Periimplantitis tedavisinde,
- Parestezilerin tedavisinde,
- Nevraljilerin tedavisinde,
- TME tedavilerinde,
- Rapid maksiller genişletmeler sonrasında,
- Aftöz ülserasyonların tedavisinde,
- Herpes simpleks tedavisinde,
- Lokal analjezik ve antiinflamatuvar olarak,
- Miyofasiyal ağrı sendromunda,
- Dental enfeksiyonlarda destek tedavide,
- Dentin desensitizasyonunda.⁽¹⁶²⁾

Galyum-arsenid (GaAs), helyum neon (HeNe) ve GaAlAs lazerler dahil olmak üzere farklı özelliklere sahip birçok fototerapi cihazı türü vardır.⁽¹⁶³⁾ GaAlAs diyot lazerin yüksek doku penetrasyonlu bir lazer olduğu bilinmektedir çünkü hemoglobinin ve suyun absorpsiyon katsayısı düşüktür. Deriye ve ağız mukozasına verilen GaAlAs lazer dokulara nüfuz eder ve doku yüzeyinin 4-8 mm altında bulunan sinirlere ulaştığı

düşünülür.⁽¹⁶⁴⁾ Bu yüzden GaAlAs lazerler ağrı eşiğini artırarak ve biyostimüle edici etkileriyle analjezik ve antiinflamatuvar etki gösterir .⁽¹⁶³⁾

Yüzeysel dokuyu tedavi etmek için 600-700 nm aralığındaki dalga boyları seçilirken, daha derindeki dokular için daha fazla penetrasyon derinliğı nedeniyle 780 ile 950 nm arasındaki dalga boyları seçilir. 700 ile 770 nm arası dalga boyları fazla aktiviteye sahip değildirler.⁽¹⁶⁵⁾

Bir çalışmada GaAs lazerin yumuşak dokuda 1-5 cm ye kadar penetre olabildiğı gösterilmiştir .⁽¹⁶⁶⁾ Bu penetrasyon derinliğı temporomandibular eklemi, ligamentleri ve çiğneme kaslarını tedavi etmek için yeterlidir.⁽¹⁶⁷⁾

808 ve 980 nm lazer ışıklarının 18–95 mm kalınlığındaki sığır doku örneklerinden penetrasyonunu karşılaştırıldığı bir çalışmada, 808 nm 1 mW/cm² lazerin, dokuya 3.4 cm penetre olabildiğı, ancak 980 nm 1 mW/cm² lazerin sadece 2.2 cm penetre olabildiğı bulunmuş ve dokuda 808 nm ışığın 980 nm ışıktan %54 kadar daha derine penetre olduğu belirlenmiştir.⁽¹⁶⁸⁾

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasında, mandibular üçüncü molar diş cerrahisi sonrasında TZF ve DDLT'nin ağrı, yumuşak doku ve kemik doku iyileşmesi üzerine etkilerinin karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (08.04.2020 tarihli Karar No:302), TC. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan (04.06.2020 tarihli 68869993-511.06-E.132399 sayılı) ve T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nden (14.12.2020 tarihli 56733164/203 sayılı) onay alınmıştır.

Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Polikliniğine başvuran, 18-29 yaş arası (ortalama yaş 20,23) sistemik hastalığı olmayan 26 kadın, 8 erkek toplam 34 hasta üzerinde yapılmıştır (Yapılan power analizde 0,05 hata payı ve %90 güç ile n:32 hesaplanmıştır). Çift taraflı, mezioanguler, benzer konumda, kemik retansiyonlu gömülü yirmi yaş dişleri bulunan ve bu dişlerine çekim endikasyonu konulmuş olan hastalar vaka grubu içine dahil edilmiştir.

Tüm hastalara operasyonun riskleri, komplikasyonları, çalışmanın süresi, ne amaçla yapıldığı, hastanın dikkat etmesi gereken durumlar anlatılmış, çalışmayı kabul eden hastalara Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu imzalatılmış ve gerekli randevular verilmiştir.



Şekil 3.1 Hastalara ait örnek röntgen

3.1. Hasta Seçiminde Dahil Edilme Kriterleri:

- 18 yaşını doldurmuş
- 20 yaş dişi çekim endikasyonu olan
- American Society of Anesthesiologist (ASA) Class I olan
- ‘Pell-Gregory’ sınıflamasına göre Sınıf II, Sınıf B bilateral simetrik pozisyonda kemik retansiyonlu 20 yaş dişi bulunan
- Perikoronit, sigara alışkanlığı ve aktif periodontal hastalığı olmayan, ikinci molar dişleri ağızda olan
- Son 3 ayda steroid ya da antienflamatuar ilaç kullanmamış olan
- Antalya’da ikamet eden
- Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu bilinçli olarak okuyup imzalayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Hasta Seçiminde Dahil Edilmeme Kriterleri

Yukarıda belirtilen kriterleri taşımayanlar, gebe, emziren, şahsen olur veremeyecek hastalar ile muayene ve kontrol kayıtlarında eksiklik olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3. Cerrahi Yöntem ve Uygulama

Operasyonlar, tek bir cerrah tarafından 0,02 mg epinefrin içeren 80 mg Articain Hidroklorür içerikli lokal anestezi altında (Maxicaine Fort ampul, Vem İlaç San. Ve Tic. A.Ş., Ankara, Türkiye) yapıldı. Lokal anestezi ile inferior alveolar ve bukkal sinir anestezisi sağlandı. Anestezi işleminin ardından 15 numaralı bistüri ile horizontal insizyon ve alt ikinci molar dişin meziobukkalinden vertikal rahatlatıcı insizyon yapılarak mukoperiosteal flep kaldırıldı. Mukoperiosteal flebin kaldırılmasından sonra diş çevresindeki kemik serum fizyolojik irrigasyonu altında rond frez ile kaldırılıp diş bölünerek çıkarıldı. Çekim soketindeki folikül artıkları ve kemik parçaları temizlenip bölge serum fizyolojikle yıkandı. Kanama kontrolü sağlandıktan sonra bir tarafa çekimden kısa bir süre önce hastadan alınan 10 ml kanın cam kaplı antikoagülsüz plastik tüpte 2700 rpm de 12 dk santrifüj edilmesiyle elde edilen Trombositten Zengin Fibrin (TZF) çekim soketine yerleştirildi. Diğer tarafa TZF konulmadı. Her iki operasyon alanı flep orijinal konumunda olmak kaydıyla 3.0 ipek suturla (Dogsan®, Türkiye) kapatıldı ve dikişler operasyondan 1 hafta sonra alındı.

Operasyondan sonra hastalara 30 dakika operasyon bölgesinde bulunan tamponu ısırmaları, 2 saat boyunca bir şey yiyip içmemeleri ve 1 gün boyunca tükürme, çalkalama ve gargara yapmamaları hatırlatıldı. Hastalar, 1 hafta boyunca yumuşak diyetle beslenmeleri, aşırı sıcak ve soğuk besinler ile asitli içeceklerden, alkol ve sigaradan uzak durmaları ve oral hijyene azami özen göstermeleri konusunda uyarıldı.

Hastalara operasyon sonrası 5 gün boyunca günde 2 defa 1000 mg Amoksisilin (Largopen, Bilim ilaç, İstanbul, Türkiye), 5 gün boyunca günde 3 defa Benzidamin HCL+Klorheksidin Glukonat gargara (Kloroben, Drogan, Ankara, Türkiye) ve 5 gün boyunca günde 2 defa 400 mg Etodolak (Etol Fort, Nobel, İstanbul, Türkiye) reçete edildi.

Çalışmada operasyon süreleri kaydedilirken ilk insizyonun yapıldığı andan, son süturun atıldığı ana kadar geçen süre esas alındı. Ortalama operasyon süresi TZF uygulanan tarafta 10,41 dakika, DDLT uygulanan tarafta 10,14 dakikadır.

Çekim boşluklarına uygulanacak tedavi yazı tura atılarak ikinci bir cerrah tarafından basit randomizasyonla belirlendi.

3.3.1 Lazer Uygulaması

Çalışmada kullanılan Biolase Epic X, (Biolase Technology, Inc., Irvine, CA) model lazer cihazı, 940 ± 10 nm dalga boyunda, elektromanyetik dalga boyu spektrumunun kızılötesi, görünmeyen lazer bölümünde yer alan ve aktif ortamı İndiyum, Galyum, Arsenid ve Fosfor gibi yarı iletken katı maddelerden oluşan InGaAsP diyot lazerdir (Şekil 3.1). Devamlı veya kesintili akım modunda çalışabilmekte ve 10 W güç üretebilmektedir.

Cihazın üzerinde medikal kullanım amacıyla tanımlanmış çok sayıda program bulunmaktadır. Ancak manuel ayarlama fonksiyonu ile istenilen enerji düzeyi ayarlanabilmektedir. Bu çalışmada da TZF uygulanmayan tarafa postoperatif 2., 4., 7., 11., 14., 18. ve 21. günlerde cm^2 ye 10 J ve 0.5 W olacak şekilde derin doku ucuyla spot size 2 cm çap ayarlanarak continuous modda, 60 saniye süre ile intraoral olarak okluzal ve bukkal bölgelerden fotobiyomodülasyon yapıldı.



Şekil 3.2. Biolase Epic X diyot lazer cihazı ve derin doku ucu

Tablo 3.1. Fotobiyomodülasyonun ayrıntılı bilgileri

Üretici	Biolase Technology, Inc., Irvine, CA
Modeli	Biolase Epic X
Üretim Yılı	30.10.2018
Tipi	InGaAsP (Diyot) lazer
Dalga Boyu	940 nm
Atım Modu	Continuous
Spot Size Çapı	1 cm ²
Gücü	0.5 mW/cm ²
Işınlama Süresi	60 sn
Enerji	10 J/cm ²
Toplam enerji (her bir uygulama için)	30 J
Işınlama Sayısı	2 nokta
Işınlanan alan	2 cm ²
Uygulama yeri	İntraoral bukkal (nonkontakt)+ okluzal (nonkontakt)
Uygulama sayısı ve sıklığı	7 kez (2,4,7,11,14,18 ve 21. Günlerde)
Total enerji miktarı	Tek seansta 60J (okluzal 30 J+bukkal 30 J) Toplam 420 J

3.4. Verilerin Değerlendirme Yöntemleri

3.4.1. Ağrının Değerlendirilmesi

Hastaların diş çekiminden sonraki 2.,4. ve 7. günlerindeki ağrıları Visual Analog Skala (VAS) ile değerlendirilmiştir. Hastalara her iki taraf için de ayrı ayrı (0= ağrı yok, 10= dayanılmaz ağrı) 0 ile 10 arasında ağrıların şiddetini değerlendirmeleri istenmiştir. Lazer uygulamasına geldikleri zaman bu değerler kaydedilmiştir.

3.4.2. Yumuşak Doku Değerlendirilmesi

Yumuşak doku iyileşmesi postoperatif 1., 2. hafta sonu ve 1. ay sonunda Landry İyileşme İndeksi ve komşu dişteki sondlama derinliği ile değerlendirildi.

Tablo 3.2 Landry İyileşme İndeksi iyileşme bulguları

Çok zayıf: 1	Gingivanın $\geq 50\%$ kırmızı renkte
	Palpasyonda kanama var
	Granulasyon dokusu var
	İnsizyon marjinde epitelizasyon yok
	Süpürasyon mevcut
Zayıf: 2	Gingivanın $\geq 50\%$ kırmızı renkte
	Palpasyonda kanama var
	Granulasyon dokusu var
	İnsizyon marjinde epitelizasyon yok
İyi: 3	Gingivanın $\geq 25\%$ ve $<50\%$ kırmızı renkte
	Palpasyonda kanama yok
	Granulasyon dokusu yok
	İnsizyon marjinde bağ dokusu açıkta değil
Çok İyi: 4	Gingivanın $<25\%$ kırmızı renkte
	Palpasyonda kanama yok
	Granulasyon dokusu yok
	İnsizyon marjinde bağ dokusu açıkta değil
Mükemmel: 5	Bütün doku pembe
	Palpasyonda kanama yok
	Granulasyon dokusu yok
	İnsizyon marjinde bağ dokusu açıkta değil

3.4.3. Kemik Doku İyileşmesinin Değerlendirilmesi

Kemik doku iyileşmesinin karşılaştırılması için 1. ve 3. aylarda fakültemiz Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim dalında Planmeca Promax (Helsinki, Finlandiya) cihazıyla (66 kv 10 ma) Ortopantomograf (OPG) çekildi ve Romexis programında açılan görüntülerdeki çekim soketlerinin kemik dansitesi ve trabekül paterni çalışma

gruplarından habersiz aynı radyolog tarafından Image J programı kullanılarak değerlendirilip karşılaştırıldı.

Programda ‘Region of interest (ROI)’ olarak 20×20 piksel boyuttaki kareler ile 3. molar diş çekimi sonrası lazer uygulanan soket bölgesi ve karşıt taraftaki TZF uygulanan soket bölgesindeki trabeküler kemikte kök apikal üçlü ve kök orta üçlü bölgesindeki ROI alanları, diş çekildikten sonraki 1. ve 3. aylarda alınan panoramik radyograflar üzerinde, manuel olarak ilgili yazılımda ‘Rectangle’ bölümü kullanılarak çizildi. Densite ölçümü yapılırken de Image J yazılımındaki ‘Analyze’ bölümü kullanılarak ROI da belirlenen kemik değerleri elde edildi.

Trabekül paterni ölçümünde Fractal Dimension (FD) hesaplanırken White and Rudolph’ un (169) adımları takip edilerek Image J yazılımında işlemler yürütülmüştür. Seçilen her bir ROI kesildikten sonra duplike edilmiştir. Duplike edilen görüntüdeki geniş-skala varyasyonlarını elimine edebilmek için gaussian filter (sigma, 35) ile bulanıklaştırılmıştır. Kemik iliği boşlukları ve trabekül kemik yapılarını birbirinden ayırt edebilmek için bulanıklaştırılan görüntü orijinal ROI görüntüsünden çıkarıldıktan sonra 128 gri değer eklenmiştir. Sonrasında ‘binarization’ işlemi ile iki renkli görüntü (siyah ve beyaz) formatı elde edilmiştir. Elde edilen görüntüdeki gürültü ‘erosion’ ile elimine edilirken, yapıların dış kontürleri ‘dilation’ işlemi ile belirginleştirilmiştir. ‘Invert’ işlemi ile görüntüde siyah alanlar trabekülü ve beyaz alanlar kemik iliği boşluklarını yansıtmışlardır. ‘Skeletonize’ işlemi ile görüntü FD analizine hazır hale getirilmiştir. FD işlemi 2-64 piksel genişliğindeki kutuların iskeletsel görüntüde hesaplanmasıyla tamamlanmıştır. ‘The box-counting tekniği’, ImageJ yazılımındaki ‘Fractal box count’ işlemi ile uygulanmıştır

3.5. İstatistik

Bu çalışmada elde edilen veriler IBM SPSS Statistics Version 23 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL) paket programı ile analiz edilmiştir.

Değişkenlerin normal dağılım varsayımı Shapiro-Wilk testiyle kontrol altına alınmıştır. Gruplar arası fark Mann Whitney-U test testi ile değerlendirilmiştir. Tüm analizlerde anlamlılık seviyesi 0,05 olarak alınmış olup $p < 0,05$ olması gruplar arası anlamlı farklılık olduğu, $p > 0,05$ olması ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı şeklinde yorumlanmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmaya gömülü alt çene 3. molar dişleri cerrahi olarak çekilen 26'sı kadın, 8'i erkek toplam 34 hasta dahil edildi. Hastaların yaş aralığının 18 ile 29 (ortalama 20,23) arasında değiştiği belirlendi. Çalışmada operasyon süreleri kaydedilirken ilk insizyonun yapıldığı andan, son süturun atıldığı ana kadar geçen süre esas alındı. Ortalama operasyon süresi TZF uygulanan tarafta 10,41 dakika, DDLT uygulanan tarafta 10,14 dakikadır.

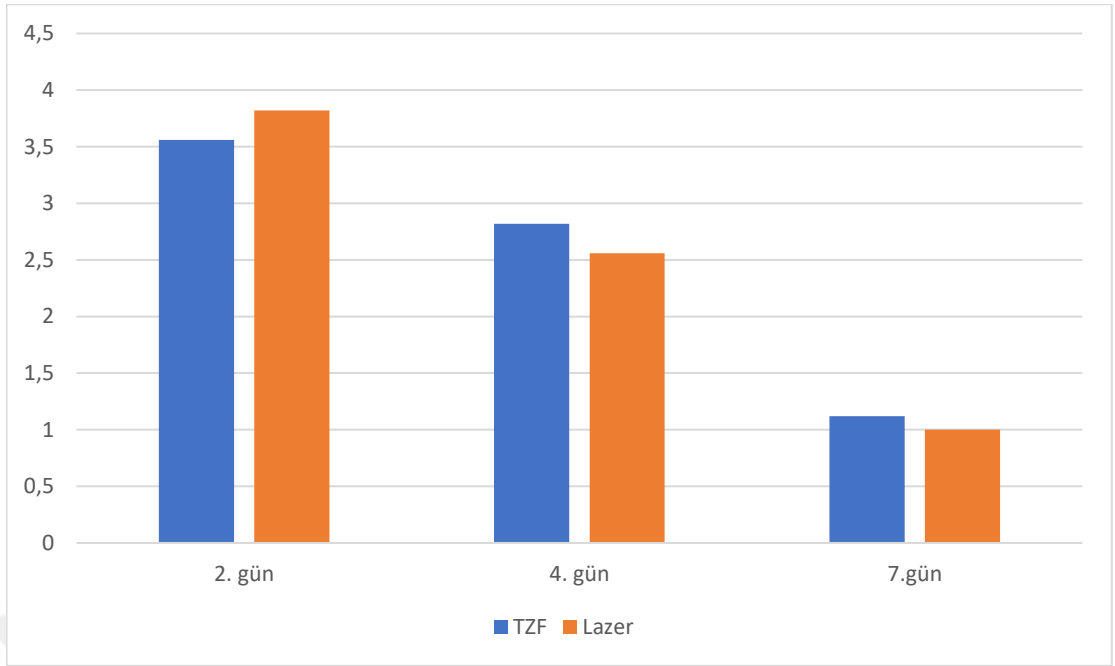
4.1. Ağrı Değerlendirme Bulguları

Operasyon sonrası ağrı değerlendirmesi, 2.,4. ve 7. Günlerde 0-10 arası puanlanarak VAS ile yapıldı. Ağrı ortalamalarına ilişkin karşılaştırma Tablo 4.1'de gösterildi. P değerleri 0,05'ten büyük olduğu için iki grup arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da postoperatif 2. gün TZF grubunun ortalama ağrı düzeyinin daha düşük olduğu ve 2. günden itibaren lazer uygulamasıyla beraber lazer grubunda ağrı ortalamasının TZF grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Tablo 4.1 Ortalama ağrı düzeylerinin analiz sonuçları

	TZF	LAZER	<i>*p değeri</i>
2.gün Ağrı Ortalamaları	3,56±2,43	3,82±2,43	,569
4.gün Ağrı Ortalamaları	2,82±2,17	2,56±2,09	,606
7.gün Ağrı Ortalamaları	1,12±1,45	1,00±1,37	,750

* Her bir ölçüm için gruplar arası farkı gösterir (Mann-Whitney U Testi).



Şekil 4.1 VAS değerlendirme ortalamaları

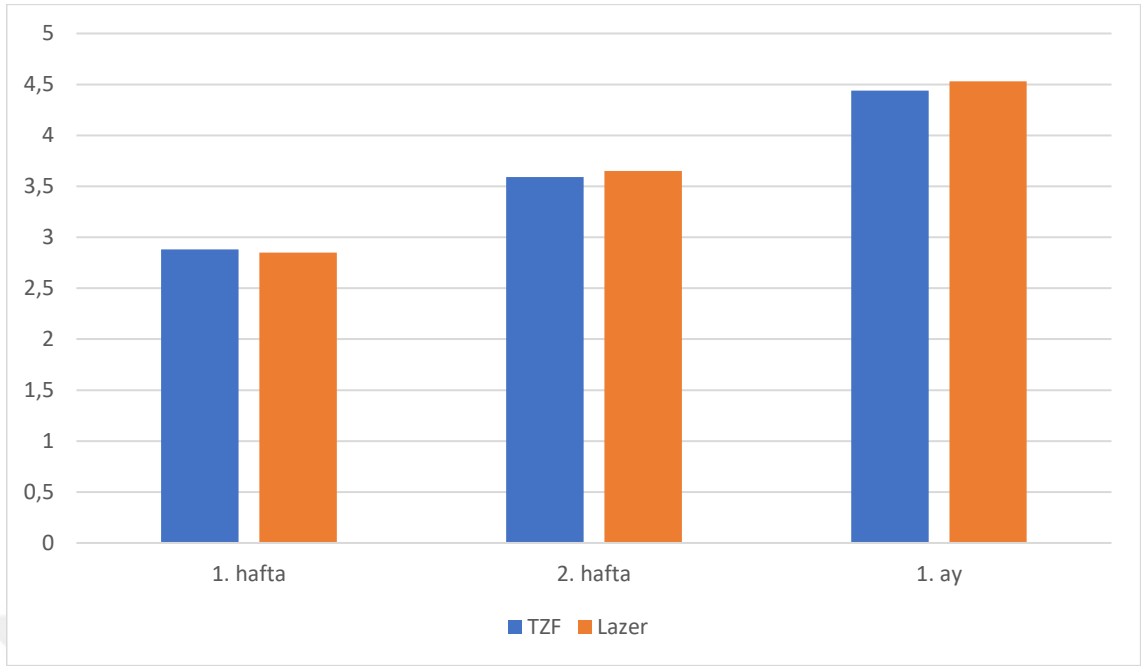
4.2. Yumuşak doku Değerlendirmeleri

Yumuşak doku iyileşmesinin değerlendirilmesinde postoperatif 1. hafta, 2. hafta ve 1. ayda Landry İndeks ile skorlama yapıp 7 nolu dişin distalinin sondlama derinliği ölçüldü. Aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı (Tablo 4.2 ve Tablo 4.3).

Tablo 4.2. Landy İyileşme İndeksi ortalamalarının test sonuçları

	TZF	Lazer	<i>*p değeri</i>
1. hafta	2,88±0,59	2,85±0,61	,788
2. hafta	3,59±0,66	3,65±0,73	,818
1. ay	4,44±0,66	4,53±0,71	,449

* Her bir ölçüm için gruplar arası farkı gösterir (Mann-Whitney U Testi).

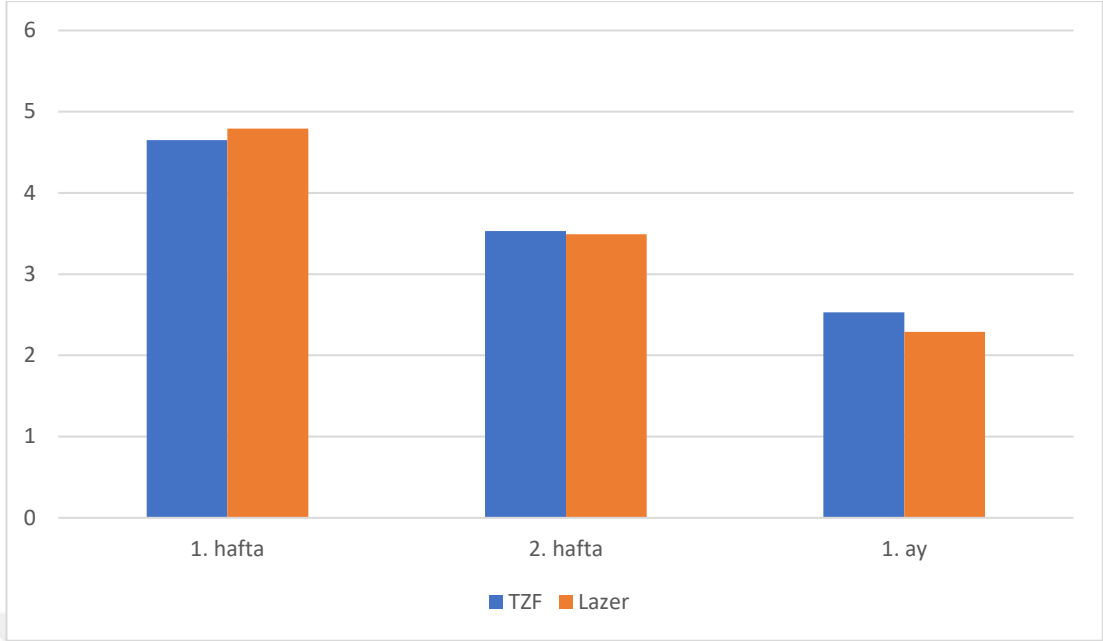


Şekil 4.2 Landry İndeks ortalamaları

Tablo 4.3. Ortalama sondlama derinliği için test sonuçları

	TZF	Lazer	<i>*p değeri</i>
1. hafta	4,65±2,19	4,79±2,36	,841
2. hafta	3,53±2,16	3,49±2,22	,895
1. ay	2,53±1,88	2,29±1,38	,874

* Her bir ölçüm için gruplar arası farkı gösterir (Mann-Whitney U Testi).



Şekil 4.3. Sondlama derinliği ortalamaları

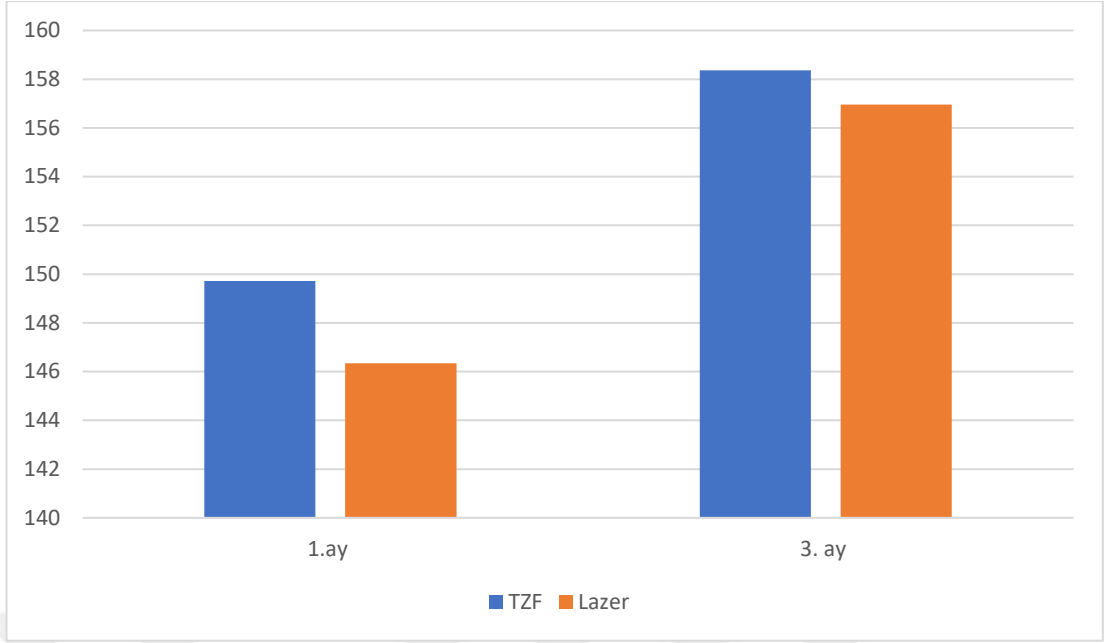
4.3. Kemik Doku İyileşmesinin Karşılaştırılması

Hastalardan 1. ve 3. aylarda alınan OPG'ler üzerinde İmage J programı yardımıyla çekim soketlerinin apikal 1/3 ve orta 1/3 kısımlarındaki kemik dansitesi ve trabekülasyonu incelenip ortalamaları alındı. Her iki grup arasında dansite ve trabekülasyon ölçümünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamasa da ortalama dansite değerleri TZF grubunda daha büyük ve 3. ay ortalama FD değeri lazerde daha büyük bulundu.

Tablo 4.4 Dansite ölçümleri ortalamalarının Mann Whitney U testiyle karşılaştırılması

	TZF	Lazer	* <i>p değeri</i>
1. ay	149,72±28,14	146,34±28,50	,469
3. ay	158,37±28,49	156,96±32,93	,912

* Her bir ölçüm için gruplar arası farkı gösterir (Mann-Whitney U Testi).

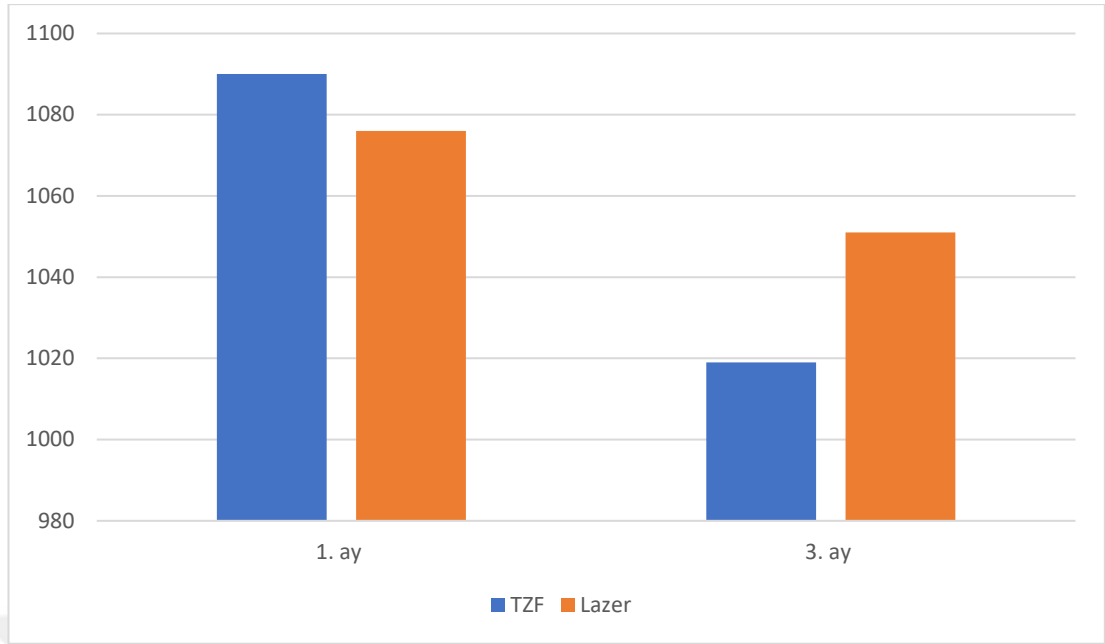


Şekil 4.4 Dansite ortalamaları

Tablo 4.5. Yeni oluşan kemikte trabekül paterni ortalama FD ölçümlerinin test sonuçları

	PZF	Lazer	<i>*P değeri</i>
1. ay	1090,41±122,07	1076,26±96,59	,704
3. ay	1019,76±210,07	1051,76±150,06	,854

* Her bir ölçüm için gruplar arası farkı gösterir (Mann-Whitney U Testi).



Şekil 4.5. FD ortalamaları

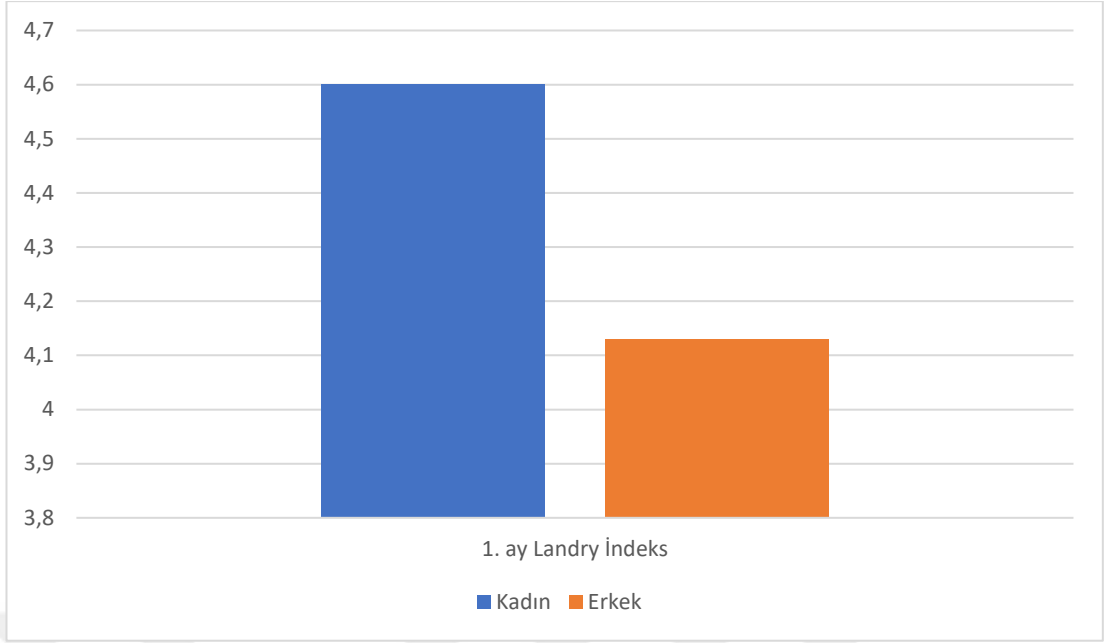
4.4. Cinsiyetlere Göre Değerlendirme Bulguları

26 kadın 8 erkek hasta grupları arası ağrı, yumuşak doku ve kemik iyileşmesi değerlendirildi. Ağrı düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına karşın 1 ay Landry İndekste kadınlar lehine; 1. ay trabekül yoğunluğunda ise erkekler lehine istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü.

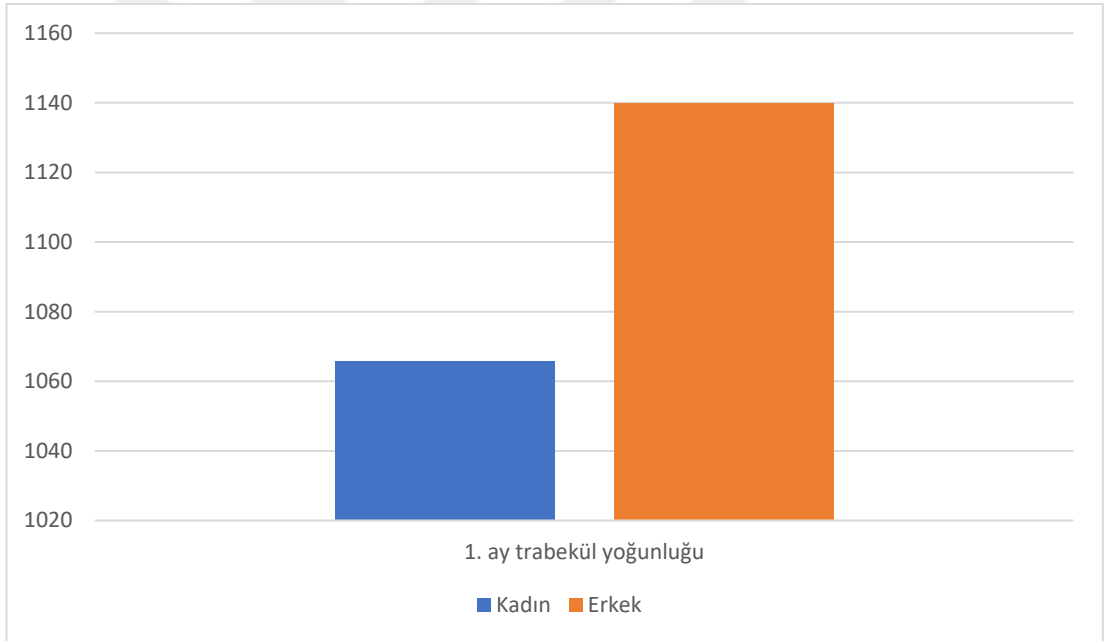
Tablo 4.6. Cinsiyetler arası 1. ay Landry İndeks ve 1. ay FD ölçümünün Mann Whitney U testine göre değerlendirilmesi

	Kadın	Erkek	<i>*p değeri</i>
1. ay Landry İndeks	4,60±0,57	4,13±0,89	,047
1. ay FD	1065,83±111,18	1140±83,59	,017

* Her bir ölçüm için gruplar arası farkı gösterir (Mann-Whitney U Testi).



Şekil 4.6 1. ay Landry İndeks ortalamaları



Şekil 4.7. 1. Ay FD ortalamaları

TARTIŞMA

Üçüncü molar diş çekimi, bir ağız ve çene cerrahının ağız cerrahisi alanında en sık uygulanan prosedürlerden biridir ve üçüncü molar diş çekimi sonrasında oluşan defekt, çok sayıda araştırmacı tarafından greft materyallerinin iyileşmeye etkisini değerlendirmek için kullanılan bir alandır.⁽¹⁷⁰⁾

Soket iyileşmesi, ameliyattan sonra doku bütünlüğünü ve fonksiyonel kapasiteyi geri kazanmayı amaçlayan koordineli bir biyokimyasal, fizyolojik, hücresel ve moleküler yanıtlar dizisidir.⁽¹⁷¹⁾ Diş çekimini takiben çekim soketinde kan pıhtısının oluşumu ile iyileşme prosesi başlamaktadır. Erken iyileşme sürecinde çekim soketinde granülasyon doku formasyonunun oluşumu gerçekleşmekte ve ilerleyen zamanda dereceli olarak yeni kemik formuna dönüşmektedir. İyileşme prosesi 4-6 ay sonra tamamlanmakta ve sonrasında kemik remodelizasyonu gerçekleşmektedir.⁽¹⁷²⁾ Yıllar içinde periodontal durumu, rejenerasyonu ve kemik kalitesini iyileştirmek için cerrahi destekleyiciler, kemik greftleri veya cerrahi prosedürler kullanılmıştır.^(173, 174)

L-TZF, transforming büyüme faktörü β , trombosit kaynaklı büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü gibi zengin bir sitokin ve büyüme faktörü kaynağıdır ve anjiyogenez, bağışıklık kontrolü ve yara koruması gibi iyileşme için önemli özelliklere sahiptir.⁽¹⁷⁵⁾ Bu biyokimyasal bileşenlerin yavaş salınımı, iyileşme süreci üzerinde sinerjik etkilere sahiptir.⁽¹⁷⁶⁾ TZF, hem yumuşak hem sert doku rejenerasyonunu teşvik etme özelliğinden dolayı, diş çekimi sonrası alveol kretlerin vertikal ve horizontal boyutlarının korunması için kullanımı uygun bir materyaldir.⁽¹⁷⁷⁾ Dohan Ehrenfest ve ark. in vitro bir çalışmada ışık ve taramalı elektron mikroskobu kullanarak TZF'nin osteoblastlarda güçlü bir farklılaşmayı indüklediğini ve osteoblast kültür analizinde, 14 gün sonra TZF membranında mineralizasyon sürecinin başladığını göstermişlerdir. Ayrıca, TZF lökositlerinin çoğaldığı ve osteoblastlarla etkileşime girdiği görülmüştür.⁽¹⁷⁸⁾ Hazırlama kolaylığı, düşük maliyeti ve biyolojik özellikleri göz önüne alındığında, TZF güvenilir bir tedavi seçeneğidir.⁽¹⁷⁹⁾

Düşük enerji seviyeli lazer terapisi çeşitli güç yoğunluklarında uygulanarak, kemik iyileşmesinde kullanılan modern bir yöntemdir. Hücre büyümesi ve rejenerasyonunu stimüle ettiği, hücresel aktivite ve vaskülarizasyonu arttırdığı, ağrı ve ödemi azalttığı, yara iyileşmesi ve kemik onarımını hızlandırdığı ileri sürülmektedir.⁽¹⁸⁰⁾ In vivo ve in

vitro birçok çalışmada, kemik iyileşmesini pozitif stimule ettiği gösterilmiştir. İnfrared dalga boyundaki lazer enerjisinin, osteoblastik proliferasyonu, kollajen depozisyonunu ve kemik formasyonunu arttırdığı gösterilmiştir.⁽⁷⁾ Yapılan bir hayvan çalışmasında 940 nm düşük doz lazerde 5 J/cm², 10 J/cm² ve 20 J/cm² enerji miktarı ile kemik iyileşmesini değerlendirmişler ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamalarına rağmen 10 J/cm² enerji yoğunluğu uygulanan gruptaki fibroblast aktivitesinin 5. ve 20 J/cm² gruplarına kıyasla 4. haftada arttığı bulunmuştur.⁽¹¹⁾ Kahraman ve ark. yaptığı bir çalışmada bilateral benzer pozisyonda mandibular gömülü yirmi yaş dişi olan 60 hasta iki gruba bölünmüş ve operasyon sonrası 30 hastanın bir tarafına 830 nm dalga boyunda lazerle intraoral diğer 30 hastanın bir tarafına transkutanöz olarak fotobiyomodülasyon yapılmış ve gruplar arası postoperatif ağrı ve soket iyileşmesi kıyaslanmıştır. İntraoral lazer uygulamasının transkutanöz uygulama ve plasebo gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ağrıyı azalttığı görülmüş soket iyileşmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.⁽¹⁸¹⁾

Split mouth tekniğinin diş hekimliği alanında yapılan çalışmalara bakıldığında yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir.⁽¹⁸²⁾ Araştırılan tedavilerin dental arkın sağ veya sol tarafına rastgele uygulanarak yapılan split mouth, hastalar arasında biyolojik çeşitlilik gibi bireysel faktörlerin etkilerini en aza indirmek için tasarlanmış bir tekniktir.⁽¹⁸³⁾

Gömülü üçüncü azı dişlerinin cerrahi olarak çıkarılmasıyla ilgili birçok komplikasyon vardır. En çok gözden kaçanlardan biri, gömülü bir mandibular üçüncü moların çıkarılmasından sonra mandibular ikinci moların distalinde derin bir periodontal cep oluşumudur.⁽¹⁸⁴⁾ Kan ve ark. ⁽¹⁸⁵⁾ yaptıkları bir çalışmada mandibular yirmi yaş dişi çektikleri 158 hastada cerrahiden 6-36 ay sonra cep derinliklerini ölçmüş ve komşuluktaki ikinci molar dişlerin %67'sinde 5 mm'den fazla cep derinliği bulmuşlardır.

Yumuşak doku iyileşmesinin klinik değerlendirmesinde Landry'nin iyileşme indeksi birçok çalışmada kullanılmıştır.^(12, 13, 129) Çalışmamızda da diğer çalışmalarla kıyas yapabilmenin daha kolay olması açısından bu indeks kullanılmıştır.

Ağrı algısı ve ağrıya verilen yanıt kişiden kişiye büyük farklılıklar gösterdiğinden şiddeti tam olarak belirlenememektedir. Bu nedenle ağrı ölçümünde hasta beyanının

en geçerli bilgiyi verdiği kabul edilmektedir.^(186, 187) Gömülü diş çekimine bağlı postoperatif ağrının tespitinde en çok VAS skalası kullanılmaktadır.^(12, 129, 162, 188) VAS skalasının en büyük avantajı basit olması ve yedi yaşından itibaren motor fonksiyonları yerinde olan bütün hastalarda rahatlıkla kullanılabilmesidir. Ayrıca herhangi bir sözcük içermediği için lisandan bağımsız olması elde edilen verilerin istatistiksel olarak uygun bir şekilde değerlendirilmesini sağlamaktadır.⁽¹⁸⁹⁾

Düşük radyasyon maruziyeti ve hastalar tarafından daha çok kabul görmesi nedeniyle, panoramik filmler diş hekimliğinde sert dokuların değerlendirilmesinde en sık kullanılan radyograf türüdür.⁽¹⁴⁾ Fraktal analiz (FA), düzensiz ve karmaşık vücut yapılarının değerlendirilebildiği matematiksel bir yöntemdir. Bu yöntemin nicel sonucu fraktal dimension (FD) olarak tanımlanır.^(190, 191) Diş hekimliğinde, FA kullanılarak en çok diş radyografilerinde çenelerin kemik yapısının değerlendirilmesi yapılmaktadır. Kemik mineral yoğunluğunu araştıran araştırmacılar da trabeküler kemiğin kantitatif değerlendirmesi için bu yöntemden yararlanmışlardır. Ancak son yıllarda kemik yapılarının araştırıldığı birçok çalışmada fraktal yöntem kullanılmaya başlanmıştır.⁽¹⁹²⁻¹⁹⁵⁾ White ve Rudolph, tıbbi görüntülere dayanarak trabeküler kemiğin morfolojik özelliklerini ölçen bir bilgisayar programı tanımlamışlardır. Çalışmalarında, yazarlar trabeküler kemiği vurgulamak için görüntü standardizasyonunun adımlarını detaylandırmışlar bunun için de Image J yazılımını kullanılmışlardır.⁽¹⁶⁹⁾

Röntgende incelenecek alanın belirlenmesinde kesin bir birlik bulunmamaktadır. Çalışmalarda farklı yöntemler kullanılmıştır. Ritto ve ark.⁽¹²⁾ CBCT görüntülerinde socketin aksiyal, sagittal ve koronal görüntülerinin kesiştiği en küçük noktayı kıyaslamışlardır. Başka bir çalışmada periapikal röntgenlerde socketin apikal, orta ve servikal 1/3 alanlarındaki değerlerinin ortalaması alınmıştır.⁽¹³⁾ Diğer bir çalışmada panoramik röntgende çekim socketleri yuvarlak içine alınmış ve Image J programında ölçülmüştür.⁽¹⁴⁾

Röntgende incelenecek alan belirlenirken bizim çalışmamızda ağız içi direkt temas durumu ve kemik dolumunun apikal 1/3'ten başlaması nedenli servikal 1/3 alanı incelemeye alınmamış, apikal ve orta 1/3 ün ortalaması alınmıştır.

Başarlı ve ark.⁽¹⁴⁾ yaptıkları bir çalışmada bilateral yumuşak doku retansiyonlu mandibular gömülü yirmi yaş dişi olan 20 hastada aynı seans çekim yapıp çekim soketlerinden birine TZF membran uygulamış diğerini boş bırakıp primer kapatmışlardır. Çekim sonrası 30. ve 90. günlerde kemik iyileşmesini değerlendirmek için panoramik görüntü ve kemik sintigrafları alınmıştır. Panoramik görüntülerdeki operasyon alanları çizilmiş ve ortalama gri değerleri Image J programıyla hesaplanmıştır. Ayrıca cerrahi öncesi ve kontrol seanslarında 37 ve 47 nolu dişlerin cep derinliğini de altı noktadan ölçmüşlerdir. TZF ve kontrol tarafı periodontal sondlama derinliği arasında, Technetium-99 metilen difosfonat tutulumu ortalaması arasında ve ortalama gri değer skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamazken, başka bir çalışmada 25 hastada çift taraflı gömülü yirmi yaş dişi cerrahisi yapılmış, bir tarafa TZF uygulanmış diğer taraf boş şekilde primer kapatılmıştır. Bu hastalardan 1., 3. ve 6. aylarda panoramik röntgen alınmış ve kemik rejenerasyon derecesi karşılaştırılmış bunun sonucunda 3. Ve 6. Aylarda anlamlı ölçüde TZF tarafında diğer tarafa göre kemik rejenerasyonu gözlenmiştir.⁽¹⁹⁶⁾

Temmerman ve ark. yaptığı bir çalışmada bilateral maksiller ya da mandibular simetrik gömülü yirmi yaş dişi çekilen 22 hastanın bir tarafına TZF konulmuş diğer tarafı normal iyileşmeye bırakılmış ve bu hastalardan çekimden hemen sonra ve 3 ay sonra CBCT çekilmiş ve kretin 1,3 ve 5 mm altındaki kemiğin hem bukkal hem de lingualindeki kemik oluşumu değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda TZF konulan taraftaki kemik oluşumunun kontrol tarafına göre anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur.⁽¹⁹⁷⁾

Varghese ve ark. yaptığı çalışmada bilateral gömülü mandibular yirmi yaş dişi olan 30 hastada diş çekimi yapılmış bir tarafa TZF konulup diğer taraf boş bırakılmış ve hastalar 1., 4. ve 16. Haftada kontrole çağırılmış ve periapikal röntgenler alınmış, aynı seanslarda Landry iyileşme indeksi ile yumuşak doku iyileşmesi değerlendirilmiştir. Sonuç olarak hem kemik iyileşmesi hem de yumuşak doku iyileşmesi TZF tarafında kontrol tarafına göre istatistiksel olarak daha iyi bulunmuştur.⁽¹³⁾

Ritto ve ark. yaptığı klinik bir çalışmada bilateral simetrik 34 adet gömülü yirmi yaş dişi cerrahisi yapmış ve postoperatif 1., 3. ve 7. günde ağrı, postoperatif 3. ayda Landry indeks ve sondlama derinliği ile yumuşak doku ve yine postoperatif 3. Ayda CBCT ile kemik iyileşmesi değerlendirmişler. Sonuç olarak TZF tarafındaki kemik iyileşmesi

istatistiksel olarak anlamlı ancak ağrı ve yumuşak doku iyileşmesi TZF tarafında daha iyi olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.⁽¹²⁾

Kapse ve ark. yaptığı bir çalışmada bilateral simetrik mandibular gömülü yirmi yaş dişi olan 30 hastada cerrahiler yapılmış bir taraf boş olarak primer kapatılmış diğer tarafa TZF konularak primer kapatılmıştır. Hastaların ağrı, şişlik ve kemik iyileşmesi değerlendirilmiş ve ağrı şişlik TZF grubunda istatistiksel olarak daha az bulunurken kemik iyileşmesi de istatistiksel olarak daha iyi bulunmuştur.⁽¹⁹⁸⁾

Sürmeli Baran ve ark. yaptığı bir hayvan çalışmasında TZF membran, TZF membran+fotobiyomodülasyon, kollajen membran ve boş bıraktıkları kontrol grubu olmak üzere 4 grubun kemik iyileşmesindeki etkilerini karşılaştırmışlar ve istatistiksel olarak en iyi kemik iyileşmesi kollajen grubunda bulunurken, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen TZF+fotobimodülasyon grubu TZF ve kontrol grubuna göre daha iyi kemikleşme göstermiştir.⁽¹⁹⁹⁾

Hemaid ve ark. yaptığı bir çalışmada 8 yetişkin erkek tavşanda 16 defekt üzerinde gerçekleştirilmiş; Kontrol grubu (C), lazerle ışınlanmış kontrol grubu (CL), TZF+NanoHA greft (NanoHA-Graft+TZF) ile tedavi edilen grup ve lazerle ışınlanan ve tedavi edilen grup (NanoHA-Graft+TZF+L) olarak 4 gruba ayrılmıştır. Sonuç olarak (NanoHA-Graft+TZF+L) grubunda, tek başına C, CL ve NanoHA-G+TZF'den önemli ölçüde daha yüksek kemik yoğunluğu üretilmiştir.⁽²⁰⁰⁾

Metin ve ark. fotobiyomodülasyonun endodontik cerrahi sonrası yumuşak ve sert doku iyileşmesini inceledikleri bir çalışmada, maksiller keserlerine endodontik cerrahi yapılan 26 hasta iki gruba ayrılmış bir gruba 810 nm diyet lazerle bukkal ve palatinalden her tarafa 5 dakika olmak üzere bir hafta boyunca her gün fotobiyomodülasyon uygulamış ve kontrol grubuna herhangi bir işlem yapmamışlardır. Sonuç olarak çalışma grubunda hem yumuşak doku hem sert doku iyileşmesi hem de ağrının daha az olmasına bağlı hasta konforu daha yüksek bulunmuştur.⁽²⁰¹⁾

Sleem ve ark. yaptığı bir klinik çalışmada bilateral mandibular eksik dişleri olan 9 hastaya TZF+dental implant uygulamışlardır. Bir tarafa 1 ay boyunca haftada 2 kez fotobiyomodülasyon yapılmıştır. Sonuç olarak fotobiyomodülasyon yapılan tarafta

istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da ağrı daha az, kemik dansitesi daha iyi ve implant stabilitesinin radyofrekans değeri daha yüksek bulunmuştur.⁽²⁰²⁾

Medina-Huertas ve ark. bir çalışmada 940 nm dalga boyunda farklı dozlardaki lazer uygulamaları sonucu (1 W/cm²-3 J (14.7 s), 1.5 W/cm²-3 J (10.6 s), 1 W/cm²-4 J (19.31 s) ve 1.5 W/cm²-4 J (12.96 s)) osteoblast benzeri hücrelerdeki alkalın fosfotaz aktivitesi, antijenik profil ve fagositik kapasiteyi incelemişler ve bütün gruplarda kontrol grubuna göre alkalın fosfotaz aktivitesinin arttığını göstermiş ve bu sonuçların farklı seviyelerdeki fotobiyomodülasyonun osteoblastik hücrelerdeki stimulasyonuna bağlı kemik dokunun rejenerasyonunda klinik olarak faydalı olduğunu göstermişlerdir.⁽⁹⁾

Khadra ve ark. yaptıkları bir hayvan çalışmasında, GaAlAs lazer uyguladıkları bölgelerdeki histokimyasal ve histolojik analizlerde kontrol bölgelerine göre anlamlı ölçüde daha fazla kalsiyum, fosfor ve protein bulunduğunu göstermişler. Ayrıca yine lazer grubunda kontrol grubuna göre anjiyogenezis ve bağ doku formasyonunun daha belirgin ve kemik formasyonun daha ileri olduğunu raporlamışlardır.⁽²⁰³⁾

Taş Deynek ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada 7. ve 21. günde sakrifiye edilen ratlara haftada iki kez lazer uygulamışlar (940 ± 10 nm, 0.1 W) ve uyguladıkları enerji miktarına göre kontrol grubu, düşük doz lazer grubu (18 J/cm²) orta doz lazer grubu (42 J/cm²) ve yüksek doz lazer grubunu (60 J/cm²) kıyaslamışlar sonuç olarak düşük seviyeli lazer grubu için, hem 7. hem de 21. günlerde osteoblast, yeni oluşmuş kemik ve total kemik alanını önemli ölçüde daha yüksek ve bağ dokuyu daha düşük bulmuşlar, düşük doz lazer grubunda osteosit miktarı kontrol grubuna göre 7. günde, kontrol ve yüksek seviye lazer gruplarına göre 21. günde anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. İnflamasyon, diğer gruplarla karşılaştırıldığında 21. günde yüksek seviyeli lazer grubu için anlamlı olarak daha yüksek olup 21. günde hem orta seviye hem de yüksek seviye lazer grupları düşük seviye lazer grubuna göre daha az damara sahip olduğunu raporlamışlar ve düşük doz lazer uygulamasının kemik formasyonunda daha yararlı etkisi olduğunu göstermişlerdir.⁽²⁰⁴⁾

Riberio ve ark.⁽²⁰⁵⁾ 60 ratla yaptıkları bir hayvan çalışmasında, sol maksiller birinci molar dişi çekmişler ve 30 ratın çekim soketine 830 nm diyot lazeri çekimden hemen sonra ve takip eden 3 gün boyunca uygulamışlar ve yaptıkları immunokimyasal ve

histomorfometrik incelemede DDLT uygulanan bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde kemik iyileşmesi ve mineralizasyon olduğunu göstermişlerdir.

DDL'T'nin ağrı ve iyileşmeye olan pozitif etkisi olduğunu gösteren çok sayıda çalışmaya rağmen etkisiz bulan çalışmalar da vardır. Kuceroval ve ark.⁽²⁰⁶⁾ 670 nm dalga boylu lazer kullanarak yaptıkları bir çalışmada diğer uygulama parametrelerine ait bilgisi verilmemiş olmakla birlikte çalışma sonucunda kemik dansitesinde DDL'T'nin kontrol grubuna göre istatistiksel farkını bulamamışlardır. Bunun nedeni kullanılan dalga boyunun yeterli derinliğe ulaşamaması olabilir. Yine Paschoal ve ark.⁽²⁰⁷⁾ 830 nm dalga boyunda (0,1 W, 60 J/cm²) gömülü premolar çekiminden hemen sonra, 48 ve 72 saat sonra olmak üzere intra oral 3 farklı noktadan fotobiyomodülasyon yaptıkları başka bir çalışmada DDLT uyguladıkları grubu plaseboyla karşılaştırmışlar ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır. Bu çalışmada da fotobiyomodülasyon için uygulama seanslarının zamanı nedeniyle bu sonuca ulaştıkları düşünülmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız sonucunda TZF ve lazer grupları arasında;

- Postoperatif 2., 4. ve 7. gün ağrı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da postoperatif 2. gün TZF grubunun ağrı ortalaması düzeyinin düşük olduğu ve 2. günden itibaren lazer uygulamasıyla beraber 4. ve 7. günlerdeki ağrı ortalamasının lazer grubunda TZF grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiştir.
- Yumuşak doku iyileşmesinin değerlendirildiği postoperatif 1. hafta, 2. hafta ve 1. ayda gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.
- 7 nolu dişin distalinin 1. hafta, 2. hafta ve 1. ay sondlama derinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.
- Her iki grup arasında 1. ay ve 3. ay dansite ve trabekülasyon ölçümünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamasa da dansite değerleri hem 1. ay hem de 3. ayda TZF grubunda daha büyük bulunmuş, 3. ay FD değeri lazerde daha büyük bulunmuştur.
- Cinsiyetler arası ağrı düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına karşın 1 ay Landy İndekste kadınlar lehine; 1. ay trabekül yoğunluğunda ise erkekler lehine istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür.

Çalışmamızın limitasyonları;

- Çalışmamızda kontrol grubu bulunmamaktadır. Kontrol grubu için daha fazla hasta gerekmesi ve her hastanın iyileşme potansiyelindeki farklılıklardan ötürü çalışmamıza kontrol grubu eklenmemiştir. Literatürde hem TZF hem de fotobiyomodülasyonun iyileşme üzerine olumlu etkileri bulunduğu için kontrol grubu olmadan sadece ikisi kıyaslanmıştır.
- Çalışmamızda görüntüleme olarak daha doğru ölçüm yapılabilecek tomografi yerine panoramik görüntüleme kullanılmıştır. Çünkü tomografi hem yüksek

maliyetlidir hem de hastanın daha yüksek doz radyasyon almasına neden olmaktadır.

- Çalışmadaki hastaların cinsiyetleri birbirine yakın tutulamamıştır. Çünkü çalışmanın yapıldığı dönemde Covid 19 pandemisi nedeniyle hasta sayısı ve kadın-erkek başvuru sayıları değişiklik göstermiştir.

TZF ve fotobiyomodülasyonun ağrı ile yumuşak doku ve sert doku iyileşmesi üzerine olumlu etkileri bilinmektedir. Literatürde bunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Hem TZF hem de lazeri birlikte kullanıp kemik iyileşmesinin daha iyi olduğunu bulan çalışmalar da vardır. Bizim çalışmamızda TZF ve düşük doz lazer kıyaslanmıştır ve ikisi arasında ağrı düzeyi ile yumuşak ve sert doku iyileşmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. TZF'nin invaziv bir işlem olması dezavantajı iken tek seansta işlemin bitmesi zaman problemi olan hastalarda olumlu bir durumdur. Fotobiyomodülasyon ise non invaziv bir işlemdir ancak tekrarlayan seanslara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kim JC, Choi SS, Wang SJ, Kim SG. Minor complications after mandibular third molar surgery: type, incidence, and possible prevention. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102(2):e4-11.
2. 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. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2004;42(3):209-14.
3. Mozzati M, Martinasso G, Cocero N, Pol R, Maggiora M, Muzio G, et al. Influence of superpulsed laser therapy on healing processes following tooth extraction. *Photomed Laser Surg.* 2011;29(8):565-71.
4. Park JB, Ahn SJ, Kang YG, Kim EC, Heo JS, Kang KL. Effects of increased low-level diode laser irradiation time on extraction socket healing in rats. *Lasers Med Sci.* 2015;30(2):719-26.
5. Mozzati M, Martinasso G, Pol R, Polastri C, Cristiano A, Muzio G, et al. The impact of plasma rich in growth factors on clinical and biological factors involved in healing processes after third molar extraction. *J Biomed Mater Res A.* 2010;95(3):741-6.
6. Walsh LJ. The current status of low level laser therapy in dentistry. Part 1. Soft tissue applications. *Aust Dent J.* 1997;42(4):247-54.
7. Korany NS, Mehanni SS, Hakam HM, El-Maghraby EM. Evaluation of socket healing in irradiated rats after diode laser exposure (histological and morphometric studies). *Arch Oral Biol.* 2012;57(7):884-91.
8. Amid R, Kadkhodazadeh M, Ahsaie MG, Hakakzadeh A. Effect of low level laser therapy on proliferation and differentiation of the cells contributing in bone regeneration. *J Lasers Med Sci.* 2014;5(4):163-70.
9. Medina-Huertas R, Manzano-Moreno FJ, De Luna-Bertos E, Ramos-Torrecillas J, Garcia-Martinez O, Ruiz C. The effects of low-level diode laser irradiation on differentiation, antigenic profile, and phagocytic capacity of osteoblast-like cells (MG-63). *Lasers Med Sci.* 2014;29(4):1479-84.
10. Pires-Oliveira DA, Oliveira RF, Amadei SU, Pacheco-Soares C, Rocha RF. Laser 904 nm action on bone repair in rats with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2010;21(12):2109-14.
11. Atasoy KT, Korkmaz YT, Odaci E, Hanci H. The efficacy of low-level 940 nm laser therapy with different energy intensities on bone healing. *Braz Oral Res.* 2017;31:e7.
12. Ritto FG, Pimentel T, Canellas JVS, Junger B, Cruz M, Medeiros PJ. Randomized double-blind clinical trial evaluation of bone healing after third molar surgery with the use of leukocyte- and platelet-rich fibrin. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019;48(8):1088-93.
13. Varghese MP, Manuel S, Kumar LKS. Potential for Osseous Regeneration of Platelet-Rich Fibrin-A Comparative Study in Mandibular Third Molar Impaction Sockets. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(7):1322-9.
14. 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.* 2015;20(1):e111-6.
15. Hupp J, Ellis, III E, Tucker, M. (Hupp, JR, Ellis, III E & Tucker, MR , Eds) EP, Philadelphia. 2014:143-67. Principles of management of impacted teeth. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery Elsevier Publishers, Philadelphia 2014:143-67.
16. De Salvia A, Calzetta C, Orrico M, De Leo D. Third mandibular molar radiological development as an indicator of chronological age in a European population. *Forensic Sci Int.* 2004;146 Suppl:S9-S12.

17. Harase Y, Araki K, Okano T. Diagnostic ability of extraoral tuned aperture computed tomography (TACT) for impacted third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;100(1):84-91.
18. Guven O, Keskin A, Akal UK. The incidence of cysts and tumors around impacted third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2000;29(2):131-5.
19. Laureano Filho JR, de Oliveira e Silva ED, Batista CI, Gouveia FM. The influence of cryotherapy on reduction of swelling, pain and trismus after third-molar extraction: a preliminary study. *J Am Dent Assoc.* 2005;136(6):774-8; quiz 807.
20. Phillips C, White RP, Jr., Shugars DA, Zhou X. Risk factors associated with prolonged recovery and delayed healing after third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(12):1436-48.
21. Peterson LJ, Ellis, E.I., Hupp, J.R., Tucker, M.R. Contemporary oral and maxillofacial surgery 4th. New York: Mosby. 2003:195-235.2003.
22. Moyers RE. Handbook of orthodontics: Year Book Medical Pub; 1988.
23. Pell G, Gregory, GT. Report on a ten-year study of a tooth division technique for the removal of impacted teeth. *American Journal of Orthodontics and Oral Surgery.* 1942;28(11):B660-B6.
24. Winter G. Principles of exodontia as applied to the impacted mandibular third molar. American Medical Book Company. 1926.
25. Contar CM, de Oliveira P, Kanegusuku K, Berticelli RD, Azevedo-Alanis LR, Machado MA. Complications in third molar removal: a retrospective study of 588 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15(1):e74-8.
26. Mercier P, Precious D. Risks and benefits of removal of impacted third molars. A critical review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1992;21(1):17-27.
27. Yücetaş Ş. Tetrasiklin tozunun alt gömülü yirmi yaş dişlerin postoperatif komplikasyonları üzerine etkisi. . *AÜ Diş Hek Fak Derg* 1991;18(1,2,3):7-11.
28. Norholt SE, Aagaard E, Svensson P, Sindet-Pedersen S. Evaluation of trismus, bite force, and pressure algometry after third molar surgery: a placebo-controlled study of ibuprofen. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998;56(4):420-7; discussion 7-9.
29. Strietzel FP, Reichart PA. [Wound healing after surgical wisdom tooth extraction. Evidence-based analysis]. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2002;6(2):74-84.
30. Renton T, Smeeton N, McGurk M. Factors predictive of difficulty of mandibular third molar surgery. *Br Dent J.* 2001;190(11):607-10.
31. Diniz-Freitas M, Lago-Mendez L, Gude-Sampedro F, Somoza-Martin JM, Gandara-Rey JM, Garcia-Garcia A. Pederson scale fails to predict how difficult it will be to extract lower third molars. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2007;45(1):23-6.
32. Pedersen G. Oral surgery: WB Saunders Company; 1988.
33. Darby I, Chen S, De Poi R. Ridge preservation: what is it and when should it be considered. *Aust Dent J.* 2008;53(1):11-21.
34. Darby I, Chen ST, Buser D. Ridge preservation techniques for implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2009;24 Suppl:260-71.
35. Cardaropoli G, Araujo M, Lindhe J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol.* 2003;30(9):809-18.
36. Güngör F, Türker, M, Güngör, N, Erinanç, A, et al. Çekim Yaralarında İndometasin'in Lokal ve Sistemik Tatbikinde Prostoglandin Aktivitesinin Deneyisel Olarak Saptanması. *II(1):133-144, . GÜ Dişhek Fak Der.* 1985.
37. Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J. De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. *Clin Oral Implants Res.* 2003;14(3):251-62.
38. Villars F, Bordenave L, Bareille R, Amedee J. Effect of human endothelial cells on human bone marrow stromal cell phenotype: role of VEGF? *J Cell Biochem.* 2000;79(4):672-85.

39. Aukhil I. Biology of wound healing. *Periodontol 2000*. 2000;22:44-50.
40. Martin P. Wound healing--aiming for perfect skin regeneration. *Science*. 1997;276(5309):75-81.
41. Irinakis T. Rationale for socket preservation after extraction of a single-rooted tooth when planning for future implant placement. *J Can Dent Assoc*. 2006;72(10):917-22.
42. Buck DW, 2nd, Dumanian GA. Bone biology and physiology: Part I. The fundamentals. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129(6):1314-20.
43. Junqueira LCC, J. Temel histoloji: Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul; 2006. 141-55 p.
44. Akay M. Genel Histoloji: Palme Yayıncılık, Ankara, Beşinci Baskı; 2001.
45. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3 Suppl 3:S131-9.
46. Bostrom M, Yang, X, Koutras, I. Biologics in bone healing. *Curr Opin Orthop* 2000;11:403-12.
47. Nancy A, Whitson, SW, Bianco, P. Bone. In: Antonio Nanci Ed. Ten Cate's Oral Histology, St. Louis, Missouri: Mosby Inc; 111-145, 2003. 2003.
48. Garg Arun K. Bone biology, harvesting, grafting for dental implants. Quintessence Publishing. 2004.
49. Akay MT. Genel Histoloji: Palme Yayıncılık, Ankara, Beşinci Baskı; 2001.
50. Dickinson DP, Coleman BG, Batrice N, Lee J, Koli K, Pennington C, et al. Events of wound healing/regeneration in the canine supraalveolar periodontal defect model. *J Clin Periodontol*. 2013;40(5):527-41.
51. Clark RA, Lin F, Greiling D, An J, Couchman JR. Fibroblast invasive migration into fibronectin/fibrin gels requires a previously uncharacterized dermatan sulfate-CD44 proteoglycan. *J Invest Dermatol*. 2004;122(2):266-77.
52. Sculean A, Gruber R, Bosshardt DD. Soft tissue wound healing around teeth and dental implants. *J Clin Periodontol*. 2014;41 Suppl 15:S6-22.
53. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(3):159-75.
54. Shi C, Pamer EG. Monocyte recruitment during infection and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(11):762-74.
55. Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, Sica A, Locati M. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J Pathol*. 2013;229(2):176-85.
56. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(5):349-61.
57. Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell*. 2011;146(6):873-87.
58. Grieb G, Steffens G, Pallua N, Bernhagen J, Bucala R. Circulating fibrocytes--biology and mechanisms in wound healing and scar formation. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2011;291:1-19.
59. Blanpain C, Fuchs E. Epidermal homeostasis: a balancing act of stem cells in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009;10(3):207-17.
60. Tomasek JJ, Haaksma CJ, Schwartz RJ, Howard EW. Whole animal knockout of smooth muscle alpha-actin does not alter excisional wound healing or the fibroblast-to-myofibroblast transition. *Wound Repair Regen*. 2013;21(1):166-76.
61. Klingberg F, Hinz B, White ES. The myofibroblast matrix: implications for tissue repair and fibrosis. *J Pathol*. 2013;229(2):298-309.
62. Hinz B. Formation and function of the myofibroblast during tissue repair. *J Invest Dermatol*. 2007;127(3):526-37.
63. Clark RA. Fibrin and wound healing. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;936:355-67.
64. Kiran N, Mukunda, KS and Tilak Raj, TN. Platelet concentrates: A promising innovation in dentistry. *J Dent Sci Res*. 2011;2:50-61.

65. Ross R, Glomset J, Kariya B, Harker L. A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1974;71(4):1207-10.
66. Matras H. [Effect of various fibrin preparations on reimplantations in the rat skin]. *Osterr Z Stomatol*. 1970;67(9):338-59.
67. Knighton DR, Ciresi KF, Fiegel VD, Austin LL, Butler EL. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Ann Surg*. 1986;204(3):322-30.
68. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997;55(11):1294-9.
69. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;101(3):e37-44.
70. Chowdhury S, Gokkulakrishnan, S and K.Y Giri. Use of Choukroun's Platelet Rich Fibrin in Oral Defects. *Jdent Scioral rehabil*. 2013;16 -20.
71. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;101(3):e45-50.
72. Balcı HT, H. Trombositten zengin fibrin: Özellikleri ve diş hekimliğinde kullanımı. *GÜ Diş Hek Fak Derg* 29(3): 183-192. 2012.
73. Giannobile WV. Periodontal tissue engineering by growth factors. *Bone*. 1996;19(1 Suppl):23S-37S.
74. Ruga E, Gallesio C, Boffano P. Platelet-rich fibrin and piezoelectric surgery: a safe technique for the prevention of periodontal complications in third molar surgery. *J Craniofac Surg*. 2011;22(5):1951-5.
75. Anitua E, Sanchez M, Orive G, Andia I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials*. 2007;28(31):4551-60.
76. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med*. 1994;331(19):1286-92.
77. Lucarelli E, Beccheroni A, Donati D, Sangiorgi L, Cenacchi A, Del Vento AM, et al. Platelet-derived growth factors enhance proliferation of human stromal stem cells. *Biomaterials*. 2003;24(18):3095-100.
78. Rosenkranz S, Kazlauskas A. Evidence for distinct signaling properties and biological responses induced by the PDGF receptor alpha and beta subtypes. *Growth Factors*. 1999;16(3):201-16.
79. Heldin CH. Simultaneous induction of stimulatory and inhibitory signals by PDGF. *FEBS Lett*. 1997;410(1):17-21.
80. Yu J, Ustach C, Kim HR. Platelet-derived growth factor signaling and human cancer. *J Biochem Mol Biol*. 2003;36(1):49-59.
81. Dennison DK, Vallone DR, Pinero GJ, Rittman B, Caffesse RG. Differential effect of TGF-beta 1 and PDGF on proliferation of periodontal ligament cells and gingival fibroblasts. *J Periodontol*. 1994;65(7):641-8.
82. Hock JM, Canalis E. Platelet-derived growth factor enhances bone cell replication, but not differentiated function of osteoblasts. *Endocrinology*. 1994;134(3):1423-8.
83. Simion M, Rocchietta I, Kim D, Nevins M, Fiorellini J. Vertical ridge augmentation by means of deproteinized bovine bone block and recombinant human platelet-derived growth factor-BB: a histologic study in a dog model. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2006;26(5):415-23.
84. Urban I, Caplanis N, Lozada JL. Simultaneous vertical guided bone regeneration and guided tissue regeneration in the posterior maxilla using recombinant human platelet-derived growth factor: a case report. *J Oral Implantol*. 2009;35(5):251-6.

85. Butt AJ, Firth SM, Baxter RC. The IGF axis and programmed cell death. *Immunol Cell Biol.* 1999;77(3):256-62.
86. Su CY, Kuo YP, Tseng YH, Su CH, Burnouf T. In vitro release of growth factors from platelet-rich fibrin (PRF): a proposal to optimize the clinical applications of PRF. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108(1):56-61.
87. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003;9(6):669-76.
88. Dvorak HF, Harvey VS, Estrella P, Brown LF, McDonagh J, Dvorak AM. Fibrin containing gels induce angiogenesis. Implications for tumor stroma generation and wound healing. *Lab Invest.* 1987;57(6):673-86.
89. Feng X, Clark RA, Galanakis D, Tonnesen MG. Fibrin and collagen differentially regulate human dermal microvascular endothelial cell integrins: stabilization of α v β 3 mRNA by fibrin1. *J Invest Dermatol.* 1999;113(6):913-9.
90. Sahni A, Odrliin T, Francis CW. Binding of basic fibroblast growth factor to fibrinogen and fibrin. *J Biol Chem.* 1998;273(13):7554-9.
91. Nehls V, Herrmann R. The configuration of fibrin clots determines capillary morphogenesis and endothelial cell migration. *Microvasc Res.* 1996;51(3):347-64.
92. Lanir N, Ciano PS, Van de Water L, McDonagh J, Dvorak AM, Dvorak HF. Macrophage migration in fibrin gel matrices. II. Effects of clotting factor XIII, fibronectin, and glycosaminoglycan content on cell migration. *J Immunol.* 1988;140(7):2340-9.
93. Gray AJ, Bishop JE, Reeves JT, Laurent GJ. A α and B β chains of fibrinogen stimulate proliferation of human fibroblasts. *J Cell Sci.* 1993;104 (Pt 2):409-13.
94. Tuan TL, Song A, Chang S, Younai S, Nimni ME. In vitro fibroplasia: matrix contraction, cell growth, and collagen production of fibroblasts cultured in fibrin gels. *Exp Cell Res.* 1996;223(1):127-34.
95. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;85(6):638-46.
96. Badiavas EV, Abedi M, Butmarc J, Falanga V, Quesenberry P. Participation of bone marrow derived cells in cutaneous wound healing. *J Cell Physiol.* 2003;196(2):245-50.
97. Bensaid W, Triffitt JT, Blanchat C, Oudina K, Sedel L, Petite H. A biodegradable fibrin scaffold for mesenchymal stem cell transplantation. *Biomaterials.* 2003;24(14):2497-502.
98. Kawamura M, Urist MR. Human fibrin is a physiologic delivery system for bone morphogenetic protein. *Clin Orthop Relat Res.* 1988(235):302-10.
99. Dohan Ehrenfest DM. How to optimize the preparation of leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF, Choukroun's technique) clots and membranes: introducing the PRF Box. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;110(3):275-8; author reply 8-80.
100. Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang CQ, Pinto NR, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014;4(1):3-9.
101. Sunitha Raja V, Munirathnam Naidu E. Platelet-rich fibrin: evolution of a second-generation platelet concentrate. *Indian J Dent Res.* 2008;19(1):42-6.
102. Kobayashi M, Kawase T, Horimizu M, Okuda K, Wolff LF, Yoshie H. A proposed protocol for the standardized preparation of PRF membranes for clinical use. *Biologicals.* 2012;40(5):323-9.
103. Kumar V. R. GG. Platelet rich fibrin in dentistry: A review of literature. *International Journal of Medicine*, 3 (2) (2015) 72-76. 2015.
104. Dohan Ehrenfest DM, de Peppo GM, Doglioli P, Sammartino G. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors.* 2009;27(1):63-9.

105. Dohan Ehrenfest DM, Bielecki T, Jimbo R, Barbe G, Del Corso M, Inchingolo F, et al. Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(7):1145-52.
106. Simonpieri A, Del Corso M, Vervelle A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, et al. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 2: Bone graft, implant and reconstructive surgery. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(7):1231-56.
107. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;101(3):299-303.
108. Dohan D, Del Corso M, and Charrier, J-B. Cytotoxicity analyses of Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF) on a wide range of human cells: The answer to a commercial controversy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 103: 587-583. 2007.
109. Sundar JS, Varma, K.M., Kalyan Satish, R.K., Sajjan, G.S., Tanikonda, R.A. Biological Approach in Repair of Damaged Dental Pulp and Periapical Tissues using Platelet Rich Fibrin, Mineral Trioxide Aggregate and Laser Bio stimulation. *IJSS Case Reports & Reviews* ;1: 44-50 2015.
110. Nagaveni NB, Poornima P, Joshi JS, Pathak S, Nandini DB. Revascularization of immature, nonvital permanent tooth using platelet-rich fibrin in children. *Pediatr Dent*. 2015;37(1):1-6.
111. Mazar Z, Horowitz RA, Del Corso M, Prasad HS, Rohrer MD, Dohan Ehrenfest DM. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months. *J Periodontol*. 2009;80(12):2056-64.
112. Simonpieri A, Choukroun J, Del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte- and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six-year experience. *Implant Dent*. 2011;20(1):2-12.
113. Diss A, Dohan DM, Mouhyi J, Mahler P. Osteotome sinus floor elevation using Choukroun's platelet-rich fibrin as grafting material: a 1-year prospective pilot study with microthreaded implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;105(5):572-9.
114. Hauser F, Gaydarov N, Badoud I, Vazquez L, Bernard JP, Ammann P. Clinical and histological evaluation of postextraction platelet-rich fibrin socket filling: a prospective randomized controlled study. *Implant Dent*. 2013;22(3):295-303.
115. Peck MT, Marnewick J, Stephen L. Alveolar ridge preservation using leukocyte and platelet-rich fibrin: a report of a case. *Case Rep Dent*. 2011;2011:345048.
116. Zhao J, Tsai, CH, Chang, YC. Clinical and histologic evaluations of healing in an extraction socket filled with platelet rich fibrin. *J Dent Sci* 2011; 6: 116-122. 2011.
117. Del Corso M, Mazar Z, Rutkowski JL, Dohan Ehrenfest DM. The use of leukocyte- and platelet-rich fibrin during immediate postextractive implantation and loading for the esthetic replacement of a fractured maxillary central incisor. *J Oral Implantol*. 2012;38(2):181-7.
118. Simonpieri A, Del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. The relevance of Choukroun's platelet-rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part I: a new grafting protocol. *Implant Dent*. 2009;18(2):102-11.
119. Simonpieri A, Del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. The relevance of Choukroun's platelet-rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations

- using bone allograft. Part II: implant surgery, prosthodontics, and survival. *Implant Dent.* 2009;18(3):220-9.
120. Vijayalakshmi R, Rajmohan CS, Deepalakshmi D, Sivakami G. Use of platelet rich fibrin in a fenestration defect around an implant. *J Indian Soc Periodontol.* 2012;16(1):108-12.
 121. Hamzacebi B, Oduncuoglu B, Alaaddinoglu EE. Treatment of Peri-implant Bone Defects with Platelet-Rich Fibrin. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2015;35(3):415-22.
 122. Shilbli J, Blay, A, Tunchel, S, Roth, L, Nardagam, G, Casson,i A, Rodriques, JA. Treatment of peri-implantitis using L-PRF and ER, CR: YSGG laser in the esthetic zone: Longitudinal aspects. In: *Complex situations on Implant Dentistry: Specialized Clinical Solutions.* Eds: EHO Rosetti and WC Bonachela. Ch.7. pp.147-164; VM Vultural, Sao Paulo. 2013.
 123. Sambhav J, Rohit R, Ranjana M, Shalabh M. Platelet rich fibrin (Prf) and beta-tricalcium phosphate with coronally advanced flap for the management of grade-II furcation defect. *Ethiop J Health Sci.* 2014;24(3):269-72.
 124. Keceli HG, Kamak G, Erdemir EO, Evginer MS, Dolgun A. The Adjunctive Effect of Platelet-Rich Fibrin to Connective Tissue Graft in the Treatment of Buccal Recession Defects: Results of a Randomized, Parallel-Group Controlled Trial. *J Periodontol.* 2015;86(11):1221-30.
 125. Aroca S, Keglevich T, Barbieri B, Gera I, Etienne D. Clinical evaluation of a modified coronally advanced flap alone or in combination with a platelet-rich fibrin membrane for the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a 6-month study. *J Periodontol.* 2009;80(2):244-52.
 126. Eren G, Atilla G. Platelet-rich fibrin in the treatment of localized gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2014;18(8):1941-8.
 127. Jain V, Triveni MG, Kumar AB, Mehta DS. Role of platelet-rich-fibrin in enhancing palatal wound healing after free graft. *Contemp Clin Dent.* 2012;3(Suppl 2):S240-3.
 128. Girish Rao S, Bhat P, Nagesh KS, Rao GH, Mirle B, Kharbhari L, et al. Bone regeneration in extraction sockets with autologous platelet rich fibrin gel. *J Maxillofac Oral Surg.* 2013;12(1):11-6.
 129. Singh A, Kohli M, Gupta N. Platelet rich fibrin: a novel approach for osseous regeneration. *J Maxillofac Oral Surg.* 2012;11(4):430-4.
 130. Eshghpour M, Dastmalchi P, Nekooei AH, Nejat A. Effect of platelet-rich fibrin on frequency of alveolar osteitis following mandibular third molar surgery: a double-blinded randomized clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(8):1463-7.
 131. Simon BI, Gupta P, Tajbakhsh S. Quantitative evaluation of extraction socket healing following the use of autologous platelet-rich fibrin matrix in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2011;31(3):285-95.
 132. Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM, Carile F, Tia M, Bucci P. Prevention of hemorrhagic complications after dental extractions into open heart surgery patients under anticoagulant therapy: the use of leukocyte- and platelet-rich fibrin. *J Oral Implantol.* 2011;37(6):681-90.
 133. Gulsen U, Senturk MF, Mehdiyev I. Flap-free treatment of an oroantral communication with platelet-rich fibrin. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2016;54(6):702-3.
 134. Agarwal B, Pandey S, Roychoudhury A. New technique for closure of an oroantral fistula using platelet-rich fibrin. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2016;54(2):e31-2.
 135. Nagaveni NB, Kumari KN, Poornima P, Reddy V. Management of an endo-perio lesion in an immature tooth using autologous platelet-rich fibrin: a case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2015;33(1):69-73.
 136. Singh S, Singh A, Singh S, Singh R. Application of PRF in surgical management of periapical lesions. *Natl J Maxillofac Surg.* 2013;4(1):94-9.

137. Kathuria A, Chaudhry, S, Talwar, S, Verma, M. Endodontic management of single rooted immature mandibular second molar with single canal using MTA and platelet rich fibrin membrane barrier: A case report. *J Clin Exp Dent*. 2011;3:e487-90. 2011.
138. Goyal L. Clinical effectiveness of combining platelet rich fibrin with alloplastic bone substitute for the management of combined endodontic periodontal lesion. *Restor Dent Endod*. 2014;39(1):51-5.
139. Soydan SS, Uckan S. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with a platelet-rich fibrin membrane: technical report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(2):322-6.
140. Findik Y, Baykul T. Secondary closure of alveolar clefts with mandibular symphyseal bone grafts and with platelet-rich fibrin under local anesthesia: three case reports. *J Contemp Dent Pract*. 2013;14(4):751-3.
141. Tosun E, Taşar, F. Oral ve maksillofasiyal cerrahide lazer kullanımı. *Türkiye Klinikleri*. 3(2):26-30, 2012. *J Dental Sci-Special Topics*. 2012.
142. Coluzzi DJ. Fundamentals of dental lasers: science and instruments. *Dent Clin North Am*. 2004;48(4):751-70, v.
143. Strauss RA, Fallon SD. Lasers in contemporary oral and maxillofacial surgery. *Dent Clin North Am*. 2004;48(4):861-88, vi.
144. Sun G, Tuner J. Low-level laser therapy in dentistry. *Dent Clin North Am*. 2004;48(4):1061-76, viii.
145. Uysal D, Güler, Ç. Laser in dentistry: A literature review. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg J Dent Fac Atatürk Uni Supplement*: 6,Yıl: 2012, Sayfa : 44-53. 2012.
146. Mester E, Spiry T, Szende B, Tota JG. Effect of laser rays on wound healing. *Am J Surg*. 1971;122(4):532-5.
147. Hosseinpour S, Tuner J, Fekrazad R. Photobiomodulation in Oral Surgery: A Review. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2019;37(12):814-25.
148. Sailer HaGPçK, R.,Tüz, H. Diş Hekimliği Renkli Atlası. *Ağız Cerrahisi*. Palme Yayıncılık, Ankara, 2004: p. s1412004.
149. Namour S. Atlas of current oral laser surgery. Universal-Publishers. 2011.
150. Ozcan AaS, M. Diş Hekimliğinde Lazer. *Türkiye Klinikleri. Dishekimligi Bilimleri Dergisi*, 2016. 22(2). 2016.
151. Robert ACDDS. Laser Dentistry 101: An Introduction to Wavelengths and Laser-Tissue Interaction. *Seminars in Orthodontics*. 2020.
152. Hansen HJ, Thoroe U. Low power laser biostimulation of chronic oro-facial pain. A double-blind placebo controlled cross-over study in 40 patients. *Pain*. 1990;43(2):169-79.
153. Finkbeiner RL. The results of 1328 periodontal pockets treated with the argon laser: selective pocket thermolysis. *J Clin Laser Med Surg*. 1995;13(4):273-81.
154. Clayman L, Kuo, P. Lasers in maxillofacial surgery and dentistry. . Thieme Medical Publishers 1997. 1997.
155. Ishikawa I, Frame, J.W., Aoki, A. Lasers in Dentistry: Revolution of Dental Treatment in the New Millenium: Proceedings of the 8th International Congress on Lasers in Dentistry, Held in Yokohama, Japan, Between 31 July and 2 August 2002. Elsevier Science Health Science Division 2003; 1248. 2002.
156. Cetinkaya EA, Turker M, Kiraz K, Gulkesen HK. Er:Yag Laser Treatment of Simple Snorers in an Outpatient Setting. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2016;78(2):70-6.
157. Romeo U, Del Vecchio A, Palaia G, Tenore G, Visca P, Maggiore C. Bone damage induced by different cutting instruments--an in vitro study. *Braz Dent J*. 2009;20(2):162-8.
158. Mogedas-Vegara A, Hueto-Madrid JA, Chimenos-Kustner E, Bescos-Atin C. Oral leukoplakia treatment with the carbon dioxide laser: A systematic review of the literature. *J Craniomaxillofac Surg*. 2016;44(4):331-6.
159. Yıldız S, Tümer, M.K. Oral Ve Maksillofasiyal Cerrahi Pratiğinde Kullanılan Sert Lazer Sistemleri. *Uluslararası Diş Hekimliği Bilimleri Dergisi*. 2019.

160. Avci P, Gupta A, Sadasivam M, Vecchio D, Pam Z, Pam N, et al. Low-level laser (light) therapy (LLLT) in skin: stimulating, healing, restoring. *Semin Cutan Med Surg*. 2013;32(1):41-52.
161. Kaneyama K, Segami N, Sato J, Murakami K, Iizuka T. Outcomes of 152 temporomandibular joints following arthroscopic anterolateral capsular release by holmium: YAG laser or electrocautery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004;97(5):546-51; discussion 52.
162. Alan H, Yolcu U, Koparal M, Ozgur C, Ozturk SA, Malkoc S. Evaluation of the effects of the low-level laser therapy on swelling, pain, and trismus after removal of impacted lower third molar. *Head Face Med*. 2016;12(1):25.
163. Cetiner S, Kahraman SA, Yucetas S. Evaluation of low-level laser therapy in the treatment of temporomandibular disorders. *Photomed Laser Surg*. 2006;24(5):637-41.
164. Kahraman SA. Low-level laser therapy in oral and maxillofacial surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2004;16(2):277-88.
165. Merigo E, Vescovi P, Margalit M, Ricotti E, Stea S, Meleti M, et al. Efficacy of LLLT in swelling and pain control after the extraction of lower impacted third molars. *Laser Ther*. 2015;24(1):39-46.
166. Gur A, Karakoc M, Cevik R, Nas K, Sarac AJ, Karakoc M. Efficacy of low power laser therapy and exercise on pain and functions in chronic low back pain. *Lasers Surg Med*. 2003;32(3):233-8.
167. da Cunha LA, Firoozmand LM, da Silva AP, Camargo SE, Oliveira W. Efficacy of low-level laser therapy in the treatment of temporomandibular disorder. *Int Dent J*. 2008;58(4):213-7.
168. Hudson DE, Hudson DO, Wininger JM, Richardson BD. Penetration of laser light at 808 and 980 nm in bovine tissue samples. *Photomed Laser Surg*. 2013;31(4):163-8.
169. 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*. 1999;88(5):628-35.
170. Meechan JG, Seymour RA. The use of third molar surgery in clinical pharmacology. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1993;31(6):360-5.
171. Devlin H, Sloan P. Early bone healing events in the human extraction socket. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2002;31(6):641-5.
172. Del Fabbro M, Bortolin M, Taschieri S. Is autologous platelet concentrate beneficial for post-extraction socket healing? A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011;40(9):891-900.
173. Kao ST, Scott DD. A review of bone substitutes. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2007;19(4):513-21, vi.
174. Osborne WH, Snyder AJ, Tempel TR. Attachment levels and crevicular depths at the distal of mandibular second molars following removal of adjacent third molars. *J Periodontol*. 1982;53(2):93-5.
175. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62(4):489-96.
176. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. 2009;27(3):158-67.
177. Srisurang S, Kantheera B, Narit L, Prisana P. Socket preservation using platelet-rich fibrin in conjunction with epithelialized palatal free graft in minipigs. *J Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*. 2014;26:108-117.
178. Dohan Ehrenfest DM, Diss A, Odin G, Doglioli P, Hippolyte MP, Charrier JB. In vitro effects of Choukroun's PRF (platelet-rich fibrin) on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes, preadipocytes, and maxillofacial osteoblasts in primary cultures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;108(3):341-52.

179. Castro AB, Meschi N, Temmerman A, Pinto N, Lambrechts P, Teughels W, et al. Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part B: sinus floor elevation, alveolar ridge preservation and implant therapy. A systematic review. *J Clin Periodontol*. 2017;44(2):225-34.
180. Hamed MS, Elmorsy, K.A., Moutamed, G.M., Safaan, A.M. . The Effect Of Low Level Laser Therapy On Osseointegration Of Immediate Implants In Maxillary Central Incisors. . *Journal of American Science* 2013; 9(4):241-249.
181. Kahraman SA, Cetiner S, Strauss RA. The Effects of Transcutaneous and Intraoral Low-Level Laser Therapy After Extraction of Lower Third Molars: A Randomized Single Blind, Placebo Controlled Dual-Center Study. *Photomed Laser Surg*. 2017;35(8):401-7.
182. Lesaffre E, Philstrom B, Needleman I, Worthington H. The design and analysis of split-mouth studies: what statisticians and clinicians should know. *Stat Med*. 2009;28(28):3470-82.
183. Antczak-Bouckoms AA, Tulloch JF, Berkey CS. Split-mouth and cross-over designs in dental research. *J Clin Periodontol*. 1990;17(7 Pt 1):446-53.
184. Motamedi MHK. Preventing periodontal pocket formation after removal of an impacted mandibular third molar. *The Journal of the American Dental Association*. 1999;130(10):1482-4.
185. Kan KW, Liu JK, Lo EC, Corbet EF, Leung WK. Residual periodontal defects distal to the mandibular second molar 6-36 months after impacted third molar extraction. *J Clin Periodontol*. 2002;29(11):1004-11.
186. Merskey H, Bogduk, N. Classification of Chronic Pain. 2nd ed. International Association for the Study of Pain Press, Seattle, 40- 43. 1994.
187. Turk DC, Melzack, R. The measurement of pain and the assessment of people experiencing pain. . Guilford Press, New York, : In Handbook of Pain Assessment 1992. 135-54 p.
188. Chang WD, Lin, H.Y. The effects of phototherapy of an 808 nm diode laser on bone fracture. *J Phys Ther Sci*. 2012;24:695-7.
189. Chambers CT, Mcgrath, P.J. Pain Measurement in Children. In *The Measurement of Pain* Churchill Livingstone, New York,1998.
190. Gungor E, Yildirim D, Cevik R. Evaluation of osteoporosis in jaw bones using cone beam CT and dual-energy X-ray absorptiometry. *J Oral Sci*. 2016;58(2):185-94.
191. Sener E, Cinarcik S, Baksi BG. Use of Fractal Analysis for the Discrimination of Trabecular Changes Between Individuals With Healthy Gingiva or Moderate Periodontitis. *J Periodontol*. 2015;86(12):1364-9.
192. Baksi BG, Fidler A. Fractal analysis of periapical bone from lossy compressed radiographs: a comparison of two lossy compression methods. *J Digit Imaging*. 2011;24(6):993-8.
193. Hwang JJ, Lee JH, Han SS, Kim YH, Jeong HG, Choi YJ, et al. Strut analysis for osteoporosis detection model using dental panoramic radiography. *Dentomaxillofac Radiol*. 2017;46(7):20170006.
194. Kavitha MS, An SY, An CH, Huh KH, Yi WJ, Heo MS, et al. Texture analysis of mandibular cortical bone on digital dental panoramic radiographs for the diagnosis of osteoporosis in Korean women. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015;119(3):346-56.
195. Zeytinoglu M, Ilhan B, Dundar N, Boyacioglu H. Fractal analysis for the assessment of trabecular peri-implant alveolar bone using panoramic radiographs. *Clin Oral Investig*. 2015;19(2):519-24.
196. Revathy NS, Kannan R, Karthik RS, Kumar MSS, Munshi MAI, Vijay R. Comparative study on alveolar bone healing in postextraction socket versus healing aided with

- autologous platelet-rich fibrin following surgical removal of bilateral mandibular impacted third molar tooth: A radiographic evaluation. *Natl J Maxillofac Surg.* 2018;9(2):140-6.
197. Temmerman A, Vandessel J, Castro A, Jacobs R, Teughels W, Pinto N, et al. The use of leucocyte and platelet-rich fibrin in socket management and ridge preservation: a split-mouth, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2016;43(11):990-9.
 198. Kapse S, Surana S, Satish M, Hussain SE, Vyas S, Thakur D. Autologous platelet-rich fibrin: can it secure a better healing? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019;127(1):8-18.
 199. Surmeli Baran S, Temmerman A, Salimov F, Ucak Turer O, Sapmaz T, Haytac MC, et al. The Effects of Photobiomodulation on Leukocyte and Platelet-Rich Fibrin as Barrier Membrane on Bone Regeneration: An Experimental Animal Study. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2021;39(4):245-53.
 200. Hemaïd S, Saafan A, Hosny M, Wimmer G. Enhancement of Healing of Periodontal Intrabony Defects Using 810 nm Diode Laser and Different Advanced Treatment Modalities: A Blind Experimental Study. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(11):1847-53.
 201. Metin R, Tatli U, Evlice B. Effects of low-level laser therapy on soft and hard tissue healing after endodontic surgery. *Lasers Med Sci.* 2018;33(8):1699-706.
 202. Sleem S, Zayet MK, El-Ghareeb TI, Saleh HAK. Evaluation of The Bio-Stimulatory Effect of Platelet Rich Fibrin Augmented by Diode LASER Compared to Platelet Rich Fibrin Alone on Dental Implant Replacing Posterior Mandibular Teeth. Randomised Clinical Trial: Split Mouth Study. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(5):869-75.
 203. Khadra M, Kasem N, Haanaes HR, Ellingsen JE, Lyngstadaas SP. Enhancement of bone formation in rat calvarial bone defects using low-level laser therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;97(6):693-700.
 204. Tas Deynek G, Ramoglu SI. Effects of different settings for 940 nm diode laser on expanded suture in rats. *Angle Orthod.* 2019;89(3):446-54.
 205. Ribeiro LNS, de Figueiredo FAT, da Silva Mira PC, Arnez MFM, Matsumoto MAN, de Menezes LM, et al. Low-level laser therapy (LLLT) improves alveolar bone healing in rats. *Lasers Med Sci.* 2021.
 206. Kucerova H, Dostalova T, Himmlova L, Bartova J, Mazanek J. Low-level laser therapy after molar extraction. *J Clin Laser Med Surg.* 2000;18(6):309-15.
 207. Paschoal MA, Santos-Pinto L. Therapeutic effects of low-level laser therapy after premolar extraction in adolescents: a randomized double-blind clinical trial. *Photomed Laser Surg.* 2012;30(9):559-64.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı		Uyruğu	
Soyadı		Tel no	
Doğum tarihi		e-posta	

Eğitim Bilgileri

	Mezun olduğu kurum	Mezuniyet yılı
Lise		
Lisans		
Yüksek Lisans		
Doktora		

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı

Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)

Burslar-Ödüller:

Yayınlar ve Bildiriler: