



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**YARI GÖMÜLÜ MANDİBULAR ÜÇÜNCÜ MOLAR DİŞLERİN
CERRAHİ ÇEKİMİ SONRASINDA, LÖKOSİT VE
TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN'İN TEK BAŞINA VE
HYALÜRONİK ASİT İLE BİRLİKTE UYGULANMASININ
AĞRI, ŞİŞLİK, TRİSMUS VE ERKEN DÖNEM YARA
İYİLEŞMESİ HIZI ÜZERİNE ETKİSİ.**

İBRAHİM MURAT AFAT

UZMANLIK TEZİ

AĞIZ, DİŞ ve ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Onur Gönül

2018-İSTANBUL

I. 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 çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

İbrahim Murat Afat

II. TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, danışman hocam Doç. Dr. Onur Gönül başta olmak üzere Anabilim Dalı'mızdaki bütün hocalarıma,

On yıl boyunca birlikte eğitim aldığım Uzm. Dt. Emine Tuna Akdoğan başta olmak üzere Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda görevli bütün çalışma arkadaşlarım ve personele,

İlgi ve sevgisini, her türlü desteğini benimle paylaşan ve bu noktaya gelmemde en büyük etkiye sahip sevgili aileme,

En içten teşekkürlerimle.

III. İÇİNDEKİLER

I. BEYAN	ii
II. TEŞEKKÜR	iii
III. İÇİNDEKİLER	iii
IV. KISALTMALAR LİSTESİ	vii
V. ŞEKİL, RESİM VE TABLOLAR LİSTESİ	vii
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Mandibular Üçüncü Molar Dişler	6
4.1.1. Gömülü Mandibular Üçüncü Molar Dişlerin Sınıflandırılması.....	6
4.1.2. Mandibular Üçüncü Molar Dişlerin Çekim Endikasyonları	8
4.1.3. Mandibular Üçüncü Molar Dişlerin Çekim Kontrendikasyonları.....	9
4.1.4. Mandibular Üçüncü Molar Dişlerin Çekimine Bağlı Gelişen Postoperatif Komplikasyonlar.....	11
4.1.4.1. Postoperatif Ağrı	11
4.1.4.2. Postoperatif Ödem.....	11
4.1.4.3. Trismus.....	12
4.2. Yara İyileşmesi	12
4.2.1. Yara İyileşmesi Evreleri.....	14
4.2.1.1. İnflamasyon evresi.....	14
4.2.1.2. Proliferasyon evresi.....	17
4.2.1.3. Yeniden şekillenme evresi.....	19

4.3. Hyaluronik Asit.....	20
4.3.1. HA fonksiyonları.....	21
4.3.2. Yara iyileşme sürecinde HA'nın rolü:	22
4.4. Trombosit konsantrasyonları.....	25
4.4.1. Büyüme faktörlerinin etki mekanizması.....	26
4.4.2. Trombositten zengin plazma (TZP)	27
4.4.3. Lökosit ve trombositten zengin fibrin (L-TZF)	28
4.4.3.1. Trombositler.....	31
4.4.3.2. Lökositler.....	31
4.4.3.3. Fibrin.....	33
4.4.3.4. Dolaşımdaki Kök Hücreler.....	34
4.4.4. L-TZF'nin Yara İyileşmesine Klinik Etkileri	34
4.5. Trombosit konsantrasyonlarının farklı HA formları ile birlikte uygulanması.....	37
5.GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
5.1. Etik Kurul Onayının Alınması.....	38
5.2. Gönüllülerin Seçimi	38
5.3. Çalışmaya alınma kriterleri.	39
5.4. Çalışmadan çıkarılma kriterleri	39
5.5. Çalışma Gruplarının Oluşturulması ve Randomizasyon	40
5.6. Çalışma Planı.....	40
5.7. Verilerin Toplanması.....	44
5.7.1 Postoperatif ağrının değerlendirilmesi	45
5.7.2 Yüzde oluşacak ödemin değerlendirilmesi	45
5.7.3. Ağız açıklığındaki kısıtlanma (trismus) değerlendirilmesi.....	46
5.7.4. Çekim socketinin etrafındaki mukozanın iyileşme hızının değerlendirilmesi.....	47
5.8. İstatistiksel Değerlendirme.....	48
6. BULGULAR	49
6.1. Postoperatif ağrının grup içi ve gruplar arası değerlendirilmesi.....	49
6.2. Günlük ağrı kesici kullanım adetinin grup içi ve gruplar arası değerlendirilmesi.....	52

6.3. Yüzde oluşan ödemin grup içi ve gruplar arası değerlendirilmesi....	53
6.3.1. Tragus-Pogonion arası	53
6.3.2. Tragus-Labial Commissure arası	55
6.3.2. Angulus Mandibula-Lateral Canthus arası	56
6.4. Maksimum ağız açıklığı ölçümlerinin gruplar arası değerlendirilmesi.....	57
6.5. Çekim boşluğunun iyileşme skorlarının grup içi ve gruplar arası değerlendirilmesi.....	58
7. TARTIŞMA ve SONUÇ	61
8. KAYNAKLAR	71
9. EKLER.....	84
10. ÖZGEÇMİŞ.....	85

IV.KISALTMALAR LİSTESİ

Mandibular üçüncü molar dişlerin: M3

Lökosit ve trombosit zengin fibrin: L-TZF

Hyaluronik asit: HA

Tragus-Pogonion arası: TPO

Tragus-labial Commissure arası: TCO

Angulus mandibula-Lateral canthus arası: ACA

Görsel analog skala: VAS

Alveolar osteitis: AO

Trombosit kökenli büyüme faktörü: PDGF

Dönüştürücü büyüme faktörü: TGF

İnsulin benzeri büyüme faktörü: IGF

Ekstrasellüler matriks: ECM

Epidermal büyüme faktörü: EGF

Fibroblast büyüme faktörü: FGF

İnterlökin: IL

Tümör nekrotizan factor: TNF

Trombosit faktör: TF

Vasküler endotelial büyüme faktörü: VEGF

Bazik fibroblast büyüme faktörü: bFGF

Trombosit zengin plazma: TZP

Trombosit zengin fibrin: TZF

Konsantre trombosit zengin plazma: cTZP

Trombosit fakir plazma: TFP

Glikozaminoglikan: GAG

V. ŞEKİL, RESİM VE TABLOLAR LİSTESİ

I.Őekiller Listesi:

Şekil 1.1. Sınıf 1.

Şekil 1.2. Sınıf 2.

Şekil 1.3. Sınıf 3.

Şekil 1.4. Sınıf A

Şekil 1.5. Sınıf B

Şekil 1.6. Sınıf C

Şekil 2.1. Postoperatif ağrı grafiği.

Şekil 2.2. Günlük ağrı kesici kullanım grafiği.

Şekil 2.3. TPO ‘daki 2. ve 7. günlerde değişim grafiği.

Şekil 2.4. TLC ‘daki 2. ve 7. günlerde değişim grafiği.

Şekil 2.5. ALC ‘daki 2. ve 7. günlerde değişim grafiği.

Şekil 2.6. Maksimum ağız ağıklığındaki 2. ve 7. günlerde değişim grafiği.

Şekil 2.7. Çekim boşluğu iyileşme skorları grafiği.

II.Resimler Listesi:

Resim 1.1. Tp içerisinde kanın santrifüj sonrası; TFP, L-TZF ve eritrositlerden oluşan tabaka olarak üç ayrı tabaka ayrılması.

Resim 1.2. Düzleştirilerek membran haline getirilen L-TZF.

Resim 1.3. Hyaloss Matrix® ve L-TZF’nin eksüdasının HA süngere emdirilmesi.

Resim 1.4. Grup1'deki hastada çekimi takiben sokete L-TZF yerleştirilmesi ve soketin L-TZF membran ile örtülmesi.

Resim 1.5. Grup 2'deki hastada iki L-TZF katmanı arasına HA süngerin yerleştirilmesi.

Resim 1.6. Sekonder iyileşmeye bırakılan alan.

Resim 1.7. Açıklamalı ve görselli VAS ağrı skalası.

Resim 1.8. TPO.

Resim 1.9. TLC.

Resim 1.10. ALC.

Resim 1.11. Trismus değerlendirilmesi.

Resim 1.12. Künt uçlu ölçüm sondası ve iyileşmekte olan çekim boşluğunda derinlik ölçümü.

III.Tablolar Listesi:

Tablo 1: Postoperatif ağrının grup içi ve gruplar arası değerlendirilmesi.

Tablo 2: Günlük ağrı kesici kullanım adetinin grup içi ve gruplar arası değerlendirilmesi.

Tablo 3: Gruplar arası mesafe ölçümlerinin preoperatif döneme göre 2.gün ve 7.gün farklarının değerlendirilmesi.

Tablo 4: Gruplar arası maksimum ağız açıklığı ölçümlerinin preoperatif döneme göre 2.gün ve 7.gün farklarının değerlendirilmesi.

Tablo 5: Çekim boşluğunun iyileşme skorlarının grup içi ve gruplar arası değerlendirilmesi.

1. ÖZET

Amaç: Bu prospektif, randomize, çift kör ve kontrollü klinik çalışmada amaç; yarı gömülü mandibular üçüncü molar dişlerin (M3) cerrahi çekimi sonrasında, lökosit ve trombositten zengin fibrin'in (L-TZF) tek başına ve hyalüronik asit (HA) ile birlikte uygulanmasının ağrı, şişlik, trismus ve erken dönem yara iyileşmesi hızı üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya toplamda 60 hasta dahil edildi. Gönüllüler randomize olarak üç gruba ayrıldı: L-TZF grubu (soket içerisine L-TZF uygulandı), L-TZF+HA grubu (soket içerisine L-TZF+HA uygulandı), kontrol grubu (herhangi ek bir işlem uygulanmadı). Birincil sonuç değişkenleri olarak; ödem ve trismus, görsel analog skala (VAS) ağrı skorları ve soket üzerindeki mukozanın iyileşme skorları değerlendirildi. İkincil sonuç değişkenleri olarak da; postoperatif komplikasyonların sıklığıydı: hemorajik komplikasyonlar, alveolar osteitis (AO) ve ameliyat sonrası yara enfeksiyonu gözlenen vakalar kaydedildi.

Bulgular: Çekim sonrası ödem miktarının takibi amacıyla yapılan ölçümlerde 2. ve 7. günlerdeki ortalama artış, kontrol grubunda L-TZF ve L-TZF + HA gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Trismus ve VAS ağrı skorları arasında gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Kontrol grubu için alveolar osteitis sıklığı 1:20, yara enfeksiyonu sıklığı ise 1:20 idi. L-TZF grubunda ve L-TZF + HA grubunda AO veya postoperatif yara enfeksiyonu görülmedi. Bu çalışmada hemorajik komplikasyon görülmedi.

Sonuç: Sonuçlarımız, L-TZF'nin özellikle HA ile kombine edildiğinde, M3 cerrahisi sonrası görülen ödemi en aza indirmek için kullanılabileceğini ve yumuşak doku iyileşmesini hızlandırmakta etkili bir yol olduğunu ve ameliyat sonrası alveolar osteitis ve enfeksiyonun önlenmesinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Konuyla ilgili daha net sonuçların ortaya konulması için, geniş hasta gruplarında daha fazla çalışma gereklidir.

Anahtar kelimeler: Ödem, Gömülü diş, Hyaluronik asit, L-TZF, Yara iyileşmesi, Yumuşak doku, Mukoza

2. SUMMARY

Purpose: In this prospective randomized double-blind controlled study, we evaluated the effects of leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) alone and combined with hyaluronic acid (HA) sponge on pain, edema, trismus, and wound healing after mandibular third molar (M3) surgery.

Material and Methods: In total, 60 patients were included in this study. The patients were randomly divided into 3 groups: Group L-PRF (L-PRF was applied to the socket), Group L-PRF+HA (L-PRF+HA was applied to the socket), Group Control (nothing was applied). The primary outcome variables were oedema, trismus, visual analogue scale (VAS) and healing scores of the mucosa over the extraction socket. Secondary outcome variables were frequency of post-operative complications: hemorrhagic complications, alveolar osteitis (AO), and post-operative wound infection.

Results: The mean increase in post-operative oedema measurements at days 2 and 7 was significantly higher in the control group than in the L-PRF and L-PRF+HA groups. There was no significant difference among groups in trismus and visual analogue scale (VAS) pain scores. Mean healing scores of the mucosa on the 7th, 14th, and 21st days for both the L-PRF group and the L-PRF+HA group were significantly better than those of the control group. The frequency of alveolar osteitis for the control group was 1:20 and the frequency of post-operative wound infection for the control group was 1:20. There were no cases of alveolar osteitis or post-operative wound infection in the L-PRF group and L-PRF+HA group. No hemorrhagic complications were observed in this study.

Conclusion: Our results imply that L-PRF, particularly when combined with HA, can be used to minimise post-operative oedema after M3 surgery and is an effective way to improve soft tissue healing and could be used to prevent post-operative alveolar osteitis and infection after M3 surgery. However, further studies with larger samples are required.

Key words: Oedema, impacted tooth, Hyaluronic acid, L-PRF, Wound healing, Soft tissue, Mucosa

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Ağız, diş ve çene cerrahisi pratiğinde gömülü üçüncü molar dişlerin cerrahi çekimi en sık uygulanan girişimlerden biridir (Gönül, Satılmış et al. 2015). Gömülü diş çekimini takip eden günlerde görülen ağrı, yüzde oluşan ödem ve de ağız açıklığında oluşan kısıtlanma hastaların yaşam kalitesini düşürmekte, iyileşme döneminde iş gücü kaybına bağlı maddi yükleri artırmaktadır (Berge 1997). Bunların yanında yara bölgesinde postoperatif kanama, yara bölgesinde gelişen enfeksiyon ve alveolit, cerrahi diş çekimi sonrasında gözlenen komplikasyonların başında gelir (Hoaglin and Lines 2013). Mandibular üçüncü molar dişlerin (M3) cerrahi çekimi sonrası oluşan postoperatif komplikasyonları azaltmak ve iyileşme sürecine hız kazandırmak amacıyla pek çok farklı cerrahi teknik ve materyal uygulamaları literatürde tarif edilmiştir (Pasqualini, Cocero et al. 2005, Sandhu, Khinda et al. 2015).

Çalışmamızda kullanılan kişinin kendi kanından elde edilen L-TZF, yara iyileşmesi ve bağışıklıkta görev alan kana ait tüm bileşenleri içeren bir trombosit konsantresidir. L-TZF ilk defa Choukroun ve ark. tarafından 2001 yılında, Fransa’da geliştirmiştir. Literatürde daha önce tarif edilmiş olan diğer trombosit konsantrelerinden farklı olarak, L-TZF’nin hazırlanmasında herhangi bir antikoagülan ajana gerek duyulmadığından 2. nesil trombosit konsantresi olarak da isimlendirilmektedir (Dohan, Choukroun et al. 2006).

L-TZF’nin elde edilmesi için, hastanın kendi kanı antikoagülan içermeyen 10 ml’lik tüplere alındıktan sonra, bekletilmeden 3000 rpm de 10dk boyunca santrifüj edilir. Tüpte antikoagülan bulunmadığından tüp yüzeyine temas eden trombositler koagülasyon kaskadını başlatır. Tüpün ortasında lökosit ve trombositlerden zengin sıkı organize bir fibrin (L-TZF) ağı (pıhtı) oluşur, tüpün üst kısmında hücreden fakir plazma, tüpün dibinde ise eritrositler toplanır. L-TZF başta; PDGF (trombosit kökenli büyüme faktörü), TGFb-1 (dönüştürücü büyüme faktörü beta), IGF (insulin benzeri büyüme faktörü) olmak üzere bol miktarda büyüme faktörü ve diğer sitokinleri içerir. PDGF, TGFb-1 ve IGF yara iyileşmesinde ilk skar dokusunun oluşumu ve oluşan skar dokusunun maturasyonunda büyük öneme sahiptirler (Dohan, Choukroun et al. 2006).

Çekim sonrası soket içerisine konulan trombosit konsantrelerinin içerisinde bulunan trombositler ve savunma hücreleri sayesinde postoperatif dönemde yumuşak ve sert doku iyileşmesini hızlandırdığı, postoperatif kanama ve enfeksiyon sıklığını azalttığı yapılan birçok hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir (de Marco Antonello, do Couto et al. 2013, Hoaglin and Lines 2013, Suttapreyasri and Leepong 2013, Kumar, Prasad et al. 2015).

Hyaluronik asit (HA) ya da diğer adıyla “hyaluronan” insan vücudunda tüm dokularda hücreler arası matriks, eklem sıvısı, göz küresi v.b. yapılarda doğal olarak bulunan yüksek molekül ağırlığına sahip bir glikozaminoglikandır. Hyaluronan bağ dokusunda bol miktarda yer alan bir moleküldür ve su dengesi, hücre tanıma, embriyonik gelişim, yara iyileşmesi gibi birçok biyolojik sürecin oluşmasında önemli bir rol üstlenir. Dokuda inflamatuvar yanıt ve yabancı madde reaksiyonu oluşturmaması ve hücreler arası matriksin doğal birleşeni olması sebebiyle doku mühendisliğinde çeşitli hücrelerin üzerinde şekilleneceği bir yapı iskelesi olarak sıklıkla kullanılmaktadır (Ozgul, Senses et al. 2015).

HA'nın fizyokimyasal ve biyolojik birçok özelliği sayesinde yara iyileşmesinde; granülasyon dokusunun hızlı organizasyonu, inflamasyonun azaltılması, re-epitelizasyonu ve anjiyogenezi desteklemesi gibi pek çok pozitif etkisi yapılan insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (Chen and Abatangelo 1999).

Çalışmamızda kullanılan HA formu; Hyaluronan Benzil Esteri, HA'in karboksil gruplarının aromatik alkollerle esterifikasyonu ile elde edilen suda çözünmeyen katı formudur. Bu sayede fiber, partikül, sünger, ağ, membran v.b. formlar halinde üretilebilmektedir (Vindigni, Cortivo et al. 2009). Literatürde, ağız dışı, ve çene cerrahisi alanında yapılan çalışmalarda Hyaluronan Benzil Esteri'nin sünger formu olan Hyaloss Matrix® (Anika Therapeutics, Bedford, MA) tek başına yada başka ajanlarla kombine edilerek kullanımının sıklıkla tercih edildiği görülmektedir (Vanden Bogaerde 2009, Gocmen, Atali et al. 2016, Sehdev, Bhongade et al. 2016).

Çeşitli trombosit konsantrasyonlarının farklı HA formları ile birlikte uygulanması yara iyileşmesini hızlandırmak, oluşan skar dokusunu azaltmak, yara

yerini dış etmenlerden korumak, pansuman sayısını azaltmak, hasta konforunu artırmak gibi pek çok sebeple plastik cerrahi, ortopedi, dermatoloji, çene cerrahisi gibi pek çok tıp alanında kullanılmaktadır (Cervelli, De Angelis et al. 2010, Cervelli, Lucarini et al. 2010, Longinotti 2014, Sandhu, Khinda et al. 2015).

Bu çalışmanın amacı; Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı kliniğimizde gömülü dişlerin cerrahi çekimi de dahil olmak üzere pek çok cerrahi prosedürde (mukozadaki yaraların onarımı, kemik içi defektleri onarımı ve greft konan sahalarda üzerinin örtülmesi v.b.) rutin olarak uygulanan L-TZF' nin tek başına ve HA ile birlikte yarı gömülü üçüncü molar dişlerin cerrahi çekim soketi içerisine uygulanmasının; ağrı, ödem ve trismus miktarının azaltılmasındaki ve doku iyileşmesini hızlandırmadaki etkinliğini değerlendirmesidir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Mandibular Üçüncü Molar Dişler

Sürme yaşı tamamlandığı halde normal oklüzyonda yerini alamamış, bütünüyle veya kısmen kemik ve yumuşak doku içerisinde kalmış olan bu dişler gömülü diş olarak tanımlanmaktadır. Mandibular üçüncü molar dişler, ikinci molar dişler ve mandibular ramus arasında yeterli mesafe bulunmadığında veya dişler normal doğrultusunda sürmediğinde gömülü ya da yarı gömülü olarak kalmaktadır (Yıldırım, Ataoglu et al. 2008, Göktay, Satılmış et al. 2011).

Bireylerin genetik özellikleri, farklı beslenme alışkanlıkları, dişlerin fonksiyona katılımı ve ırksal değişikliklere bağlı olarak dişlerin sürme zamanlarında farklılıklar gözlenebilmektedir. Bu farklılıklara rağmen tüm ırklarda M3 dişleri en son süren ve bu nedenle gömülü kalma insidansı en yüksek olan dişlerdir (Chuang, Perrott et al. 2007, Renton, Al-Haboubi et al. 2012). Maksiller veya mandibular gömülü M3 dişlerinin çekimi oral ve maksillofasiyal cerrahide en sık uygulanan dentoalveoler girişimlerdendir. Gömülü mandibular üçüncü molar dişlerinin nekahat dönemi maksiller üçüncü molar dişler ile karşılaştırıldığında, daha kortikal bir yapıda olan mandibular kemik içinde yer almaları ve ilişkide buldukları anatomik yapılar nedeniyle, genellikle daha zor geçmektedir (Adeyemo 2006).

4.1.1. Gömülü Mandibular Üçüncü Molar Dişlerin Sınıflandırılması

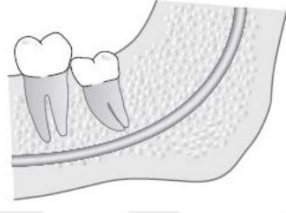
Gömülü dişin çekiminin cerrahi zorluğunun değerlendirilmesine yardımcı olmak amacıyla birçok sınıflama geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanı Pell ve Gregory'nin yaptığı sınıflamadır (Pell and Gregory 1942).

Bu sınıflamaya göre; Gömülü dişin ramusun ön kenar ile ilişkisine göre sınıflandırma: 3. molar dişin sürebilmesi için mandibula ramusun ön kenarı ile 2. molar dişin distalindeki mesafenin değerlendirildiği sınıflandırmadır.

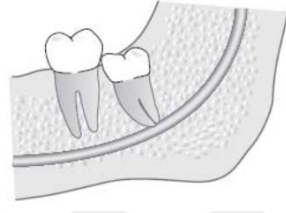
Sınıf 1: 3. molar dişin sürebilmesi için ramus anterior kenarı ve 2. molar diş arasında yeterli mesafenin olduğunu gösteren pozisyonudur.

Sınıf 2: 3. molar dişin sürebilmesi için ramus anterior kenarı ve 2. molar diş arasında ki mesafe dişin meziodistal boyutundan kısa olduğu pozisyonudur.

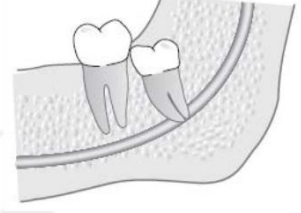
Sınıf 3: 3. molar diş tamamen veya çoğunluğu ramusun içinde yer aldığı durumdur.



Şekil 1.1. Sınıf 1.



Şekil 1.2. Sınıf 2.



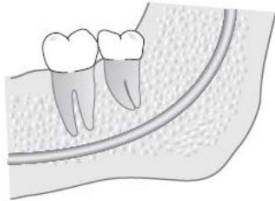
Şekil 1.3. Sınıf 3.

3. molar dişin 2. molar dişin oklüzal düzlemiyle olan ilişkisine göre sınıflandırma:

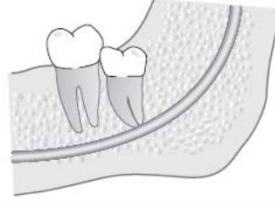
Sınıf A: 3. molar dişin oklüzal planı, 2. molar dişin oklüzal planı ile aynı seviyededir.

Sınıf B: 3. molar dişin oklüzal planı, 2. molar dişin oklüzal planı ve servikal hattı içerisindedir.

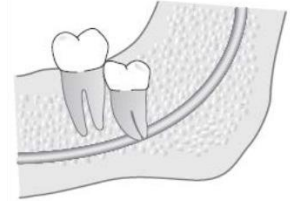
Sınıf C: 3. molar dişin oklüzal planı, 2. molar dişin servikal hattının tamamen altındadır.



Şekil 1.4. Sınıf A



Şekil 1.5. Sınıf B



Şekil 1.6. Sınıf C

4.1.2. Mandibular Üçüncü Molar Dişlerin Çekim Endikasyonları

Gömülü dişlerin çeşitli komplikasyonlarla ilişkili olduğu bilinmesine rağmen, her zaman klinik olarak semptom vermemektedir (Haug, Abdul-Majid et al. 2009, Dodson 2012).

Bununla birlikte, bazen asemptomatik haldeyken bile önemli patolojik oluşumlara neden olabilmektedirler;

1- Patolojik Oluşumlar: Gömülü dişlerin etrafındaki dental folikül, kistik dejenerasyona uğrayarak odontojenik kistlere neden olabilmektedir (Marciani 2012). Literatürde gömülü dişlerin etrafındaki bu foliküllerin % 23 oranında patolojik oluşumlara neden olduğu rapor edilmiştir (Yıldırım, Ataoglu et al. 2008). Gömülü dişlerle ilişkili kistler ameloblastomalara neden olabilmekte; hatta nadir de olsa malign transformasyon gösterebilmektedir (Stathopoulos, Mezitis et al. 2011).

2- Perikoronitis: Vücut direncinin azaldığı durumlarda, üst 3.molar dişine bağlı minör travmalardan sonra veya operkulum altında besin artıklarının birikip bakteri kolonizasyonuna neden olduğu durumlarda oluşabilmektedir. Genellikle yarı gömülü M3 dişleri etrafında görülmektedir (Blakey, Gelesko et al. 2010). Gömülü M3 dişlerinin çekim endikasyonlarını çoğunlukla bu durum oluşturmaktadır (McNutt, Partrick et al. 2008, Gelesko, Blakey et al. 2009, Bradshaw, Faulk et al. 2012).

3- Ağrı: M3 dişlerinden kaynaklanan ağrı daha çok bu bölgede gelişen enflamasyona bağlı olarak oluşmaktadır. Bu duruma bazen şişlik ve ağız açıklığında kısıtlanma eşlik edebilmektedir. Bunun yanı sıra M3 dişleri baş ağrısı veya nevraljiform ağrılara da neden olabilmektedir (Haug, Abdul-Majid et al. 2009, van Wijk, Kieffer et al. 2009, Bienstock, Dodson et al. 2011).

4- Çene Kırıkları: Gömülü M3 dişlerinin mandibulanın angulus bölgesinde kemik direncini zayıflattığı durumlarda, düşük enerjili travmalar bile çene kırıklarına neden olabilmektedir. Ayrıca travma sonrası gerçekleştirilen fiksasyon ve osteosentez girişimleri sırasında, kırık hattında yer alan dişlerin, bazı durumlarda çekimi gerekebilmektedir (Carvalho and do Egito Vasconcelos 2011).

5- Diş çürükleri: Yarı M3 dişleri hem sürmüş yüzeylerde hem de 2. molar dişte temizlenemez alanlara neden olabilmektedir. Bu alanlarda çürük oluşumuna yatkınlık artacağından dişlerin çekilmesi, M3 dişlerinde çürük sonucu oluşabilecek pulpitis ve enflamasyonu önlemekle birlikte ikinci molar dişlerde de çürük oluşumunu engellemektedir (Garaas, Fisher et al. 2012).

6- Protez iritasyonu: Tam ya da bölümlü protezlerin oluşturduğu basınç, dişin üzerindeki alveolar kemik rezorbsiyonuna neden olarak dişin sürme mekanizmasını uyarabilmektedir. Bu nedenle hareketli ya da sabit protez yapımından önce dişsiz sahada gömülü diş olmadığından emin olunmalıdır. Gömülü kalmış veya mukoza retansiyonlu M3 dişleri protez iritasyonu ile sürebileceğinden protez uygulamasından önce çekilmeleri gerekmektedir (Haug, Abdul-Majid et al. 2009).

7- Periodontal hastalıklar: Gömülü M3 dişinden dolayı ikinci molar dişin distalinde patolojik periodontal cep oluşumu söz konusu ise M3 dişinin çekimi gerekebilmektedir (Gelesko, Blakey et al. 2009, Dicus, Blakey et al. 2010).

8- Ortodontik problemler: Ortodontik tedavi sonrası M3 dişlerinin alt kesicilerde çapraşıklıklara neden olup olmadığı halen tartışmalı bir konudur. İkinci molar dişlerin distalize edilmeye çalışıldığı ortodontik tedavilerde, gömülü M3 dişleri diş hareketini engelleyebilmektedir (Haug, Abdul-Majid et al. 2009). Çapraşıklıkların tedavi edildiği durumlarda, dişlerin mezializasyonunu engellemek veya distalize etmek için M3 çekimi gerekebilir. Ortodontik tedavi ile ortognatik cerrahi planlanan vakalarda, gömülü M3 dişlerinin ortognatik cerrahiden altı ay kadar önce çekilmelerinin fiksasyona ve osteosenteze faydalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Bui, Seldin et al. 2003, Chuang, Perrott et al. 2007).

4.1.3. Mandibular Üçüncü Molar Dişlerin Çekim Kontrendikasyonları

M3 dişlerinin çekimi hastaya faydadan çok zarar verecekse ve çekim sonrası ciddi riskler söz konusu olacaksa, dişlerin çekilmesi kontrendikedir. Yaşlı hastaların ameliyat sonrası komplikasyonları tolere edebilmeleri genç hastalara göre daha zordur (Carvalho and do Egito Vasconcelos 2011). Yaş ilerledikçe kemiğin kalsifikasyonu artmakta ve esnekliği azalmaktadır. Kırk yaş üzeri hastalarda, tam kemik retansiyonlu

ve o güne dek herhangi bir semptom vermemiş dişler eğer klinik ve radyolojik olarak da sağlıklı görünüyorsa bırakılmalı ve hasta periyodik kontrollere çağırılmalıdır (Chuang, Perrott et al. 2007).

İlerlemiş yaş ve sistemik rahatsızlıkların varlığı genellikle bağlantılı iki kontrendikasyondur (Bui, Seldin et al. 2003). Kalp ve damar rahatsızlıkları, solunum yolu hastalıkları, baskılanmış bağışıklık sistemine bağlı olarak enfeksiyonlara yatkınlık, kazanılmış ya da doğuştan pıhtılaşma bozuklukları gibi M3 dişi ameliyatının sonrasında ciddi komplikasyonlara neden olabilecek rahatsızlıkların varlığında, asemptomatik gömülü M3 dişleri bırakılmalıdır (Sato, Asprino et al. 2009). Ancak patolojik semptom gösteren dişler, sistemik rahatsızlığın ilgili olduğu tıp dalıyla konsülte edilip ameliyat esnasında ve sonrasında komplikasyonları en aza indirecek önlemler alınarak çekilmelidir (Bradshaw, Faulk et al. 2012).

M3 dişi çekim esnasında komşu sinir, damar ya da dişlere ciddi zarar verecek şekilde yerleşmişse, olduğu gibi bırakılabilir (Bui, Seldin et al. 2003). M3 dişi çekimine karar verilirken yukarıda saydığımız tüm endikasyon ve kontrendikasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durumlarda kar-zarar hesabı yapıp, her hastaya özel ve ayrı çekim endikasyonu konulmalıdır (Haug, Abdul-Majid et al. 2009). Genellikle patolojik semptomu olan dişlerin çekilmesi gerekmektedir (Adeyemo 2006). Profilaktik açıdan gömülü M3 dişlerinin çekimi değerlendiriliyorsa yarım retansiyonlu dişlerin ileride sorun çıkarma risklerinin fazla olduğu, buna karşın tam kemik retansiyonlu dişlerin ise problem çıkarma risklerinin az olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (Blakey, Gelesko et al. 2010).

4.1.4. Mandibular Üçüncü Molar Dişlerin Çekimine Bağlı Gelişen Postoperatif Komplikasyonlar

Şişlik, ağrı, ağız açıklığında kısıtlanma gömülü M3 dişi çekimi sonrası sık karşılaşılan komplikasyonlardır (Sato, Asprino et al. 2009, van Wijk, Kieffer et al. 2009). Bazı durumlarda, inferior alveoler sinir hasarı veya alt çene kırıkları gibi daha nadir komplikasyonlarla da karşılaşılabılır (Chuang, Perrott et al. 2007, Yalçın, Aktas et al. 2008, Leung and Cheung 2012). Genel olarak gömülü M3 dişi çekiminden sonra görülen komplikasyonlar şu şekilde sıralanabilir; ağrı, şişlik, trismus, kanama,

enfeksiyon, alveoler osteitis, alveol ya da çene kırıkları, sinir hasarları, temporomandibular eklem bölgesinde ağrı veya hasar, gömülü dişin anatomik boşluklara kaçması.

Yaş, medikal hikaye, sigara kullanımı, oral kontraseptif kullanımı, kötü ağız hijyeni, perikronitis varlığı, dişin inferior alveoler sinir ile ilişkisi, gömülülük derecesi, cerrahi tecrübe, anestezi tekniği, topikal antiseptik kullanımı, soket içi medikasyon, işlem öncesi antibiyotik kullanımı gibi faktörler komplikasyon oluşumunu etkileyebilmektedir (Blondeau and Daniel 2007). Ağrı, şişlik, trismus en çok görülen durumlardır ve hastanın cerrahi sonrası yaşam kalitesini etkilemektedir (Pell and Gregory 1942).

4.1.4.1 Postoperatif Ağrı

Akut ağrı vücudun hasarı sonucunda ortaya çıkan hoş olmayan duyuşal deneyim olarak tanımlanmaktadır. Bu tanıma göre ağrı, bir duyum ve hoşla gitmeyen yapıda olduğundan her zaman öznel dir. Gömülü M3 çekimi sonrasında, lokal anestezinin etkisinin geçmesi ile birlikte ağrı başlar ve ilk 6-12 saatte maksimum düzeye çıkar (Frischenschlager and Pucher 2002).

4.1.4.2. Postoperatif Ödem

Oral kavitede cerrahi operasyon sonrası doku travmasına bağılı yaralı bölgede artmış ozmotik basınca bağılı olarak hiperemi, vazodilatasyon, kapiller permeabilitede artış ve bunun sonucunda intersitisyel alanda sıvı birikimiyle birlikte granülosit ve monosit migrasyonu gerçekleşir. Eksüdasyon ve transüdasyon sonucu ödem meydana gelir. İnflamatuar ödeme, artmış vasküler geçirgenlik ve plazma proteinlerinin eksüdasyonu eşlik eder. Vasküler permeabilitenin süresi yaralanmanın tarzı ve ciddiyetine göre değışebilmektedir. Gömülü M3 cerrahisi sonrası ödem oluşumu çok sık meydana gelen bir durumdur. Ödem, 48 veya 72 saat sonunda maksimum düzeye ulaşır ve bundan sonraki günlerde azalmaya başlar ve ilk hafta sonunda tamamen geçer (Gocmen, Gonul et al. 2015).

4.1.4.3. Trismus

Trismus; en basit tabiriyle hastanın ağzını açmasında güçlük çekmesidir. Genellikle cerrahi işlem esnasında oluşan travmanın sonucudur ve gömülü M3 cerrahisi sonrası çiğneme kaslarındaki enflamasyona bağlı olarak gelişmektedir.

Ağız açıklığındaki belirgin kısıtlılık aşırı kemik kaldırılması sonucu ve temporalis kasının insersiyosundaki kopmaya bağlı olarak meydana gelen hematoma nedeniyle de olur. Özellikle submasseterik bölgede enfeksiyon olması da çok ciddi trismus nedeni olabilir. Hastanın ağzını açınca ağrı ve acı olacağı endişesiyle de psikolojik trismus da meydana gelmektedir (Norholt 1998).

4.2.Yara İyileşmesi

Yara oluşumu sırasında cildin alt katlarının dış ortamla temasına göre yara tipleri, açık yaralar ve kapalı yaralar olmak üzere iki temel grupta değerlendirilmektedir. Bununla birlikte yarayı oluşturan etkenlere göre, yaranın derinliğine göre veya yaranın oluşma zamanına göre de sınıflandırma yapılmaktadır (Kurt 2003).

Yara iyileşmesinde amaç, yapısal doku bütünlüğünün geri kazanılması ile fonksiyonel ve estetik beklentileri karşılayarak hasta konforunun sağlanmasıdır. Cerrahi işlemlerde hedeflenen; mevcut patolojiyi gidermek ve devamında yara iyileşmesinin en kısa zamanda sağlıklı bir şekilde gerçekleşmesini sağlamaktır. Bu süreçte kanamanın kontrol altına alınması, enfeksiyondan korunulması ve yara iyileşmesi için uygun koşulların sağlanması gerekmektedir. Bu nedenle cerrahi işlemi gerçekleştiren kişiler, etkili ve uygun tedavi ile sorunsuz yara iyileşmesini sağlamak için yara iyileşmesinin fizyolojisini çok iyi bilmeli ve gerekli önlemleri almalıdırlar. Her geçen gün, hücresel düzeydeki gelişmeler ışığında yara iyileşme süreci ve yara tedavisi ile ilgili bilgilerimiz artmaktadır ve muazzam bir endüstri yara iyileşme problemleri ile başedebilmeleri adına klinisyenlere her yıl yeni tedavi seçenekleri sunmaktadır ancak yara iyileşmesi hala erken ve geç komplikasyonları olan zorlu bir klinik problem olmaya devam etmektedir.

Yara iyileşmesi temel hemostatik süreçlerin yaşandığı, vücudun herhangi bir doku yıkımına karşı iyileşme cevabı verme yeteneğidir. Ölmüş veya hasar görmüş hücrelerin rejenerasyonu veya replasmanıdır. Yara iyileşmesi üçe ayrılır;

Primer İyileşme: Belirgin bakteriyel kontaminasyon ve doku kaybının olmadığı durumlarda yara kenarlarının direkt yaklaştırılarak kapanması sonucu meydana gelen iyileşmedir. Yara kapaması sütürasyon, stapler, strip tape gibi materyaller ile yapılır.

Sekonder İyileşme: Yara alanında granülasyon dokusunun gelişmesi, yara alanını doldurması beklenerek, spontan rejenerasyon ve reepitelizasyonun gelişmesi ile meydana gelen iyileşmedir. Yanıklarda olduğu gibi doku kaybı fazla olduğu için veya kontaminasyon nedeniyle yara kenarlarının birleştirilemeyip, sütür konulmadan açık bırakıldığı yaralarda gerçekleşen spontan iyileşmedir. Sekonder iyileşme, yaranın derinliğine ve kenarlarının birbirinden uzaklığına bağlı olarak değişiklik göstermekle birlikte genel olarak yavaş işleyen bir süreçtir ve epitelizasyonun tamamlanması 4-8 hafta sürebilir. Sekonder iyileşmede primer iyileşmeye göre daha fazla debris, eksüda ve fibrin doku vardır. İltihabi reaksiyon daha yoğun gerçekleştiğinden enflamatuvar evre süresi uzamıştır. Bunun yanında sekonder iyileşmede daha fazla granülasyon ve kontraksiyon oluşmaktadır (Kumar, Cotran et al. 2000).

Tersiyer İyileşme: Sekonder iyileşmeye bırakılan yaranın şartlar uygun hale geldiğinde sütüre edilerek kapatılmasıdır. Debride edilen kontamine yara birkaç gün boyunca steril serum fizyolojikli petlerle kapatılarak sekonder iyileşmeye bırakılır ve granülasyon dokusunun oluşması beklenir. Daha sonra yara kenarları yaklaştırılır. Bekleme sürecinde eksüdanın drenajı ve ödem şiddetinde azalma gibi fizyolojik süreçlere olanak tanınmış ve enfeksiyon riski azaltılmış olur (Kumar, Cotran et al. 2000). Bu tip iyileşme sonunda primer iyileşmede ulaşılan gerilme kuvvetine eşit değerler elde edilmektedir (Brunicardi and Schwartz 2005).

4.2.1. Yara İyileşmesi Evreleri

Doku bütünlüğünün bozulduğu durumlarda; keratinosit, fibroblast, endotel, makrofaj ve trombositleri içeren birçok hücrenin rol aldığı bir süreç başlar. Bu hücrelerin migrasyon, infiltrasyon, proliferasyon ve diferansiyasyonu ile yeni doku

yapımı gerçekleşir ve sonuçta yara iyileşmesi meydana gelir. Deri ve oral mukoza gibi epitelize dokularda yara iyileşmesi genellikle birbirini takip eden, başlangıç ve sonları kesin sınırlarla ayrılamayan üç evreden oluşmaktadır (MacKay and Miller 2003). Bu evreler; inflamasyon evresi, proliferasyon evresi ve yeniden şekillenme evresi olarak sıralanabilir. İnflamasyon evresinde, yaralanma ile başlayan uyarana karşı vasküler ve hücrel yanıt oluşur, hemostaz restore edilir ve bakteri ve debris ortamdandan uzaklaştırılır (Eming, Krieg et al. 2007). Proliferasyon evresi, ekstrasellüler matriks (ECM) depozisyonu ve yara bölgesine fibroblast göçü ile karakterizedir. Bu evrede yeni doku oluşumu ve kontraksiyonu ile defekt kapanır (Velnar, Bailey et al. 2009). Yeniden şekillenme evresi ise yeni oluşan tamir dokusunun yapısal dayanıklılık ve fonksiyonel yeterliliğini şekillendiren bir evredir ve skar oluşumuna öncülük eder (Diegelmann and Evans 2004, Shah, Omar et al. 2012).

4.2.1.1. İnflamasyon evresi (0-4. Günler)

İnflamasyon, ölü veya ölmekte olan doku ürünlerini yok etmeyi ve vücudu yabancı maddelere karşı savunmayı sağlayan doku yanıtıdır. Yaralanmadan hemen sonra başlayan, ilk 3-5 günlük periyodu kapsayan ve inflamasyon belirtilerinin kaybolması ile sona eren inflamatuvar evre, hasarlı dokunun yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün tamirinde önemli rol oynar. Bu evre hemostaz ve inflamasyon ile karakterizedir. Vasküler ve hücrel olmak üzere 2 aşamadan oluşur (George Broughton, Janis et al. 2006).

Vasküler yanıt: Yaralanma sonrası damar ve doku bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak kanama meydana gelir. Kanama sonrası gerçekleşen ilk yanıt 5-10 dakika süren geçici vazokonstriksiyondur. Kan damarlarında meydana gelen hasar sonucu; kan bileşenleri dokular arası boşluğa sızar ve damarın endotelial bütünlüğünün bozulmasıyla subendotelial yapı ve bağ doku bileşenleri açığa çıkar. Vasküler subendotelial kollajenin açığa çıkması inflamatuvar fazı başlatan pıhtılaşma basamaklarını aktive eder (Witte and Barbul 1997).

Yaralanmadan hemen sonra, hücre membranından potent vazokonstriktörler olan tromboksan A₂ ve prostaglandin 2- α serbestleşir. Dolaşımdaki trombositler, hızla açığa çıkan subendotelial kollajene ve diğer yapısal proteinlere bağlanarak yapışır

(adezyon). Takiben, granül içeriklerini salgılayarak yeni trombositlerin aktif hale gelmesini sağlarlar. Aktive olmuş trombositler kümelenerek (agregasyon) yaralanma alanında geçici bir pıhtı oluştururlar. Trombositlerin salgıladığı trombin fibrinojenin fibrine proteolizisini başlatır (Milorio, Ghali et al. 2004) Oluşan fibrin ağı, trombosit kümelenmesini güçlendirerek stabil bir hemostatik tıkaç oluşturur.

Meydana gelen bu hemostatik tıkaç; inflamatuvar yanıtı başlatan sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımından sorumlu olan kollajen, trombositler, trombin ve fibronektinden oluşur (Witte and Barbul 1997) ve ortamda bu sitokinlerin yoğunluğunun artmasında görev alır. Fibrin pıhtı; hemostazı sağlar ve buraya gelecek olan hücreler için bir yapı iskeleti görevi görür (Karukonda, Flynn et al. 2000). Yara iyileşmesi prosesinde kilit rol oynayan trombositler kemik iliğindeki megakaryositlerden köken alırlar. Çekirdeksizdirler ancak metabolik aktiviteleri çok yüksektir. Sahip oldukları alfa granüllerinde inaktif büyüme faktörleri depolanır. Büyüme faktörleri ancak pıhtılaşma prosesi yoluyla aktive olduktan sonra reseptörü olan hücreler ile ilişkiye geçebilirler. Trombin çok fonksiyonlu bir serin proteazdır ve fibrinojeni fibrine dönüştürmenin yanı sıra direkt olarak sitokin ve büyüme faktörlerinin salınımı için ilgili hücreleri uyarabilir (Marx, Carlson et al. 1998, Marx 2001, Marx 2004). Trombinin aktivasyonu sonucu trombositlerden PDGF, TGF- β , epidermal büyüme faktörü (EGF), IGF ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörleri salgılanır. Bu moleküller; nötrofilleri, monositleri, fibroblastları ve endotelial hücreleri aktive ederek yara iyileşmesinin tüm evrelerini desteklerler (Anitua, Andia et al. 2005).

Hücrel Yanıt: Hemostaz sağlandıktan hemen sonra, yaralanmanın erken döneminde gelişen vazokonstriksiyonun yerini dakikalar içinde lökositlerden salınan histamin, serotonin, prostaglandin E1 ve prostaglandin E2 aracılığı ile şekillenen vazodilatasyon dönemi alır. Damar geçirgenliğinin artışı ile birlikte hücrel hareket artar, plazma ve nötrofiller damar dışına çıkarak interstisyel dokuya doğru ilerlerler. Plazmadan gelişen fibrin, lenfatik obstrüksiyona yol açarak yara bölgesinde dilüsyona sebep olur. Bu sıvı birikimine ödem denir. İnflamasyonun ana belirtileri; kızarıklık, şişlik, ısı artışı, ağrı ve fonksiyon kaybıdır. Isı ve kızarıklığın sebebi vazodilatasyon, şişliğin sebebi sıvı miktarının artması, ağrı ve fonksiyon kaybının sebebi ise lökositler

tarafından salınan histamin, kinin, prostaglandinler ve ödeme bağılı oluşan gerginliktir. Trombosit ve bakteriler tarafından salgılanan IL-1, TNF- α , TGF- β , TF-4 gibi kemoatraktan ajanlar nötrofillerin yara bölgesinde toplanmasını sağlarlar (Pohlman, Stanness et al. 1986).

Nötrofillerin rolü; lizozomal enzimleri ile yara bölgesindeki bakteriler, ölü dokular ve yabancı cisimlerin fagositozu ve böylece enfeksiyonun önlenmesidir. Nötrofiller yara bölgesine ilk gelen hücrelerdir. Yaralanmadan 6 saat sonra yarada görülürler, maksimum sayıya 1-2 günde ulaşırlar ve yaralanmadan sonraki birkaç gün içinde bakteri ve ürünlerinin uzaklaştırılmasının ardından aktiviteleri sonlanır. Yaralanmadan sonraki 48-96 saat içinde nötrofillerin yerini monosit ve makrofajlar alır. Makrofajlar kandaki ve çevre dokudaki monositlerin dokuya geçmesiyle oluşurlar. Yaralanmanın 3. gününde yarada baskın hücre haline gelirler ve sayı ve aktiviteleri yaralanmadan sonraki 5. güne kadar azalsa da onarım tamamlanana kadar yara iyileşmesini düzenlemeye devam ederler. Doku rejenerasyonuna destek sağlayarak yara iyileşmesinde önemli rol oynarlar. Proteolitik enzimler (matriks metalloproteinaz ve kollajenaz) ile yaranın debridmanını sağlarlar. Ölü doku ve bakterileri fagosit etmenin yanı sıra salgıladıkları birçok enzim ve sitokin ile lokal dokunun yeniden oluşumunu düzenlerler. Proinflamatuvar sitokinler (IL-1 ve IL-6), büyüme faktörleri (FGF, EGF, TGF- β , PDGF) ve TNF salgılayarak kollajen üretiminden sorumlu fibroblastları stimüle eder, anjiyogenezisi uyarır, inflamatuvar yanıtı güçlendirir ve granülasyon dokusunun yapımını başlatırlar. Ayrıca keratinositleri uyararak yara iyileşmesinin proliferatif evresine geçişe destek sağlarlar (Kondo and Ishida 2010).

4.2.1.2. Proliferasyon evresi (4-14. günler)

Proliferasyon evresi; reepitelizasyon, anjiyogenezis, granülasyon dokusu oluşumu ve kollajen depozisyonu ile karakterizedir ve yaralanmadan sonraki 4. günde başlayıp yaranın büyüklüğüne göre 3. haftaya kadar devam edebilir (Broughton, Janis et al. 2006). İnflamatuvar evre sırasında salınan sitokinler ve büyüme faktörleri bu evreyi stimüle ederler. EGF, TGF- α ve FGF salınımı, yara onarımının erken dönemlerinde epitelyal hücre proliferasyonunu ve kemotaksisi stimüle ederek reepitelizasyonu başlatır (Kondo and Ishida 2010). Yara kenarlarından köken alan

epitelyal hücreler proliferasyon olarak, sıvı kaybı ve bakteriyel invazyona karşı koruyucu bir bariyer oluşturmak üzere bazal membranın üzerinde yara yüzeyini yeniden döşemeye başlarlar (Lawrence and Diegelmann 1994). Reepitelizasyon süreci, oral mukozada deriden daha hızlı gerçekleşir (Kondo and Ishida 2010).

Rejenere olan dokular artan metabolik ihtiyaçlarını karşılamak üzere kapillerler tarafından sağlanacak olan besin ve oksijene ihtiyaç duyarlar. Anjiyogenezis mevcut damarların kapiller tomurcuklanması ile yeni kapiller damarlar oluşturması olayıdır ve endotelial hücre migrasyonu ve kapiller formasyonu ile karakterizedir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF) gibi sitokinlerin etkisi altında, endotelial hücrelerin yara kenarlarından yaranın merkezine doğru göç etmesiyle birçok yeni kapiller damar içeren bir mikrovasküler ağ oluşur ve yara bölgesinde kan akımı artar (Velnar, Bailey et al. 2009). Böylece inflamatuvar hücrelerin kan damarlarının endotelial bazal membranından yara bölgesine geçişleri mümkün olmaktadır. Lokal mikro dolaşımın sağlanmasındaki bir başarısızlık yaraların kronik olarak iyileşememesi ile sonuçlanır. Anjiyogenezis, yeni ECM sentezi ve depozisyonu için de gereklidir (Kondo and Ishida 2010).

Proliferatif evrede gözlenen diğer önemli bir olay ise; yaralanmadan sonra yaklaşık 4. günde başlayan granülasyon dokusu oluşumudur. Granülasyon dokusu; fibronektin, HA ve kollajenden oluşan geçici bir matriks içindeki kan damarları, makrofajlar ve fibroblastlardan zengin dokudur (Bakımı 2007). Düzenleyici aktivitelere sahip olan sitokinler için bir rezervuar görevi görür.

Ekstrasellüler matriks(ECM); fibröz proteinler, proteoglikanlar ve değişik glikoproteinler içeren karmaşık bir yapısal ağdır. Bağ dokusu ECM'nin organik bileşenleri; kollajenler, kollajenöz olmayan proteinler ve proteoglikanlardır. Kollajenler temel yapı elemanı oluşturur. ECM içeriğindeki kollajen ve elastinler gibi çeşitli fibröz yapısal proteinler çekme ve gerilme kuvvetlerine karşı direnç sağlarlar. Yapısındaki adeziv glikoproteinler matriks elementlerini birbirine ve hücrelere bağlarlar. Proteoglikanlar ve HA ise direncin oluşmasını ve yağlama işlemini sağlarlar.

Fibroblastlar, yara iyileşmesinde görev alan en önemli mezenkimal hücrelerdir. Yaralanmadan sonraki 3-4. günlerde görülürler ve 7. günde pik seviyeye ulaşarak 15-21. güne kadar yarada aktif olarak kalırlar. Hem üretimde rol alırlar hem de mekanik fonksiyonları vardır. Geçici matriksin yerini alacak olan kollajen bazlı matriksin üretiminden ve yara kontraksiyonundan sorumludurlar (Hakkinen, Uitto et al. 2000). Fibroblastlar; trombositlerden ve inflamatuvar hücrelerden köken alan PDGF ve EGF stimülasyonu ile çevre dokulardan yara bölgesine göç eder, aktive olur ve proliferer olurlar. Yara bölgesinde lokalize olan fibroblastlar “yara fibroblastları” olarak adlandırılırlar (Ehrlich and Krummel 1996). Yara fibroblastları, PDGF stimülasyonuna yanıt olarak olgun olmayan kollajen (tip III), glikozaminoglikanlar ve fibronektinden oluşan geçici bir matriks sentezine başlarlar (Grinnell 1994). Kollajen içeriği ise kollajenaz tarafından kontrol edilen kollajen turnover’ı ile belirlenir.

Yara kontraksiyonu yara kapanmasının gerçekleşmesi amacıyla yara kenarlarının yara merkezine doğru hareketidir ve yaralanmadan sonraki 1. ve 2. haftalarda gerçekleşir. Proliferasyon evresinin sonunda başlar ve yeniden şekillenme evresinin erken dönemleri boyunca devam eder (Grinnell 1994). Fibroblastlar, makrofajlar tarafından salgılanan TGF- β 1’in indüksiyonu ile myofibroblastlara dönüşürler (Hakkinen, Uitto et al. 2000). Miyofibroblastlar, aktinden zengin yapıda ve sitoplazmasında düz kas benzeri mikrofilamanlar içeren hücrelerdir. Yara kontraksiyonunda düz kas hücreleri gibi davrandıkları düşünülmektedir (Gabbiani 2003). Miyofibroblastlar, ECM’in kenarları boyunca sıralanarak kontraksiyon meydana getirir, yara kenarlarını bir araya çeker ve defektin boyutlarını küçültürler (Kondo and Ishida 2010). Yarada meydana gelecek kontraksiyonunun miktarı, yaranın derinliğine ve yerine bağlıdır. Kontraksiyon; kısmi kat yaralarda daha az, tam kat yaralarda ise daha çok oluşur. Klinik olarak bu evrenin sonunda doku aşırı kollajen birikimi nedeniyle sıkı ve yüksek vaskülarizasyon nedeniyle eritematözdür.

4.2.1.3. Yeniden şekillenme evresi (8. günden 1. yıla kadar)

Yeniden şekillenme veya matürasyon evresi yara iyileşmesinin en uzun süren ve en önemli evresidir. Bu evre, yaralanmadan sonraki birinci haftada başlayıp, aylar hatta yıllar boyunca devam edebilir ve en önemli özelliği organize bir kollajen ağı depozisyonunun gerçekleşmesidir. Bu evrede; doku depozisyonu azaldıkça, yaranın

metabolik ihtiyacı da azalır ve yoğun kapiller ağı gerilemeye başlar. Granülasyon dokusunun yerini daha az hücre ve damardan oluşan skar dokusu alır. Fibroblast sayısının ve her hücre tarafından üretilen kollajen miktarının artmasıyla kollajen sentez hızı artar. Kollajen sentezi yaralanmadan sonra en az 4-5 hafta devam eder. Kollajen matriksi; sitokin ve büyüme faktörlerinin etkisi altında sürekli parçalanır, yeniden sentezlenir, düzenlenir ve moleküler çapraz bağlarla skar dokusunun içine sabitlenerek yaranın gerilme direncinin artmasını sağlar. Başlangıçta üretilen kollajen ince ve dokuya paralel dizilimlidir. Zamanla daha kalın ve stres çizgileri boyunca organize olan bir kollajen ağ oluşur. Biriken Tip III kollajenin yerini yavaş yavaş daha güçlü Tip I kollajen alır. Böylece yara dokusunun gerilme direnci giderek artar (Witte and Barbul 1997, Shah, Omar et al. 2012).

Skar dokusundaki kollajen bir yıllık matürasyon döneminin sonunda bile asla yaralanmamış dokudaki kollajen kadar organize hale gelemmez. Yaranın direnci de asla %100 geri dönemez. Yara, 1 haftada orjinal direncinin %3'üne, 3 haftada %30'una, 3 ay ve daha sonrasındaki olgunlaşma sürecinde ise yaklaşık %80-85'ine ulaşır. Hastalık veya diyet gibi bir nedenle matriksi yapısıyla ilgili bir problem varlığında yaranın gerilim direnci daha az olurken, aşırı kollajen sentezi gibi bir problem varlığında yara iyileşmesi hipertrofik skar veya keloid oluşumu ile sonuçlanabilmektedir (Shah, Omar et al. 2012).

4.3. Hyaluronik Asit (HA)

Hyaluronik asit (hyaluronan; hyaluronat) tüm yaşayan organizmalarda doğal olarak bulunan, yüksek molekül ağırlıklı ve negatif yüklü lineer bir polisakkarittir. Tekrarlayan D-glukuronik asit ile D-N-asetik-glukozamin dimerik birimlerden oluşan, glikozaminoglikan ailesinin bir üyesi olan HA, bağ dokusu proteinleri grubunun en basit ve sülfat içermeyen tek üyesidir. Ekstrasellüler matriksin (ECM) ana komponentlerinden biridir. Doğal ve sentetik polimerlere göre çok daha hidroskopik olan HA'nın ECM'in içinde yarattığı hacim, kendi hacminin 1000-10000 arasında olabilir. Eşsiz fizikokimyasal özellikleri bulunması ve immünojenitesi olmaması nedeniyle birçok tıbbi uygulama alanı bulunmaktadır (Gall 2010, Burdick and Prestwich 2011).

Vücuttaki birçok hücre; hücre sikluslarının belirli bir noktasında HA sentezleyebilme kapasitesine sahiptir. HA sentezi hücre membranında gerçekleşmektedir ve sentezin ardından doğrudan ekstrasellüler boşluğa salınmaktadır. Yeni sentezlenen HA sentez alanında son derece hidrate bir mikroçevre oluşumu sağlamaktadır (Gall 2010).

Hidrokopik olması nedeniyle HA solüsyonları son derece osmotiktir. Bu osmotik özellik osmotik tampon için önemlidir. Deride embriyonik gelişme ve enflamasyon süreçleri sırasında artan HA'nın seviyesi doku hidrasyonunun kontrolü için önemlidir. Buna ek olarak hücre proliferasyonu ve migrasyonu için de oldukça önemlidir. HA, ECM'de hücre bağlanmasını zayıflatarak hücre migrasyonu ve bölünmesini kolaylaştıran geçici bir ayrılmaya olanak sağlar. Hidrate durumdaki HA molekülü etrafındaki suyun çoğu immobilizedir bu da suyun ve küçük moleküllerin hareketlerinin kısıtlanmasını sağlar. HA'in visköz yapısı; HA'dan zengin perisellüler bölgede viral ve bakteriyel geçişin geciktirilmesine yardım eder. HA fizyolojik durumlarda tam olarak iyonizedir, perisellüler matriksteki hücrel sinyallerde önemli olan iyon akımına yardım eder. HA aynı zamanda serbest radikalleri tutmakta ve antioksidan olarak görev yapmaktadır. Enflamasyonda HA'nın serbest radikal yakalama yoluyla düzenleyici bir etkisi de olabilmektedir. Ayrıca yine enflamasyonda doku yıkan enzimleri ortamdaki uzaklaştırarak koruyucu etkiye sahiptir (Beasley, Weiss et al. 2009, Nusgens 2010).

Doğal formunda, HA hızla emilmektedir. HA'nın çapraz bağlanması solüsyonu daha visköz yapar ve suda çözünmez hale getirir. Uzun süre kalıcı olması için çapraz bağlı olmayan HA'nın çapraz bağlı HA ile çevrelenmesi gerekmektedir. HA ilk olarak yetmiş yıl önce izole edilmiştir. Hacim doldurucu ve viskoelastik özelliklerinden dolayı Yunanca "hyalos" kelimesinden türetilmiştir. Medikal anlamda faydalı HA ilk olarak 1962 yılında izole edilmiş ve oftalmolojide kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde HA tıp alanında antiinflamatuvar ve antiödematöz özelliklerinden dolayı oftalmoloji (katarakt cerrahisi), dermatoloji (estetik olarak geçici deri doldurucusu), ortopedi (diz osteoartriti) ve romatoloji (romatoid artrit) dallarında sıklıkla kullanılmaktadır. Diş hekimliğinde ise TME osteoartrit tedavisinde, ülseratif

lezyonların tedavisinde ve cerrahi operasyonlarda kullanılmaktadır (Meyer K. 1934, Liu, Liu et al. 2011).

4.3.1. HA fonksiyonları

HA ayrıca proteoglikanların organizasyonu için de bir destek oluşturmaktadır. ECM bileşenleri hücrelere bağlandığında HA hidrofilik yapısı sayesinde yeni doku alanı için hücrenin göçüne olanak sağlayan bir çevre yaratır. Ayrıca kollajen, fibrin ve diğer matriks molekülleri ile birliktelik sağlar. Doku hasarına erken cevap HA'dan ve fibrinden zengin geçici matriksin oluşması ile başlamaktadır. Matriksin oluşturduğu bu yara alanı endotel hücrelerin ve fibroblastların akımını sağlar. Ayrıca serbest radikal yakalama ve protein uzaklaştırma özellikleri hücrelere ve ECM moleküllerine serbest radikal ve proteolitik hasardan korunma olanağı sağlar. Bu durum HA'nın akut ve kronik yaraların her ikisinin iyileşmesinde de aracılık yaptığını göstermektedir (Foschi, Castoldi et al. 1990, Murashita, Nakayama et al. 1996).

HA hyaluronidaz adı verilen enzimlerle indirgenirler. Bu indirgenme sonunda ortaya çıkan oligosakkaritlerin ve çok düşük ağırlıklı HA'nın anjiyogenezi uyardığı gösterilmiştir. Bu özelliğin akut ve kronik yaraların iyileşmesinde potansiyel olarak yararlı olabileceği düşünülmektedir. İndirgenmiş HA parçalarının IL1b, TNF α , ILGF1 gibi çeşitli sitokin ekspresyonlarının regülasyonunu yükselttiği CD44 reseptör aracılı mekanizma boyunca makrofajlarla çeşitli enflamasyon genlerinin ekspresyonunu indüklediği ve endotel hücrelerinde kollajen üretimini arttırdığı gösterilmiştir (Rydell 1970, Trabucchi, Pallotta et al. 2002, Sun, Bencherif et al. 2010).

4.3.2. Yara iyileşme sürecinde HA'nın rolü:

Yaralanmadan sonra yara iyileşmesi sıkı şekilde düzenlenen ve birbirini izleyen süreçlerden oluşur. Bunlar enflamasyon, granülasyon doku oluşumu, reepitelizasyon ve remodelingdir. HA'nın bu hücrel ve matrikse dair olaylarda çok yönlü bir görevi vardır.

Enflamasyon yara iyileşmesi için gerekli olan ve birbirini izleyen adımlardan birçoğunu içermektedir. Bunlar içinde büyüme faktörleri, sitokinler, eikozonoidler

bulunmaktadır. Yara iyileşmesinin erken enflamasyon fazında yara dokusunda artmış sentezinden dolayı HA zengindir. TNF α -IL1b ile bakteriyel liposakkaridler gibi enflamatuvar sitokinlere cevap olarak endotel hücrelerinde HA sentezlenmeye başlar. Bu fenomen sadece mikrovasküler endotel hücrelerine aittir. Büyük damar endotel hücreleri bu özelliği göstermemektedir (Sun, Bencherif et al. 2010, Voigt and Driver 2012).

Granülasyon doku matriksi HA'dan zengindir. HA zengin matriks doku onarımı için gerekli olan çeşitli hücre fonksiyonlarına katkıda bulunabilmektedir. Yara matriksine hücre migrasyonunu kolaylaştırmaktadır. Ayrıca enflamasyonun başlaması da granülasyon dokusu için önemlidir. Granülasyon dokusunun oluşumu için hücre migrasyonu zorunludur. Erken granülasyon dokusunun bir özelliği olan HA'dan zengin ECM'ten oluşan öncü yara matriksi hücre migrasyonunun oluşması için uygun bir çevre olarak görülmektedir. HA hücre migrasyonunu kolaylaştıran açık hidrate bir matriks sağlamaktadır. Hücre etkileşimi yoluyla ise HA hücre lökomotor mekanizmalarının kontrolünü sağlamaktadır. Özel hücre reseptörlerinden RHAMM, hücre hareketi ile ilişkili ekstrasellüler sinyal aracılı proteinkinazlar gibi çok sayıda proteinkinazlarla bağlantı sağlamaktadır. Fetal gelişme sırasında nöral krest hücrelerin göçtüğü yol da HA'dan zengindir. HA'ya cevap olarak artmış hücre hareketi deneysel olarak diğer hücre tiplerinde de gösterilmektedir. Buna paralel olarak HA yıkımı ya da HA reseptör blokajı ile hücre hareketlerinin kısmen inhibe edildiği de tespit edilmiştir. Ayrıca HA sentezi hücre migrasyonu ile korelasyon göstermektedir. HA sentezi kendi başına hücre migrasyonunu kolaylaştıran dinamik bir güç sağlayabilmektedir (Sun, Bencherif et al. 2010, Prosdocimi and Bevilacqua 2012, Voigt and Driver 2012).

Enflamasyon granülasyon doku oluşumunun ayrılmaz bir parçası olsa da normal doku onarımının yürüyebilmesi için enflamasyonun düzenlenmesi gerekmektedir. Oluşan ilk granülasyon dokusu son derece enflamatuvar ve matriks yıkıcı enzimleri ile düzenlenen aşırı bir doku turnover'ı vardır. Ayrıca aşırı miktarda reaktif O₂ metabolitleri enflamatuvar hücreler tarafından salınmaktadır. Granülasyon doku matriksinin stabilizasyonuna izin vermek için enflamasyonun hafifletilmesi gerekir. Enflamasyon-stimulasyon fonksiyonuna ek olarak HA'in enflamasyon düzenleyici fonksiyonunda bulunmaktadır (Foschi, Castoldi et al. 1990, Brown 2004).

HA hücreleri serbest radikal hasarına karşı korumaktadır. Büyük poliyonik polimerlerin fizikokimyasal özelliği olan serbest radikal yakalama özelliği aracılığı ile bunu gerçekleştirebilmektedir. Fareler üzerinde gerçekleştirilen, serbest radikalle indüklenen enflamasyon modelinde HA'nın granülasyon dokusundaki hasarı azalttığı gösterilmiştir. Serbest radikal yakalayıcı rolüne ek olarak enflamasyonun biyolojik maddeleriyle olan spesifik etkileşimleri yoluyla HA, enflamatuvar aktivasyonda negatif feedback olarak görev yapmaktadır. Enflamasyonda üretilen en önemli sitokin olan TNF α , fibroblast ve enflamatuvar hücrelerde TSG6 ekspresyonunu uyarmaktadır. HA bağlayan protein olan TSG6, serum proteaz inhibitör ile stabil bir kompleks oluşturarak plazmin inhibitör aktivitelerine sinerjistik etki yapar. Buna göre ECM'te HA'ya bağlanan TSG6 kompleksinin görevi enflamasyonu hafifleten negatif feedback yaratmak ve iyileşme süresince granülasyon dokusunu stabilize etmektir (Iocono, Krummel et al. 1998, Brown 2004).

HA'nın anjiyogenezin kontrolünde rolü vardır. ECM'deki yüksek molekül ağırlıklı HA'in anjiyogenezi inhibe ettiği gösterilmiştir. Buna karşılık düşük molekül ağırlıklı HA' in çeşitli deneysel modellerde anjiyogenezi uyardığı ve endotel hücreleri tarafından sağlanan kollajen üretimini arttırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte çeşitli *in vivo* sistemlerde hyaluronidaz artışı ve matriks HA'in yıkımı anjiyogenezle eş zamanlı gözlenmektedir. Bu durum HA'in anjiyogenezin kontrolünde fiziksel bir rolü olduğu hipotezine destek sağlamaktadır (West, Hampson et al. 1985, Perng, Wang et al. 2011).

HA'nın normal epidermis üzerinde önemli fonksiyonları vardır. Öncelikle bazal keratinositlerde ECM'in bir parçası olarak görev yapmaktadır. Serbest radikal yakalama fonksiyonu, keratinosit proliferasyonu ve migrasyonundaki rolü HA'nın reepitelizasyon sürecinde de görev aldığı düşünülmektedir. Normal deride epidermisin bazal tabakasındaki keratinositlerde HA proliferasyonu olduğundan göreceli olarak yüksek miktarda bulunur ve epidermisin bazal tabakasında CD44 ve HA birlikte yer alır. HA'nın epidermiste primer fonksiyonu ekstrasellüler alanın sürdürülmesi ve besinlerin geçişi için açık ve hidrate bir alan oluşturmaktır. Epidermal HA normal epidermis fonksiyonu ve doku onarımında gerekli olan keratinosit proliferasyonunun kontrolünde de etkilidir. İyileşen yaralarda HA yara kenarındaki

bağ doku matriksinde ve yaraya göçen keratinositlerde eksprese edilmektedir (Margelin, Medaisko et al. 1996, Averbek, Gebhardt et al. 2007).

Çalışmamızda kullanılan HA formu; Hyaluronan Benzil Esteri, HA'in karboksil gruplarının aromatik alkollerle esterifikasyonu ile elde edilen suda çözünmeyen katı formudur. Bu sayede fiber, partikül, sünger, ağ, membran v.b. formlar halinde üretilebilmektedir (Vindigni, Cortivo et al. 2009).

Literatürde, ağız, diş ve çene cerrahisi alanında yapılan çalışmalarda Hyaluronan Benzil Esteri'nin sünger formu olan Hyaloss Matrix® (Anika Therapeutics, Bedford, MA) tek başına yada başka ajanlarla kombine edilerek kullanımının sıklıkla tercih edildiği görülmektedir (Vanden Bogaerde 2009, Gocmen, Atali et al. 2016, Sehdev, Bhongade et al. 2016).

Göçmen ve ark. 10 hastada gerçekleştirdikleri bilateral sinüs lift cerrahisinde hastaların bir tarafında Hyaluronan Benzil Esterini sünger formunu(Hyaloss Matrix®) tek başına greft materyali olarak kullanmışlar, 6 ay sonra yaptıkları tomografik inceleme ve implant cerrahisi sırasında elde ettikleri histolojik materyallerin incelenmesi sonucu HA' nın sinüs lift işleminde tek başına greft materyali olarak kullanıldığı tarafta implant yerleştirmek için yeterli kemik yüksekliği ve kemik kalitesi elde etmişler ve yaptıkları histolojik incelemede yerleştirilen HA' in kemik dokusuyla tamamen yer değiştirdiğini göstermişlerdir (Gocmen, Atali et al. 2016).

4.4. Trombosit konsantrasyonları

Yara iyileşmesi çok sayıda hücre içi ve hücre dışı mediyatörün rol aldığı bir olaydır. Klinik araştırmalar sonucu inflamasyonu düzenleyen ve yara iyileşmesini hızlandıran çok sayıda biyoaktif cerrahi katkı maddesi tanımlanmıştır. Maksillofasiyal cerrahide sert ve yumuşak doku iyileşmesini optimize etmek ve hızlandırmak için trombosit içerikli biyomateryallerin kullanımı ilk olarak Whitman tarafından 1997 yılında açıklanmıştır (Whitman, Berry et al. 1997). Trombositler; hücre proliferasyonunu, matriks remodelingini ve anjiyogenezisi stimüle eden büyüme faktörlerini (TGF-β1, TGF-β2, VEGF, FGF, IGF) yüksek miktarlarda içermektedirler (Whitman, Berry et al. 1997, Ehrenfest, Rasmusson et al. 2009). Trombosit konsantrasyonları, otojen venöz kanın bir dizi santrifüj işlemine tabi tutularak

trombositlerin ayrıştırılması sonucu elde edilen, yüksek konsantrasyonda trombosit ve büyüme faktörü içeren kan komponentleridir. Doku tamir ve rejenerasyonunu hızlandırmada son derece etkili oldukları ileri sürülmektedir (Ehrenfest, Rasmusson et al. 2009).

Bu amaçla pek çok alanda kullanılan kan kökenli fibrin adezivlerin tarihi son otuz yıla dayanmaktadır. Zaman içerisinde özellikle ABD piyasasında bulunan pek çok fibrin adeziv viral kontaminasyon riski nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır (Dohan, Choukroun et al. 2006).

Otojen fibrin adeziv elde etme amaçlı çalışmalar, her ne kadar zamanla artış gösterse de sonuçlar çok başarılı olmamıştır. İstenilen tipte otojen fibrin adeziv elde edilse bile, bu işlem hem çok uzun hem de çok zorlu olmuştur. Tayapongsak ve ark. 1994 yılında elde ettikleri otojen fibrin adezivin istenilen özellikleri taşıdığını ancak bu işlem için gereken kanın operasyondan önceki 7. ve 21. günlerde alınması gerektiğini ve laboratuvar evresinin en az 2 gün sürdüğünü bildirmişlerdir (Tayapongsak, O'Brien et al. 1994).

Bu zorlu süreç nedeniyle çalışmalar sonuçsuz kalmış gibi görünürken, büyüme faktörleri yardımıyla hücre tedavisini destekleyen trombosit konsantrasyonlarının kullanılmasına olanak sağlayan trombositten zengin plazma (TZP) yöntemi geliştirilerek kullanıma sunulmuştur (Whitman, Berry et al. 1997).

Son zamanlarda ise ne bir fibrin yapıştırıcıya ne de klasik trombosit konsantrasyonuna benzeyen ve bir otojen skatrisyel matriks olan trombositten zengin fibrin (TZF) kullanılmaya başlanmıştır. Trombosit konsantrasyonlarının hazırlanmasında farklı yöntemler kullanılmaktadır ve farklı yöntemlerle elde edilen ürünlerin içeriği de farklıdır.

Buna göre trombosit konsantrasyonları lökosit ve fibrin içeriklerine göre 4 kategoriye ayrılmaktadır (Ehrenfest, Rasmusson et al. 2009). Bunlar:

- Saf trombositten zengin plazma (P-TZP)
- Lökosit ve trombositten zengin plazma (L-TZP)
- Saf trombositten zengin fibrin (P-TZF)

- Lökosit ve trombositten zengin fibrin (L-TZF)

4.4.1. Büyüme faktörlerinin etki mekanizması

Yara iyileşmesi karmaşık bir olaydır. Çeşitli hücreler, büyüme faktörleri ve proteinler, bir diğeri tarafından uyarılarak yaranın tamirini sağlarlar. Yaralanma ya da cerrahi müdahale sonucu damar bütünlüğü bozulduğunda, trombositler açığa çıkan kollajen proteinlerine yapışarak, adenozin difosfat serotonin ve tromboksan içeren granülleri açığa çıkarırlar. Bu moleküller hemostatik mekanizmaya katılarak pıhtı oluşumunu başlatırlar. Diğer trombositler de bu bölgeye gelerek trombosit tıkaçı oluştururlar. Bu tıkaç, çözünmeyen bir protein fibril ağı olan fibrin ile güçlenerek pıhtılaşma sürecini tamamlar. Yara iyileşmesi sırasında trombosit, makrofaj ve fibroblastlar, bazı proteinler ve büyüme faktörlerini salgırlar. Bu faktörler doku tamirini arttırmak için uyum içinde çalışmaktadırlar. Trombositler hemostazı sağlayarak yara iyileşmesini başlattıkları gibi, aktif olarak salgıladıkları büyüme faktörleri ile de yara tamirini başlatır ve desteklerler (Liu, Zhou et al. 2008).

Büyüme faktörleri çeşitli saflaştırma yöntemleri ile doğrudan kişiden elde edilebildiği gibi, rekombinant olarak da istenilen miktarda elde edilebilir. Büyüme faktörlerinin yara bölgelerine lokal olarak uygulanması ile; yumuşak doku ve kemik dokusundaki iyileşme yönlendirilip hızlandırılabilir. Ayrıca postoperatif ağrı, ödem, hemoraji ve skar büzülmesinin azalmasında da etkilidir. Bu bilgi, trombositlerin ve trombosit ürünlerinin yara iyileşmesini hızlandırmak ve iyileştirmek amacıyla kullanılması fikrinin ortaya çıkmasına neden olmuştur (Marx, Carlson et al. 1998, Marx 2001, Marx 2004).

4.4.2. Trombositten zengin plazma (TZP)

TZP; santral kaynaklı ciddi trombositopeni, medüller aplazi gibi hastalıklarda korunma veya hemorajiyi tedavi amaçlı kullanılan ve kan içeriğinin taze ayrıştırılması sonucu elde edilen bir maddedir. Topikal cerrahi uygulamalarda kullanılan trombosit konsantrasyonları “trombositten zengin plazma” olarak adlandırılmaktadır. Fakat 1996 yılında tarif edilen ve yeni bir yöntemle elde edilen TZP’ye, klasik olarak

kullanılan TZP terimi ile karıştırılmasını diye “konsantre trombositten zengin plazma (cTZP)”, “plazmadan zengin büyüme faktörü” gibi daha farklı isimler verilmiştir (Hakkinen, Uitto et al. 2000, Dohan, Choukroun et al. 2006).

cTZP elde edilmesinde pek çok değişik yöntem vardır (Dohan, Choukroun et al. 2006). Basit şekilde cTZP elde etmek için; venöz kan, trombosit aktivasyonunu ve degranülasyonunu önlemek için antikoagülan içeren bir tüpe alınır ve takiben düşük kuvvette kısa süre santrifüj edilir. İlk santrifüj işleminde tüpteki kan 3 tabakaya ayrılır. Tüpün tabanında toplam hacmin %55’ini oluşturan eritrositler, ortada toplam hacmin %5’ini oluşturan trombositten zengin plazma kısmı TZP ki bu kısım ileri evrelerde cTZP’nin temel katmanını oluşturacaktır ve en üst kısmında toplam hacmin %40’ını oluşturan fibrinden zengin trombositten fakir plazma (TFP) oluşur. İkinci aşamada; TFP, TZP ve eritrosit tabakaları steril bir enjektör yardımıyla başka bir tüpe transfer edilir. İkinci tüp daha uzun ve daha hızlı bir santrifüj işleminden geçer. Bu işlem ile tüpte yine 3 tabaka oluşur. Tüpün tabanında eritrositlerin bulunduğu tabaka, en üstte TFP ve iki tabakanın arasında da sarımtırak renkli konsantre TZP oluşur. Bu evrede TZP’yi toplamak kolaylaşmıştır. Bir enjektör yardımıyla TFP kısmı ortamdan uzaklaştırılır. Kalan kısım ise kullanıma hazır olan cTZP’dir. Bu evrede tabanda eritrositler kaldığı için cTZP’nin rengi gül rengine dönüşmüştür.

İkinci basamakta elde edilen cTZP, trombosit aktivasyonunu ve ani fibrin polimerizasyonunu tetiklemek için hayvansal kaynaklı trombin ve/veya kalsiyum klorid ile karıştırılarak bir enjektör ile cerrahi alana uygulanır (Intini 2009). Pıhtılaşmayı sağlamak için ilave edilen trombin toksiktir. Elde edilen cTZP hem jel hem de sprey formunda kullanılabilir. Her iki kullanım türünde de fibrin polimerizasyonu birkaç dakika içinde tamamlanmaktadır. Fibrin jel sitokinler için mükemmel bir kaynak olmasına rağmen, elde edilirken gerçekleşen hızlı ve agresif polimerizasyonda bu küçük çözünebilen moleküllerin fibrin matrisine tutunması zordur, hızla dışarı salınırlar ve TZF’e göre çok daha hızlı tükenirler (Dohan, Choukroun et al. 2006). Büyüme faktörleri, pıhtılaşma başladıktan sonra 10 dakika içinde ortama salınmaya başlarlar ve 1 saat sonra %95’i salınmış olur (Marx 2001). Dolayısıyla trombosit sitokinlerinin potansiyel etkisi, fibrin aktivasyonu ve jel formasyonu sırasında düzenli olarak azalır (Aghaloo, Moy et al. 2004). cTZP’nin

sadece topikal uygulamalarda etkili olduğu ve uzun dönemde kemik ve yumuşak doku rejenerasyonuna etki gösteremediği bildirilmiştir (Dohan, Choukroun et al. 2006).

4.4.3. Lökosit ve trombosit zengin fibrin (L-TZF)

TZF bu protokollerin en son geliştirilene ve ikinci nesil trombosit konsantrasyonudur. İlk olarak 2001 yılında Fransa’da Joseph Choukroun tarafından, oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Trombositlerin, lökositlerin ve sitokinlerin içerisinde hapsediği ve belli bir süre sonra salındığı fibrin matriks olarak tanımlanmıştır (Dohan, Choukroun et al. 2006). Bu yöntem büyüme faktörleri ve sitokinleri salınmak üzere fibrin ağda hapseden en basit ve maliyeti en düşük yöntemdir (Intini 2009).

Bu teknikle, biyomekanik özellikleri olan güçlü bir otolog membran elde edilir. TZP tekniğinden farklı olarak; kan toplanan tüpte antikoagülan bulunmaması ve herhangi bir jelleştirici biyokimyasal ajan kullanılmaması tekniği daha basit, hızlı ve ekonomik hale getirmiştir (Dohan, Choukroun et al. 2006, Dohan, Choukroun et al. 2006, Ehrenfest, Rasmusson et al. 2009). Antikoagülan içermeyen tüplerde kanın fizyolojik trombin konsantrasyonu ile oluşan polimerizasyon kademeli olarak ve doğala yakın şekilde gerçekleşmektedir. Polimerizasyon hızındaki bu azalma ile tamamıyla homojen, fizyolojik yapısı güçlü, doğal fibrin çatısına sahip, doğal fibrin pıhtıya göre daha yapışkan ve elastik bir yapıda olan TZF membran elde edilmiş olur (Dohan, Choukroun et al. 2006). Böylece dolaşımdaki sitokinlerin fibrin ağa tutunması kolaylaşır ve büyüme faktörlerinin proteolizi önlenir (He, Lin et al. 2009).

Kanın alınması ile cam tüp içinde yoğun trombosit aktivasyonu başlar ve böylece değişik sitokinlerin salınımı başlar. Trombositler, lökositler ve salınan sitokinler polimerizasyon sırasında esnek fibrin matriks içinde hapsolarak kalır ve zamanla serbestleşirler. Sitokinler çözülebilir moleküllerdir ve enflamasyon ve iyileşme için anahtar medyatörlerdir. Bu çözülebilir partiküllerin TZF içinde tutunmasını açıklayabilen bir teori henüz bulunmamaktadır. Fibrin adezivler ve TZP uygulamalarında ise hayvansal trombin ve kalsiyum kloridin kullanılması ani bir fibrin polimerizasyonu oluşmasına neden olarak fibrin matriks içerisinde sitokin tutulumunu

zorlaştırır (Dohan, Choukroun et al. 2006, Dohan, Choukroun et al. 2006). Şiddetli trombosit aktivasyonu nedeniyle bu tip bir yavaş salınım mekanizması mümkün değildir. TZP ve TZF'nin içerdiği büyüme faktörü miktarı benzer olmasına karşın; TZF fibrin ağlarındaki büyüme faktörleri çevreye kontrollü ve daha uzun bir süre boyunca salgılanırken, TZP'de salınımları hızlı ve ömürleri kısadır (Dohan, Choukroun et al. 2006).

In-vitro bir çalışmada, rat osteoblastlarının farklılaşması ve çoğalmasında TZF ve TZP'nin etkinliğini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonuçları TZF'nin daha uzun süre boyunca, aşamalı olarak otojen büyüme faktörü salımına neden olduğunu göstermiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda TZF'nin etkisinin TZP'ye oranla daha uzun sürdüğü ve kemik rejenerasyonunda daha etkili olduğu bildirilmiştir (He, Lin et al. 2009).

TZF matrikste trombosit sitokin ve büyüme faktörlerinin yanısıra kandaki ve trombositlerdeki glikozaminoglikanlar (heparin, hyaluronik asit) da gömülmüş halde bulunurlar. Histolojik olarak bu glikanik yapıların fibrinin fibriler yapısına bağlanmış olduğu görülmektedir. Glikozaminoglikanların dolaşımdaki trombosit sitokinleri gibi küçük peptitlere bağlanma kabiliyetleri yüksek olduğu için hücre göçünü ve iyileşme sürecini destekleme kapasiteleri de oldukça yüksektir (Clark 2001).

L-TZF elde etme protokolünde, hastadan alınan kan örneği antikoagülan içermeyen 10 ml'lik tüplere konularak 3000 rpm hızda 10 dakika veya 2700 rpm hızda 12 dakika santrifüj edilmektedir. Antikoagülan kullanılmaması, tüp duvarları ile doğrudan temasa geçen kan örneğindeki trombositlerin aktivasyonunun birkaç dakika içinde başlamasına ve tüp yüzeyine yakın bölgelerde koagülasyon basamaklarını başlatmasına sebep olur (Dohan, Choukroun et al. 2006).

Başlangıçta fibrinojen tüpün üst kısmında ve bol miktarda bulunurken, ilerleyen dakikalarda sirküle olan trombin fibrinojeni fibrine dönüştürür. Santrifüjün sonunda fibrin pıhtı tüpün orta kısmında, alttaki eritrositler ve üst kısımdaki asellüler plazma arasında oluşur. Trombositler de bu fibrin yığınlarının arasında kalır (Intini 2009) . Asellüler plazma steril bir enjektör yardımı ile ayrılır. Daha sonra fibrin bir periost elevatörü yardımı ile tüp içerisinden çıkarılarak TZF kutusuna yerleştirilir ve kapağı

kapatılır. Yaklaşık 1 dakika içerisinde de otojen fibrin membran elde edilir (Choukroun, Diss et al. 2006).

Yapılan hematolojik çalışmalarda asellüler plazma veya eritrosit kısmında trombosit bulunmadığı gösterilmiştir. Santrifüje edilmiş tüpte trombosit dağılımını gösteren çalışmalarda, trombositlerin en çok fibrin pıhtısının alt kısmında, özellikle eritrositlerle olan bağlantı kısmında toplandığı bildirilmiştir. Ayrıca eritrosit tabakası ile bağlantı yerinde yoğunlaşan trombositlerin fibrinin üst kısmındaki trombositlerden daha etkili olduğu görüşü öne sürülmektedir (Dohan, Choukroun et al. 2006).

Bu tekniğin başarısı tamamıyla kan alınma ve santrifüje transfer işleminin hızına bağlıdır. Alınan kan örneğinin çabuk manipüle edilmesi klinik olarak kullanılabilir TZF elde etmenin tek yoludur. Eğer bu evreler yeterince hızlı olmazsa, fibrin tüp içinde polimerize olur ve çok az miktarda, yoğun olmayan bir pıhtı elde edilir. Diğer trombosit konsantrasyonlarında oluşan trombosit zengin tabaka uygulandıktan sonra hızlıca ortadan kaybolan zayıf fibrin yapıdan oluşurken TZF’de oluşan tabaka uygulandığı ortamdan hızlıca rezorbe olmayan, sağlam yoğun bir fibrin matrikstir (Dohan, Choukroun et al. 2006).

L-TZF’in içerisinde temel olarak trombositler, lökositler, dolaşımdaki kök hücreler ve bunları bir arada tutan fibrin ağı bulunmaktadır.

4.4.3.1. Trombositler

Kemik iliğindeki megakaryositlerden köken alan trombositler diskoidal ve çekirdeksiz yapılardır. Ömürleri 8-10 gündür, sitoplazmaları aktive olduğunda salınım yapan pek çok granül içerir. Alfa granülleri trombositte spesifik (β -tromboglobulin gibi) ve trombositte spesifik olmayan (fibronektin, trombospondin, fibrinojen ve diğer pıhtılaşma faktörleri, büyüme faktörleri, fibrinolizis inhibitörleri, immunoglobulinler ve diğer) birçok protein içermektedir. Daha yoğun granüller ise kalsiyum, serotonin gibi yapıları içermektedir. Ayrıca trombosit membranı iki katlı fosfolipid yapıda olup, kollajen, trombin gibi birçok molekülün resöptörünü içermektedir. Yaralanmış bölgede agregat olup hemostazı desteklemek ve başlatılmak için ilk olarak aktive edilmeleri gerekmektedir. Koagülasyon sırasında meydana gelen degranülasyon işlemi ile bir yandan fibrin matriks oluşurken, diğer yandan hücre proliferasyonunu ve

migrasyonunu stimüle eden sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımı ile iyileşmenin ilk basamakları oluşur. Yarada trombosit konsantrasyonunun artmasıyla daha iyi ve hızlı bir iyileşme sağlanabilmektedir (Dohan, Choukroun et al. 2006).

4.4.3.2. Lökositler

Lökositler yara iyileşmesinde anahtar rolündedir böylelikle lökositlerin varlığı yara iyileşmesini arttırıcı özellikte olmaktadır. Trombosit sekresyonlarının yanısıra lökositleride inflamatuvar reaksiyonları düzenlemeye katkıda bulunan spesifik sitokinleri salgılama yeteneğine sahiptirler (Martin and Leibovich 2005).

TZF pıhtısı içinde yüksek miktarda bulunan lökositik sitokinler de polimerizasyon süresince fibrin ağda hapsolmuş durumda bulunurlar. Lökositler anjiyogenezisde aktif rol alan FGF-b veya VEGF salınımını gerçekleştirir ve aynı zamanda integrin salınımı da yaparak nötrofil migrasyonunu arttırırlar. Membrandan CD11c/CD18 salınımını arttırarak damar geçirgenliğinin artmasını ve nötrofillerin endotele adezyonunu sağlarlar, Fibrinojen üretimini arttırırlar. Fibroblastları aktive ederek fibroblastlardan kollajen sentezini başlatırlar ve epitelizasyonun oluşmasını hızlandırırlar (Mannaioni, Di Bello et al. 1997, Dohan, Choukroun et al. 2006, Dohan, Choukroun et al. 2006). Lökositler salgıladıkları sitokinlerle hasarlı dokuda hiperaljezi ve analjezi meydana getirmektedir (Rittner and Brack 2007).

Lökositler; antienfeksiyöz etkiye sahiptirler, ağrı ve inflamasyonu azaltırlar ve trombositlerin içerdiği stimülatörlere ilave olarak lökosit kaynaklı VEGF salınımı ile anjiyogenezisi arttırırlar. Bu sebeple L-TZF'nin immün sistemi stimüle eden ve inflamasyonu kontrol eden bir etkisi bulunmaktadır. Lökosit sitokinlerinin miktarındaki artış lökosit sayısındaki artışa bağlıdır. İnflamasyonda rol alan çok sayıda mediyatörden en önemlileri IL-1'a ve β , IL-6 ve TNF- α 'dır. Bu 3 sitokin inflamasyon için temel anahtar görevi görür (Dohan, Choukroun et al. 2006).

IL-1; aktive olmuş makrofajlar, nötrofiller, endotelyal hücreler, fibroblastlar, keratinositler ve Langerhans hücreleri tarafından salınır. IL-1 salınımını TNF- α , interferonlar ve bakteriyel endotoksinler kontrol eder. α ve β olmak üzere iki farklı

genden gelişen iki farklı türü vardır. IL-1 β daha yaygın formudur (Dinarello 2004). İnflamasyon kontrolünde kilit role sahiptir (Tiggelman, Boers et al. 1995). Temel görevi T-yardımcı lenfositlerin stimülasyonudur. TNF- α ile beraber osteoklast aktivasyonunu sağlar ve kemik formasyonunu azaltırlar (Kwan Tat, Padrines et al. 2004).

IL-6; aktive olmuş monositler, fibroblastlar ve endotelial hücrelerden salgınır. IL-1, bakteriyel endotoksinler, TNF- α ve PDGF, IL-6 salgınımını stimüle ederler. Ayrıca IL-6 da kendi salgınımını artırma veya azaltma yeteneğine sahiptir (Tiggelman, Boers et al. 1995). IL-6 immün hücreler için sinyal taşıyan ve bu sinyalleri arttıran ana bir yoldur İnflamasyon, destrüksiyon ve olgunlaşmada etkilidir. B lenfositleri için farklılaşma faktörü iken, T lenfositleri için aktivatördür. IL-2 varlığında matür ve immatür T lenfositlerini sitotoksik T lenfositlerine çevirir. IL-4 tarafından aktive edildiğinde, B lenfositlerini salgınım yapan plazmositlere çevirir. B lenfosit popülasyonunda antikor salgınımını stimüle eder. Ayrıca in vitro olarak, hematopoetik kök hücre proliferasyonunda IL-6 ve IL-3'ün sinerjik etki gösterdiği bilinmektedir (Nishimoto and Kishimoto 2004).

TNF- α ; bakteriyel endotoksin birikimine karşı inflamatuvar cevap olarak ilk salgınan sitokinlerden biridir. Monositler/makrofajlar, nötrofiller, polimorfnükleer lökositler ve T lenfositler tarafından salgınır. Salgınımı IL-6 ve TGF- β tarafından kontrol edilir. TNF- α monositleri aktive eder ve fibroblastların olgunlaşma kapasitelerini stimüle eder. Ayrıca fagositozu, nötrofil sitotoksitesini artırır ve IL-1 ve IL-6 gibi temel mediyatörlerin sentezini düzenler (Aggarwal 2003). IL-4 aktive olmuş T hücreleri tarafından salgınır. Etkisi çevredeki diğer sitokinlere bağlıdır (Keegan and Zamoran 1998). Temel görevi inflamasyonu kontrol ederek iyileşmeyi desteklemektir. Fibroblastlardan kollajen sentezini artırırken, matris metalloproteinaz-1 ve 3'ün IL-1 β tarafından stimülasyonunu azaltır. IL-1 β aracılı tüm inflamatuvar sinyal yollarını nötralize eder. Aktive olmuş B hücrelerinin proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu destekler (Harry and Paleolog 2003).

VEGF; A, B, C ve D alt tiplerini içeren büyüme faktör ailesidir. VEGF-A genelde VEGF olarak bilinir. Spesifik reseptörlerine tirozin kinaz aktivitesi ile bağlanırlar. En önemli uyarıcı hipoksidir. Diğer uyarıcılar ise PDGF, TGF- α ve TGF- β ' dir

(Mackenzie and Ruhrberg 2012). Vasküler büyüme tetikleyicileri arasındaki en güçlü ve en yaygın moleküldür. Bu sitokin varlığı bile anjiyogenezisi başlatmak için yeterlidir. Endotelial hücrelerin proliferasyonu, migrasyonu ve sağkalımı üzerinde önemli rol oynar (Harry and Paleolog 2003, Ruhrberg 2003). Makrofaj ve granüositlerin kemotaksisini uyarır ve nörogenezisi stimüle eder (Lundquist, Dziegiel et al. 2008).

4.4.3.3. Fibrin

Fibrin, fibrinojen adı verilen plazmatik molekülün aktive formudur. Fibrinojen, tüm koagülasyon reaksiyonlarının son ürünüdür. Çözünebilen bir protein olan fibrinojen, yara bölgesinde polimerize fibrin jel ilk sikatrisyel matriksi oluştururken, trombin sayesinde çözünemeyen fibrine dönüşür. Fibrin oluşmazsa iyileşme gerçekleşmez (Whitman, Berry et al. 1997, Ehrenfest, Rasmusson et al. 2009).

Bu molekül, plazmada ve trombosit α -granüllerinde erimiş halde bulunur ve hemostaz sırasında trombosit agregasyonunda önemli bir rol oynar. Koagülasyon sırasında vasküler dalların çevresini koruyan bir çeşit biyolojik yapıştırıcı gibi görev alır. TZF mikrovaskülarizasyon gelişimini sağlayan ve epitelyal hücre göçünü yönlendiren fibrin bazlı doğal bir biyomateryaldir. Doğal fibrin trombüse çok yakın özellikler taşır. TZF'nin yara iyileşmesine olan etkileri fibrin jelin 3 boyutlu yapısı ve ağda hapsolan sitokinlerin aktiviteleri ile açıklanabilir (Ehrenfest, Rasmusson et al. 2009).

4.4.3.4. Dolaşımdaki Kök Hücreler

Kemik iliğinden köken alan mezenşimal hücreler birçok dokunun rejenerasyonuna katılırlar. Bu farklılaşmamış hücreler yara alanında toplanır ve farklı hücre tiplerine dönüşürler. Bu başlangıç farklılaşma fibrin ve fibronektin tarafından oluşturulan geçici yara matriksinde oluşur. Fibrin matriks dolaşımdan gelen kök hücreleri yakalar. Bu hücreler, fibrin matriks içinde salgı yapan bir yapıya bürünür ve iyileşme sırasında anjiyogenezisi doğrudan aktive ederler (Mannaioni, Di Bello et al. 1997).

4.4.4. L-TZF'nin Yara İyileşmesine Klinik Etkileri

İçeriğinde trombosit ve lökosit sitokinlerinin bulunması ve fibrin matriks tarafından desteklenmesi L-TZF'nin potansiyel iyileştirme gücünü oluşturmaktadır. L-TZF'nin açıklanan biyolojik özellikleri ışığında iyileşmenin her döneminde olumlu etkisi olduğu öne sürülmektedir. Yayınların çoğunda tüm klinik uygulamalarda etkili bir neovaskülarizasyon gelişimi, hızlı skatrisyel doku olgunlaşması ve artan doku onarımının yanı sıra hemen hemen hiç enfeksiyon gelişmemesi vurgulanmaktadır. L-TZF iyileşme ve yumuşak doku matürasyonda çok önemli olan anjiyogenezis, immün kontrol ve epitelyal kapanmada etkin rol oynar (Gaultier, Navarro et al. 2004, Choukroun, Diss et al. 2006).

Anjiyogenezis için gerekli büyüme faktörleri (FGF-b, VEGF, PDGF) fibrin matriks içinde bulunur ve fibrin anjiyogenezis için doğal bir iskele görevi görür. Bazı çalışmalarda bu faktörlerin fibrine yüksek afiniteyle bağlandığı görülmüştür. Endotelyal hücrelerin fenotip değişimi, migrasyonu ve bölünmesi için de bir ECM gerekmektedir. Ayrıca TZF fizyolojik bir fibrin matriks olarak kök hücreleri için, özellikle anjiyogenezisin arttığı safhada, bir ağ gibi işlev görür. Bu farklılaşmamış hücreler kandan yaralanmış dokulara gelerek birçok farklı hücre tipine dönüşür ve farklı dokuların rejenerasyonunu sağlarlar. Bu ilk farklılaşma safhası için fibrin ve fibronektin tarafından oluşturulmuş bir skar matriksi gereklidir. Bu durum neden fibrinin bu hücreler için gerekli olduğunun kanıtıdır. Birçok araştırmacı fibrin matriksin kemik defektlerinin rejenerasyonunda mezenşimal hücrelere destek bir yapı oluşturduğunu göstermişlerdir (Dohan, Choukroun et al. 2006).

İnflamasyon açısından lökositler de en az trombositler kadar önemlidir. L-TZF'nin lökosit içeriği yüksektir ve trombosit sitokinleri gibi lökosit sitokinleri de fibrin yapı içinde depolanarak, yavaş yavaş ortama salınırlar. TZF sadece bir trombosit konsantrasyonu değildir, aynı zamanda defans mekanizmalarını stimüle eden bir immün ağ görevi görmektedir (Mannaioni, Di Bello et al. 1997, Dohan, Choukroun et al. 2006).

L-TZF, immün sistem anahtarı olan sitokinlerin salınımını sağlar ve sitokinler için kemotaktik özellik taşır. Yapılan çalışmalarda L-TZF uygulamasında inflamatuvar

sitokinlerin daha fazla salındığı görülmüştür. Bunun nedeni L-TZF'nin lökositik olmasıdır. Ayrıca yapılan çalışmalarda L-TZF içeriğinde yüksek oranda IL-4 sitokinine rastlanmıştır ve bu sitokin B ve T hücrelerini aktive ederek inflamasyonda retro-kontrolü sağlamaktadır (Mannaioni, Di Bello et al. 1997, Dohan, Choukroun et al. 2006, Dohan, Choukroun et al. 2006, Dohan, Choukroun et al. 2006).

Fibrin anjiyogenezis için doğal bir rehber görevi görür. Endotelial hücrelerin fenotip değişimi, bölünmesi ve migrasyonu için ekstrasellüler bir matriks gereklidir (Dohan, Choukroun et al. 2006). Fibrin matriksin anjiyogenezis üzerindeki etkisi fibrin jelin 3 boyutlu yapısı ve ağ üzerinde bulunan sitokinlerin eş zamanlı etkisi ile açıklanabilir. Anjiyogenezis için gerekli büyüme faktörleri (FGF-b, VEGF, PDGF ve angiopoietin) fibrin jel içinde bulunurlar ve fibrine yüksek afiniteyle bağlanabilirler (Choukroun, Diss et al. 2006).

LTZF özellikle fibrin membranda anjiyogenezisin artması durumunda kök hücreler için bir ağ gibi işlev görür.

Nehls ve Hermann yaptıkları *in vitro* çalışmalarda fibrin pıhtının yapısal ve mekanik özelliklerinin de anjiyogenezis için önemli faktörler olduğu belirtilmiştir (Nehls and Herrmann 1996). Matriksin rijiditesi, endotelial hücreler tarafından oluşturulan kapiller formasyonunu etkiler. Fibrin matriks konfigürasyonundaki farklılıklar fibrin yapıştırıcılar, cTZF ve TZF'nin biyolojik kinetikleri arasındaki farkları anlamada kritik öneme sahiptir (Dohan, Choukroun et al. 2006).

Fibrin ve fibrinojenin degradasyon ürünleri nötrofillerin migrasyonunu stimüle eder ve nötrofillerin endotele ve fibrinojene adezyonuna izin veren CD11c/CD18 reseptörünün membrandaki ekspresyonunu artırır (Loike, Sodeik et al. 1991). Ayrıca nötrofillerin fagositozu ve enzimatik degradasyonu da bu ürünler tarafından düzenlenir. Monositler yaralanan bölgeye nötrofillerden sonra gelir. Makrofajların yara içinde kolonizasyonunun, fibrinin kimyasal ve fiziksel özelliklerinin yanısıra fibrin ağ içinde hapsolan kemotaktik ajanlar vasıtasıyla fibronektin tarafından kontrol edildiği bildirilmiştir (Lanir, Ciano et al. 1988).

Fibrin matriks epitelyal hücrelerin ve fibroblastların metabolizmasını etkileyerek hasarlı dokuların kapanmasına da rehberlik eder. Doku marjinlerinde, epitelyal

hücreler bazal ve apikal polaritelerini kaybederler ve dokuya doğru bazal ve lateral genişleme yaparlar. Daha sonra fibrinojen, fibronektin, tenaskin ve vitronektin tarafından yapılan geçici matrikse migrasyona başlarlar. Fibrin, fibronektin, PDGF ve TGF- β ; integrin ekspresyonu, fibroblast proliferasyonu ve doku içine migrasyonun düzenlenmesi için gerekli yapılardır. Bu yapılar fibrine değişik integrinler sayesinde direkt bağlanırlar. Fibrinin migrasyon ve degradasyonundan sonra fibroblastlar kollajen sentezine başlarlar (Tuan, Song et al. 1996).

Yapılan in vitro bir çalışmanın sonuçlarına göre; α -zincirleri arasında maksimum sayıda çapraz bağ varlığında, rat fibroblastlarının fibrin jel içindeki migrasyonunun optimal seviyede olduğu bildirilmiştir. Bu da hızlı polimerize olan cTZP ile yavaş polimerize olan TZF arasındaki en önemli farklardan birini ortaya koymaktadır (Brown, Lanir et al. 1993).

Bu temel görüş ve bulguların ışığında L-TZF, klinik uygulamalarda mikrovaskülarizasyonun gelişmesini destekleyen ve kendi yüzeyine epitelyal hücre migrasyonuna rehberlik edebilen, doğal, fibrin bazlı bir biyomateryal olarak kabul edilebilir. Choukroun ve arkadaşlarına göre klinik çalışmalar TZF'nin iyileşmeyi hızlandırıcı ve arttırıcı bir biyomateryal olduğunu ve ideal bir iyileşme için gereken tüm parametreleri sağladığını göstermektedir (Mannaioni, Di Bello et al. 1997, Choukroun, Diss et al. 2006, Dohan, Choukroun et al. 2006).

Ayrıca yapısında bulundurduğu nötrofil ve lökositler sayesinde immün sistemi de desteklediği bilinmektedir (Choukroun, Diss et al. 2006, Dohan, Choukroun et al. 2006). Böyle bir membranın açık yaraları koruma ve iyileşmeyi hızlandırma amaçlı kullanılabileceği açıktır. Ayrıca lökosit içeriği ve lökosit migrasyonunu destekleme kapasitesi göz önünde bulundurulduğunda enfekte yaralarda kullanımının önemine dikkat çekmekte fayda vardır.

4.5. Trombosit konsantrasyonlarının farklı HA formları ile birlikte uygulanması

Çeşitli trombosit konsantrasyonlarının farklı HA formları ile birlikte uygulanması yara iyileşmesini hızlandırmak, oluşan skar dokusunu azaltmak, yara yerini dış etmenlerden korumak, pansuman sayısını azaltmak, hasta konforunu artırmak gibi pek çok sebeple plastik cerrahi, ortopedi, dermatoloji, çene cerrahisi gibi pek çok tıp

alanında kullanılmaktadır (Cervelli, De Angelis et al. 2010, Cervelli, Lucarini et al. 2010, Longinotti 2014, Sandhu, Khinda et al. 2015).

Dental uygulamalarda TZF ile HA kombinasyonu Sandhu ve ark. tarafından furkasyon defektlerinin periodontal tedavisi amacıyla kullanılmış ve pozitif sonuçlar elde edilmiştir (Sandhu, Khinda et al. 2015).



5.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı kliniğinde gömülü dişlerin cerrahi çekimi de dahil olmak üzere pek çok cerrahi prosedürde (mukozadaki yaraların onarımı, kemik içi defektleri onarımı ve greft konan sahaların üzerinin örtülmesi v.b.) rutin olarak uygulanan L-TZF' nin tek başına ve HA ile birlikte yarı gömülü üçüncü molar dişlerin cerrahi çekim soketi içerisine uygulanmasının; ağrı, ödem ve trismus miktarının azaltılmasındaki ve doku iyileşmesini hızlandırmadaki etkinliğinin değerlendirilmesi planladı.

Klinik gözlemler ve literatürde daha önce gerçekleştirilmiş olan çalışmalardan edinilen bilgiler ışığında; L-TZF' nin tek başına ve HA ile birlikte uygulanmasının soket içerisinde oluşacak pıhtının stabilizasyonunu artıracığını, soket etrafındaki mukozanın soket içerisine çökmesini engelleyeceğini ve yumuşak doku iyileşmesini hızlandıracağı ve aynı zamanda postoperatif dönemde gözlenmesi beklenen ağrı, ödem ve trismus miktarının azaltılmasında etkili olacağı ve postoperatif kanama, enfeksiyon ve alveolitis gibi komplikasyonların önlenmesinde etkili olacağı düşünülmektedir.

Bu çalışma prospektif, randomize, kontrollü, çift kör, bir klinik çalışma olarak planlandı ve uygulandı.

5.1. Etik Kurul Onayının Alınması

Çalışmamızın gönüllü katılımcılar üzerinde gerçekleştirilmesi planlandığından, çalışmaya başlanmadan önce çalışmanın protokolü T.C. MARMARA ÜNİVERSİTESİ, Diş Hekimliği Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve etik yönden bir sakınca olmadığı Komisyon tarafından belirlenerek etik kurul onayı alınmıştır (Protokol Kodu: 2016-50).

5.2. Gönüllülerin Seçimi

Bu araştırmada yer alan bireyler Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Kliniği'ne, gömülü üçüncü molar dişlerin çekimi talebiyle başvuran gönüllüler arasından seçilmiştir.

Çalışmaya dahil edilmeden önce seçim kriterlerine uygun olan gönüllülere gerçekleştirilecek cerrahi işlem ve oluşabilecek komplikasyonlar, kullanılacak ilaçlar, hakkında detaylı bilgiler verilerek, çalışma planı açıklanmış ve katılımları için onay alınarak tüm bilgilerin yazılı olduğu "Hasta Bilgilendirme ve Onam Formları" nı okuyup imzalamaları istenmiştir.

Gönüllülerin seçiminde aşağıdaki kriterlere uygunluk aranmıştır:

5.3.Çalışmaya alınma kriterleri

- 18-35 yaş aralığında olması,
- Sistemik olarak sağlıklı (ASA 1) olması,
- Düzenli olarak herhangi bir ilaç kullanmaması,
- Sigara kullanmaması,
- Çekim endikasyonu konulmuş, enfeksiyon belirtisi bulunmayan, Pell ve Gregory tarafından önerilmiş olan sınıflamaya göre komşu 2. molar dişe göre Sınıf B derinlikte bulunan mandibula ramusuyla Sınıf 1 mesafede bulunan yarı gömülü mandibular 3. molar dişi bulunması,
- Gömülü dişin aktif perikoronitis, kist, tümör gibi patolojik durumlarla ilişkisinin olmaması,
- Hastanın onam formunu okuyup çalışmaya dahil olmaya gönüllü olması.

5.4. Çalışmadan çıkarılma kriterleri

- Hastanın araştırmaya dahil olmayı reddetmesi.
- Hastanın gerekli belgeleri gerektiği şekilde doldurmayı reddetmesi.
- Hastanın ASA II, ASA III, ASA IV sınıflamasına dahil olması.

- Sigara kullanması.
- Çekim öncesi ilgili bölgede akut veya kronik enfeksiyon bulunması.
- Yara iyileşmesini etkileyecek, kanama zamanını uzatacak, trombosit yapı fonksiyonunu etkileyen herhangi bir hastalık veya ilaç kullanımı mevcudiyeti.
- Cerrahi çekimin herhangi bir sebeple 30 dk. dan uzun sürmesi
- Randomizasyon sırasında kontrol grubuna dahil olan ancak intraoperatif nedenlerle diğer 2 gruba bulunan seçeneklerden birinin uygulanması gereken hastalar.
- Herhangi bir sebeple kontrol randevularına belirtilen tarih ve saatlerde gelinmemesi ve tarif edilen antibiyotik ve ağrı kesici kullanımı, buz uygulaması, ağız ve yara bakımı önerilerinin herhangi birine uyulmaması.

5.5. Çalışma Gruplarının Oluşturulması ve Randomizasyon:

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olan 60 gönüllü dahil edildi. Bu gönüllüler bilgilendirme ve onam formunu okuyup imzaladıktan sonra her bir gönüllüye bir takip numarası verildi ve takip numarasının hangi gönüllüye ait olduğunu bilmeyen ikinci bir araştırmacı tarafından randomize sayı üreticisi (Custom Random Number Generator, www.psychicscience.org) kullanılarak 3 gruba ayrıldı ve gönüllülerden hangi gruba dahil oldukları gizlendi.

- Grup1 (L-TZF) : n=20
- Grup2 (L-TZF+HA) : n=20
- Grup3 (kontrol) : n=20

5.6. Çalışma Planı

Bütün gömülü diş çekimleri tek bir araştırmacı tarafından bütün gruplarda aynı teknik ile asepsi ve antisepsi kurallarına uyularak gerçekleştirildi. Lokal anestezi (40 mg/ml artikain hidroklorid+ 0,012 mg/ml adrenalin hidroklorid; 2 ml; Ultracain® D-S Forte Aventis, Bridgewater, NJ) altında 1.molar dişin mezialinden sulkuler insizyon ile başlayıp gömülü 3.molar dişin distalinde vertikal rahatlatıcı insizyon ile devam eden bir kesi hattı oluşturularak mukoperiosteal flep kaldırıldı. Gömülü 3. molar dişin

etrafındaki alveolar kemiğin kaldırılması ve dişin bölünmesi round ve fissür frez ile piyasemen yardımıyla gerçekleştirildi. Dişe ait parçaların çıkarılması elevatör ve davyeler yardımıyla gerçekleştirildi.

Dişin çekiminden sonra hastanın hangi gruba dahil olduğu operasyonu gerçekleştiren cerraha bildirildi. Çalışma planına göre;

- Grup1 (L-TZF) deki hastalarda soket içerisine tek başına L-TZF yerleştirildi.
- Grup2 (L-TZF+HA) deki hastalarda soket içerisine L-TZF ve HA kombinasyonu yerleştirildi.
- Grup3 (kontrol) deki hastalarda soket içerisine herhangi ek bir işlem uygulanmadı.

L-TZF'nin elde edilmesi için, ameliyata başlanmadan hastanın kendi kanı antikoagülan içermeyen 10 ml'lik 2 tüpe alındıktan sonra, bekletilmeden 3000 rpm de 10 dk boyunca santrifüj edildi. (Resim 1.1.)



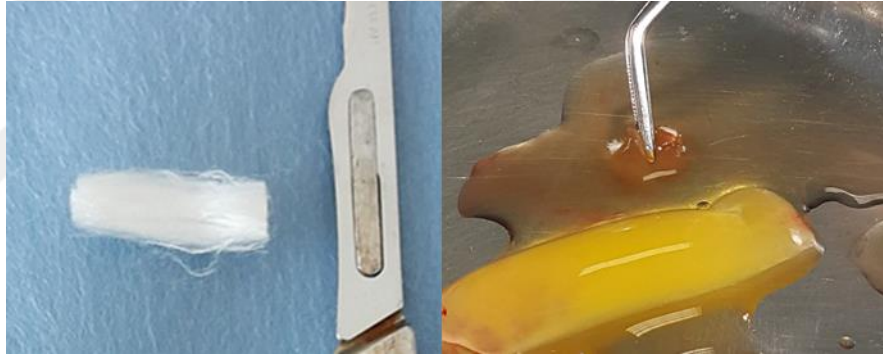
Resim 1.1. Tüp içerisinde kanın santrifüj sonrası; TFP, L-TZF ve eritrositlerden oluşan tabaka olarak üç ayrı tabaka ayrılması.

İki tüp içerisinde elde edilen iki adet L-TZF den 1. tüpteki bekletilirken 2. tüpteki L-TZF iki steril metal yüzey arasında kontrollü bir basınçla düzleştirilerek membran haline getirildi. (Resim 1.2.)



Resim 1.2. Düzleştirilerek membran haline getirilen L-TZF.

L-TZF membran haline getirilmek için sıkıştırıldığında serbest kalan eksüda, içerisinde ihtiva ettiği büyüme faktörleri ve diğer sitokinlerden yararlanmak amacıyla, Grup2 (L-TZF+HA) deki hastalarda sünger formundaki Hyaluronan Benzil Esterine (Hyaloss Matrix®, Anika Therapeutics, Bedford, MA) emdirildi. (Resim 1.3.) Bu sayede HA'in sitokinleri bağlama ve taşıyıcı molekül özelliğinden de yararlanılması amaçlandı.



Resim 1.3. Hyaloss Matrix® ve L-TZF'nin eksüdasının HA süngere emdirilmesi.

- Grup1 (L-TZF) deki hastalarda çekim soketine 1. tüpteki L-TZF yerleştirilip, 2. tüpten elde edilen L-TZF membran soket üzerini örtecek şekilde flep altına yerleştirildi. (Resim 1.4.)
- Grup2 (L-TZF+HA) deki hastalarda çekim soketine 1. tüpteki L-TZF yerleştirilip üzerine HA sünger yerleştirildi ve 2. tüpten elde edilen L-TZF membran soket üzerini örtecek şekilde flep altına yerleştirildi. (Resim 1.5.)
- Grup3 (Kontrol) deki hastalarda ise soket içerisine herhangi bir işlem uygulanmadan sütüre edildi.



Resim 1.4. Grup1'deki hastada çekimi takiben sokete L-TZF yerleştirilmesi ve soketin L-TZF membran ile örtülmesi.



Resim 1.5. Grup 2'deki hastada iki L-TZF katmanı arasında HA süngerin yerleştirilmesi.

Bütün gruplarda cerrahi bölge çekim soketinin üzerinde kalan diş eti sekonder iyileşmeye bırakılarak 3/0 ipek suturela (Doğsan, Trabzon, Türkiye) kapatıldı. Bütün gruplarda suturelar 7. günde alındı. (Resim 1.6.)



Resim 1.6. Sekonder iyileşmeye bırakılan alan.

Postoperatif dönemde hastalara literatürdeki benzer çalışmalara paralel olarak; 875 mg amoksisilin + 125 mg klavulanik asit (Augmentin-BID 1gr; GlaxoSmithKline, İstanbul, Türkiye) 12 saat arayla 7 gün boyunca, Naproksen Sodyum 550 mg; (Apranax®Fort; Abdi İbrahim, İstanbul, Türkiye) 12 saat arayla 7 gün boyunca ve Klorheksidin glukonat %0.12 + Benzidamin HCl %0.15 içeren ağız gargarası (Kloroben® 200ml; Drogsan, Ankara, Türkiye) günde 3 kez yemeklerden sonra olacak şekilde reçete edildi.

Hastalar kliniğimizde rutin olarak gerçekleştirilen bütün cerrahi prosedürlerden sonra olduğu gibi; 2. günde cerrahi operasyon sahasının, sütürlerin kontrolü ve pansuman, 7. günde ise sütürlerin alınması için çağırıldı.

5.7. Verilerin Toplanması

Cerrahi müdahale sonrası bölgede oluşan ağrı, yüzde oluşan ödem, interinsizal mesafedeki azalma (trismus), sekonder iyileşmeye bırakılmış alveolar soket etrafındaki mukozanın iyileşme hızı ve cerrahi sonrası komplikasyonların değerlendirilmesi literatürde ki daha önce yapılan benzer çalışmalardaki genel kabul görmüş yöntemler kullanılarak yapıldı.

Veriler, hastalar anabilim dalı kliniğine çekim için geldiklerinde preoperatif olarak, operasyondan hemen önce, hastalar çekimden sonra pansuman ve sütür alma gibi rutin kontrol seansları esnasında kliniğe geldiklerinde postoperatif olarak hekim

tarafından kaydedildi. Ayrıca hastalara verilen form üzerindeki skalalar hastalar tarafından planlanan zamanlarda dolduruldu.

Cerrahi öncesi ve sonrası klinikte yapılan bütün ölçümler hastaların hangi gruba dahil olduğunu bilmeyen üçüncü bir araştırmacı tarafından yapıldı.

5.7.1 Postoperatif ağrının değerlendirilmesi

Postoperatif ağrının değerlendirilmesi için hastaya verilen form üzerindeki açıklamalı ve görselli VAS ağrı skalası kullanılarak, 0 ile 10 arasında bir değer olarak postoperatif 6.saat, 24.saat, 2.gün, 3.gün, 4.gün, 5.gün, 6.gün ve 7.gün zamanlarında; hasta tarafından, hastaya verilen form üzerinde işaretlendi. (Resim 1.7.)



Resim 1.7. Açıklamalı ve görselli VAS ağrı skalası.

Ağrı kesici ilacın kullanımının ağrı ve ödem üzerine etkisinin standardizasyonu amacıyla ilk ilacın ameliyat bitiminden sonraki 2 saat içerisinde alınması, ameliyat günü ve takip eden ilk 2 günde 12 saat arayla ağrı olsun ya da olmasın alınması yazılı ve sözlü olarak belirtildi. Hastalar kendilerine verilen formu 7.günde sütürlerin alınması randevusunda, teslim ettiler.

5.7.2 Yüzde oluşacak ödemin değerlendirilmesi

Yüzde oluşacak ödemin değerlendirilmesi amacıyla katlanabilir plastik cetvel yardımıyla hastanın yüzünde 3 mesafe ölçümü gerçekleştirildi. Bu ölçümler:

- Tragus-Pogonion arası (TPO), (Resim 1.8.)
- Tragus-Labial Commissure arası (TLC), (Resim 1.9.)
- Angulus Mandibula-Lateral Canthus arası (ALC). (Resim 1.10.)



Resim 1.8. TPO.



Resim 1.9. TLC.



Resim 1.10. ALC.

Olacak şekilde preoperatif, postoperatif 2.gün ve 7.gün zamanlarında ölçülüp mm cinsinden kaydedildi.

5.7.3. Ağız açıklığındaki kısıtlanma (trismus) değerlendirilmesi

Trismus değerlendirilmesi amacıyla hastanın yardımsız maksimum ağız açıklığı esnasında sağ 1. üst keserin mezioinsizal kenarı ile sağ 1. alt keserin mezioinsizal kenarı arasındaki mesafe preoperatif, postoperatif 2.gün ve 7.gün zamanlarında cetvel ile ölçülüp mm cinsinden kaydedildi. Sağ keserlerin eksikliği durumunda ölçüm sol keserler arasında, sol keserlerinde eksikliği durumunda orta hatta alveol kret tepeleri arasının ölçümü ile gerçekleştirildi. (Resim 1.11.)



Resim 1.11. Trismus değerlendirilmesi.

5.7.4. Çekim socketinin etrafındaki mukozanın iyileşme hızının değerlendirilmesi

Mukozanın iyileşme hızının değerlendirilmesi için iyileşme takip skalası kullanıldı.

- 0=Keratinize diş etiyle örtülmüş yara yeri. Sağlam dokuyla devamlı.
- 1=Organize granülasyon dokusuyla dolmuş socket, bukkal diş eti kenarından 0-2 mm derinliğe kadar çökmüş.
- 2=Organize granülasyon dokusuyla dolmuş socket, bukkal diş eti kenarından 2-4 mm derinliğe kadar çökmüş.
- 3=Organize olmayan granülasyon dokusuyla dolu ve enfeksiyon bulgusu göstermeyen socket.
- 4=Enfeksiyon belirtileri gösteren socket, alveolit, yabancı maddeyle dolu socket.

Olacak şekilde, mukozanın iyileşmesi 1. hafta, 2. hafta ve 3. haftada değerlendirilip 0 ile 4 arasında bir değerle tablo üzerinde puanlandırıldı.

Socketin bukkalindeki diş eti kenarıyla socketi dolduran granülasyon dokusunun tepe noktası arası mesafenin ölçümü üzerinde milimetrik çizgiler bulunan künt uçlu periodontal sond ile yapıldı. (Resim 1.12.)



Resim 1.12. Künt uçlu ölçüm sondası ve iyileşmekte olan çekim boşluğunda derinlik ölçümü.

5.8. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Friedman Testi, ikili karşılaştırmalarında Bonferroni Düzeltmeli Wilcoxon işaret testi kullanıldı. İlaç kullanımında grup içi ameliyat gününe göre olan değişimlerin değerlendirilmesinde Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Çalışmanın genel anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Bonferroni düzeltmelerinde $p:0.05$, ikili karşılaştırma sayılarına bölünmek suretiyle yeni anlamlılık düzeyleri belirlendi.

6. BULGULAR

6.1. Postoperatif ağrının grup içi ve gruplar arası değerlendirilmesi

Gruplar arasında 6.saat, 24.saat, 2.gün, 3.gün, 4.gün, 5.gün, 6.gün ve 7.gün postoperatif ağrı düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

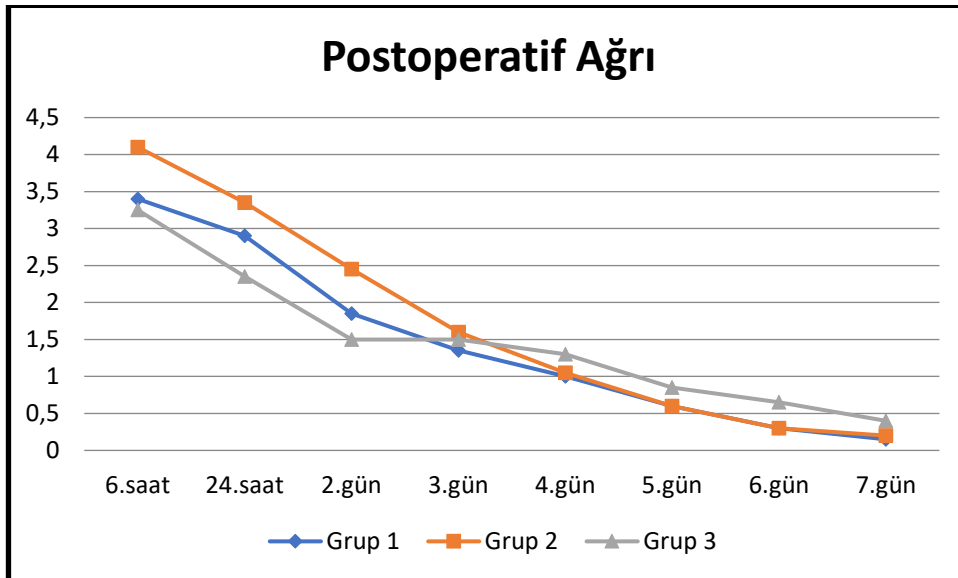
Tablo 1: Postoperatif ağrının grup içi ve gruplar arası değerlendirilmesi.

Postoperatif ağrı	Grup 1 (L-TZF)	Grup 2 (L-TZF + HA)	Grup 3 (kontrol)	¹ p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
6.saat	3,4±2,23 (2)	4,1±2,45 (3,5)	3,25±1,77 (3)	0,496
24.saat	2,9±1,97 (2,5)	3,35±2,25 (3)	2,35±1,09 (2)	0,317
2.gün	1,85±1,35 (2)	2,45±2,01 (2)	1,5±1,19 (1,5)	0,336
3.gün	1,35±1,39 (1)	1,6±1,6 (1)	1,5±1,73 (1)	0,907
4.gün	1±1,21 (0,5)	1,05±1,05 (1)	1,3±1,45 (1)	0,771
5.gün	0,6±0,94 (0)	0,6±0,82 (0)	0,85±0,93 (1)	0,516
6.gün	0,3±0,66 (0)	0,3±0,47 (0)	0,65±0,93 (0)	0,334
7.gün	0,15±0,37 (0)	0,2±0,41 (0)	0,4±0,6 (0)	0,273
² p	0,001*	0,001*	0,001*	

¹ Kruskal Wallis Test

² Friedman Test

* $p<0.05$



Şekil 2.1. Postoperatif ağrı grafiği.

Anlamlılığın hangi dönemden kaynaklandığının tespiti için Bonferroni Düzeltmeli Wilcoxon İşaret testi yapılmış ve ikili karşılaştırmalardaki anlamlılık düzeyi $p < 0.002$ ($p: 0.05/28 = 0.002$) olarak kabul edilmiştir. Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda 6.saat ağrı düzeyine göre 24.saat ağrı düzeylerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p > 0.002$); 2.gün, 3.gün, 4.gün, 5.gün, 6.gün ve 7.gün skorlarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p: 0.001$; $p < 0.002$). 24.saat ağrı düzeyine göre 2.gün, 3.gün, 4.gün, 5.gün, 6.gün ve 7.gün skorlarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p: 0.001$; $p < 0.002$). 2.gün ağrı düzeyine göre 3.gün ve 4.gün ağrı düzeylerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p > 0.002$); 5.gün, 6.gün ve 7.gün skorlarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p: 0.001$; $p < 0.002$). 3.gün ağrı düzeyine göre 4.gün ve 5.gün ağrı düzeylerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p > 0.002$); 6.gün ve 7.gün skorlarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p: 0.001$; $p < 0.002$). 4.gün ağrı düzeyine göre 5.gün, 6.gün ve 7.gün skorlarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.002$). 5.gün ağrı düzeyine göre 6.gün ve 7.gün skorlarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.002$). 6.güne göre 7.günde de anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p > 0.002$).

Grup 2 (L-TZF + HA) 'de; 6.saat, 24.saat, 2.gün, 3.gün, 4.gün, 5.gün, 6.gün ve 7.gün postoperatif ağrı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p: 0.001$; $p < 0.05$). Anlamlılığın hangi dönemden kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda 6.saat ağrı düzeyine göre 24.saat ve 2.gün ağrı düzeylerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p > 0.002$); 3.gün, 4.gün, 5.gün, 6.gün ve 7.gün skorlarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p: 0.001$; $p < 0.002$). 24.saat ağrı düzeyine göre 2.gün ağrı düzeylerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p > 0.002$); 3.gün, 4.gün, 5.gün, 6.gün ve 7.gün skorlarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p: 0.001$; $p < 0.002$). 2.gün ağrı düzeyine göre 3.gün ağrı düzeylerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p > 0.002$); 4.gün, 5.gün, 6.gün ve 7.gün skorlarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p: 0.001$; $p < 0.002$). 3.gün ağrı düzeyine göre 4.gün ve

5.gün ağrı düzeylerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p>0.002$); 6.gün ve 7.gün skorlarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0.001$; $p<0.002$). 4.gün ağrı düzeyine göre 5.gün, 6.gün ve 7.gün skorlarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.002$). 5.gün ağrı düzeyine göre 6.gün ve 7.gün skorlarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.002$). 6.güne göre 7.günde de anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.002$).

Grup 3 (kontrol) 'te; 6.saat, 24.saat, 2.gün, 3.gün, 4.gün, 5.gün, 6.gün ve 7.gün postoperatif ağrı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.05$). Anlamlılığın hangi dönemden kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda 6.saat ağrı düzeyine göre 24.saat ağrı düzeylerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p>0.002$); 2.gün, 3.gün, 4.gün, 5.gün, 6.gün ve 7.gün skorlarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0.001$; $p<0.002$). 24.saat ağrı düzeyine göre 2.gün, 3.gün ve 4.gün ağrı düzeylerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p>0.002$); 5.gün, 6.gün ve 7.gün skorlarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0.001$; $p<0.002$). 2.gün ağrı düzeyine göre 3.gün, 4.gün, 5.gün, 6.gün ve 7.gün skorlarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.002$). 3.gün ağrı düzeyine göre 4.gün, 5.gün, 6.gün ve 7.gün skorlarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.002$). 4.gün ağrı düzeyine göre 5.gün, 6.gün ve 7.gün skorlarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.002$). 5.gün ağrı düzeyine göre 6.gün ve 7.gün skorlarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.002$). 6.güne göre 7.günde de anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.002$).

6.2. Günlük ağrı kesici kullanım adetinin grup içi ve gruplar arası değerlendirilmesi

Gruplar arasında ameliyat günü ilaç kullanım miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.045$; $p<0.05$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığının tespiti için Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U test yapılmış ve ikili karşılaştırmalardaki anlamlılık düzeyi $p<0.017$ ($p:0.05/3=0.017$) olarak kabul

edilmiştir. Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda ameliyat günü Grup 1'deki olguların ilaç kullanım miktarları, Grup 2'den anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p:0.013; p<0.017). Diğer gruplar arasında ameliyat günü ilaç kullanım miktarları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.017).

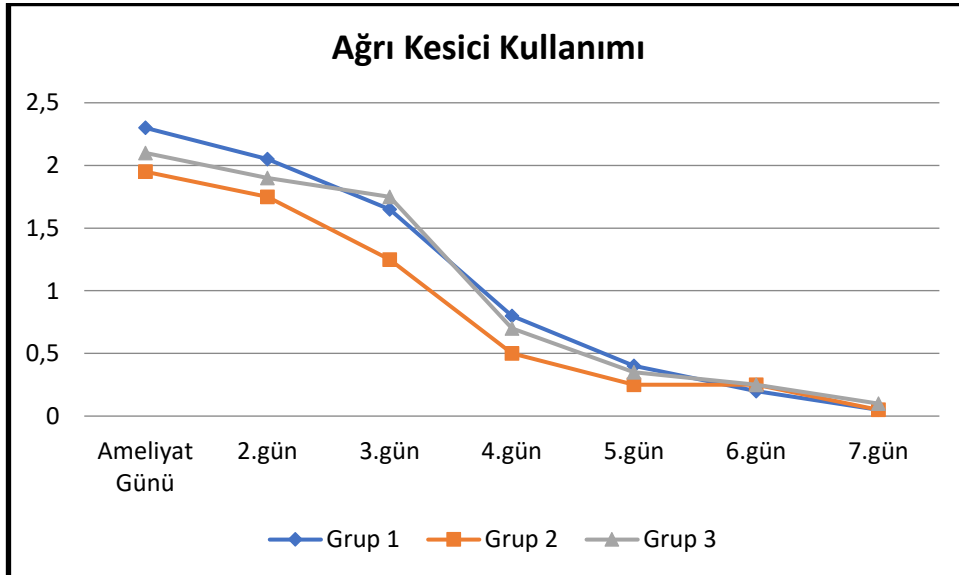
Tablo 2: Günlük ağrı kesici kullanım adetinin grup içi ve gruplar arası değerlendirilmesi.

Ağrı Kesici Kullanımı	Grup1 (L-TZF)	Grup 2 (L-TZF + HA)	Grup 3 (kontrol)	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Ameliyat Günü	2,3±0,57 (2)	1,95±0,39 (2)	2,1±0,31 (2)	0,045*
2.gün	2,05±0,39 (2)	1,75±0,79 (2)	1,9±0,45 (2)	0,316
3.gün	1,65±0,88 (2) ‡	1,25±0,91 (1) ‡	1,75±0,55 (2) ‡	0,108
4.gün	0,8±1,01 (0,5) ‡	0,5±0,76 (0) ‡	0,7±0,8 (0,5) ‡	0,566
5.gün	0,4±0,6 (0) ‡	0,25±0,55 (0) ‡	0,35±0,59 (0) ‡	0,605
6.gün	0,2±0,52 (0) ‡	0,25±0,44 (0) ‡	0,25±0,44 (0) ‡	0,745
7.gün	0,05±0,22 (0) ‡	0,05±0,22 (0) ‡	0,1±0,31 (0) ‡	0,768

Kruskal Wallis Test

* p<0.05

‡ Grup içi ameliyat gününe göre yapılan değerlendirmelerde p<0.05 düzeyinde anlamlı



Şekil 2.2. Günlük ağrı kesici kullanım grafiği.

Gruplar arasında 2.gün, 3.gün, 4.gün, 5.gün, 6.gün ve 7.gün ilaç kullanım miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Grup 1'de; ameliyat günü ilaç kullanımına göre 2.günde anlamlı bir değişim görülmezken ($p>0.05$), 3.gün, 4.gün, 5.gün, 6.gün ve 7.gün ilaç kullanımlarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.001$; $p<0.05$).

Grup 2'de; ameliyat günü ilaç kullanımına göre 2.günde anlamlı bir değişim görülmezken ($p>0.05$), 3.gün, 4.gün, 5.gün, 6.gün ve 7.gün ilaç kullanımlarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.001$; $p<0.05$).

Grup 3'te; ameliyat günü ilaç kullanımına göre 2.günde anlamlı bir değişim görülmezken ($p>0.05$), 3.gün, 4.gün, 5.gün, 6.gün ve 7.gün ilaç kullanımlarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.001$; $p<0.05$).

6.3. Yüzde oluşan ödemin grup içi ve gruplar arası değerlendirilmesi

6.3.1. Tragus-Pogonion arası:

Gruplar arasında preoperatif döneme göre 2.gün tragus-pogonion arası mesafe değişimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.004$; $p<0.05$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığının tespiti için Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U test yapılmış ve ikili karşılaştırmalardaki anlamlılık düzeyi $p<0.017$ ($p:0.05/3=0.017$) olarak kabul edilmiştir. Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda Grup 3'ün tragus-pogonion arası mesafesinde görülen artış, Grup 2'den anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p:0.001$; $p<0.017$). Grup 1 ve Grup 2 arasında preoperatif döneme göre 2.gün tragus-pogonion arası mesafe değişimleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.017$). Grup 1 ve Grup 3 arasında preoperatif döneme göre 2.gün tragus-pogonion arası mesafe değişimleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.017$).

Gruplar arasında preoperatif döneme göre 7.gün tragus-pogonion arası mesafe değişimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.003$; $p<0.05$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda Grup 3'ün tragus-pogonion arası mesafesinde görülen

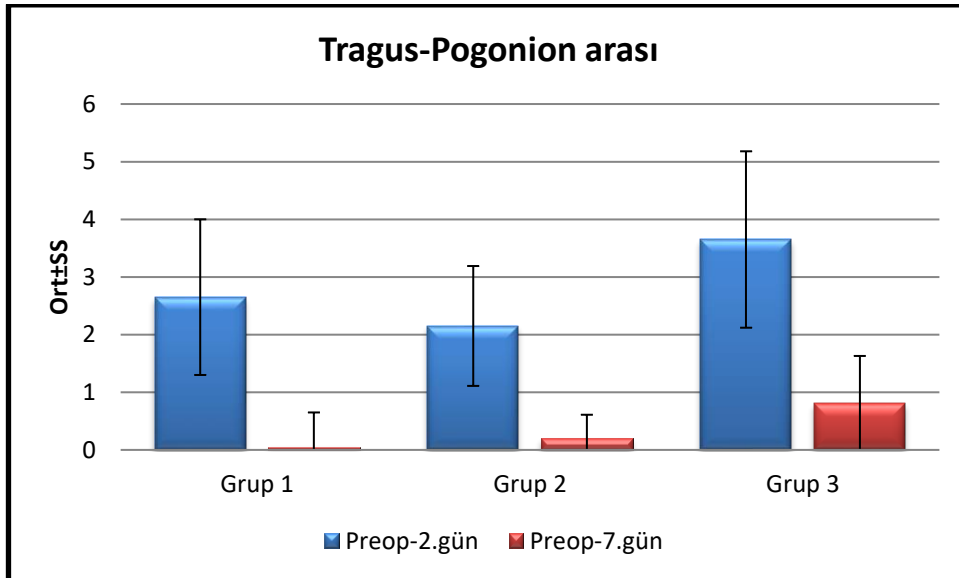
artış, Grup 1 (p:0.003) ve Grup 2'den (p:0.007) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.017). Grup 1 ve Grup 2 arasında preoperatif döneme göre 7.gün tragus-pogonion arası mesafe değişimleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.017).

Tablo 3: Gruplar arası mesafe ölçümlerinin preoperatif döneme göre 2.gün ve 7.gün farklarının değerlendirilmesi.

Fark	Grup 1 (L-TZF)	Grup 2 (L-TZF + HA)	Grup 3 (kontrol)	P	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)		
Tragus-Pogonion arası	Preop-2.gün	2,65±1,35 (3)	2,15±1,04 (2)	3,65±1,53 (3,5)	0,004*
	Preop-7.gün	0,05±0,6 (0)	0,2±0,41 (0)	0,8±0,83 (1)	0,003*
Tragus-Labial Commissure arası	Preop-2.gün	2,15±1,66 (1,5)	1,5±1 (1)	3,2±1,2 (3)	0,001*
	Preop-7.gün	0,3±0,57 (0)	0,2±0,41 (0)	0,6±0,68 (0,5)	0,113
Angulus Mandibula-Lateral Canthus arası	Preop-2.gün	2,1±1,02 (2)	1,35±0,99 (1)	2,8±2,21 (3)	0,001*
	Preop-7.gün	0,05±0,22 (0)	0,1±0,31 (0)	0,65±0,93 (0,5)	0,001*

Kruskal Wallis Test

* p<0.05

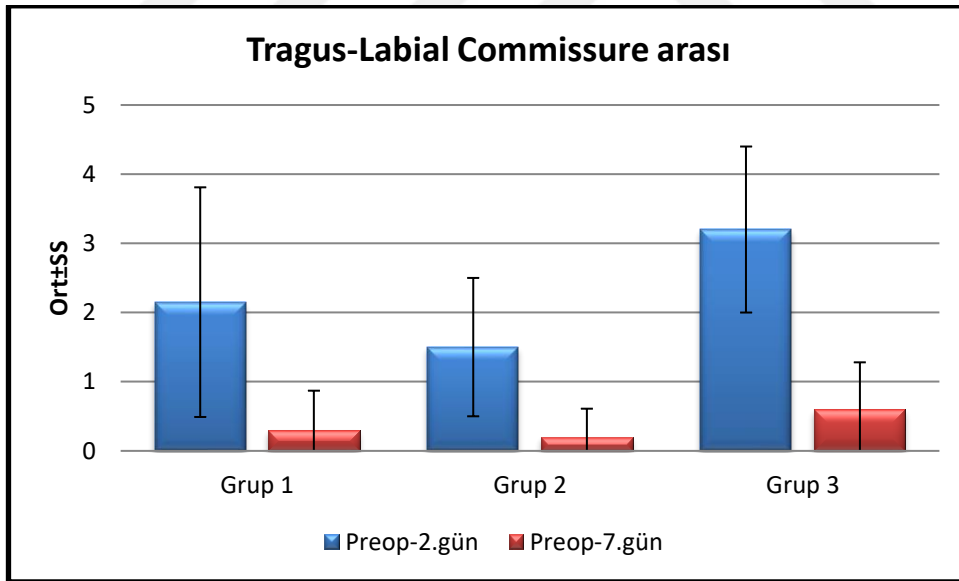


Şekil 2.3. TPO 'daki 2. ve 7. günlerde değişim grafiği.

6.3.2. Tragus-Labial Commissure arası:

Gruplar arasında preoperatif döneme göre 2.gün Tragus-Labial Commissure arası mesafe değişimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.05$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda Grup 3'ün Tragus-Labial Commissure arası mesafesinde görülen artış, Grup 2'den anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p:0.001$; $p<0.017$). Grup 1 ve Grup 2 arasında preoperatif döneme göre 2.gün Tragus-Labial Commissure arası mesafe değişimleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.017$). Grup 1 ve Grup 3 arasında preoperatif döneme göre 2.gün Tragus-Labial Commissure arası mesafe değişimleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.017$).

Gruplar arasında preoperatif döneme göre 7.gün Tragus-Labial Commissure arası mesafe değişimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



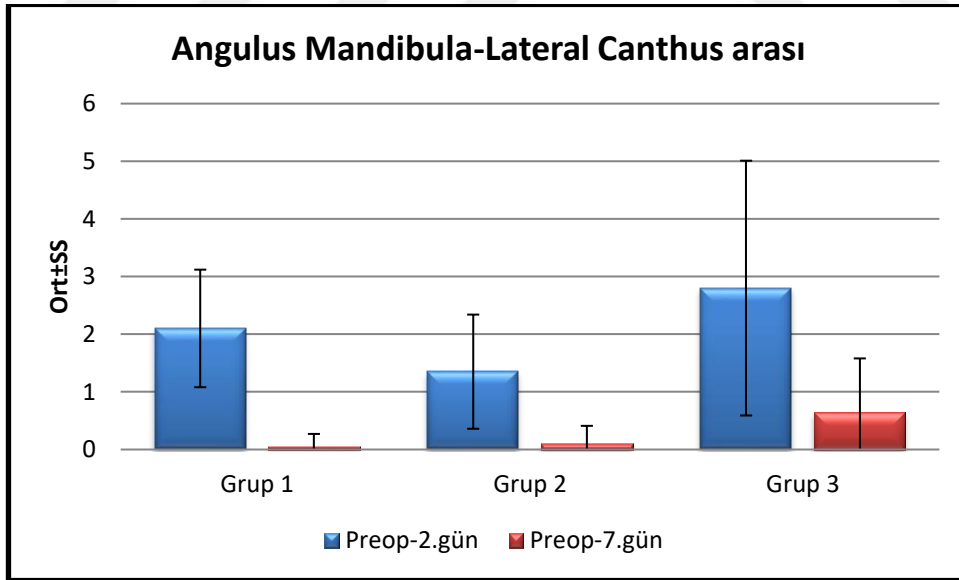
Şekil 2.4. TLC 'daki 2. ve 7. günlerde değişim grafiği.

6.3.2. Angulus Mandibula-Lateral Canthus arası:

Gruplar arasında preoperatif döneme göre 2.gün Angulus Mandibula-Lateral Canthus arası mesafe değişimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık

bulunmaktadır (p:0.001; p<0.05). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda Grup 3'ün Angulus Mandibula-Lateral Canthus arası mesafesinde görülen artış, Grup 1 (p:0.011) ve Grup 2'den (p:0.001) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.017). Grup 1 ve Grup 2 arasında preoperatif döneme göre 2.gün Angulus Mandibula-Lateral Canthus arası mesafe değişimleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.017).

Gruplar arasında preoperatif döneme göre 7.gün Angulus Mandibula-Lateral Canthus arası mesafe değişimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p:0.001; p<0.05). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda Grup 3'ün Angulus Mandibula-Lateral Canthus arası mesafesinde görülen artış, Grup 1 (p:0.002) ve Grup 2'den (p:0.006) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.017). Grup 1 ve Grup 2 arasında preoperatif döneme göre 7.gün Angulus Mandibula-Lateral Canthus arası mesafe değişimleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.017).



Şekil 2.5. ALC 'daki 2. ve 7. günlerde değişim grafiği.

6.4. Maksimum ağız açıklığı ölçümlerinin gruplar arası değerlendirilmesi

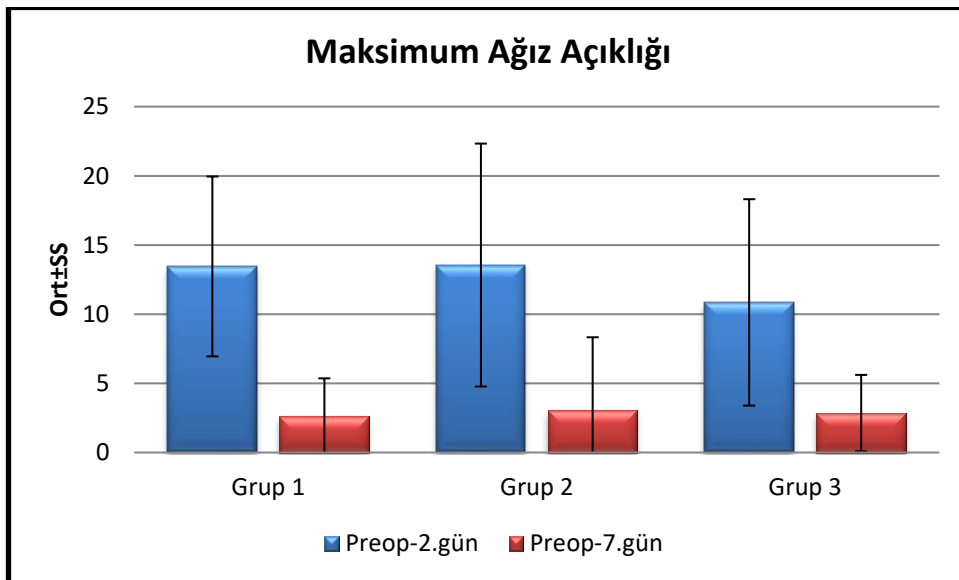
Gruplar arasında preoperatif döneme göre 2.gün maksimum ağız açıklıklarında görülen düşüş miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında preoperatif döneme göre 7.gün maksimum ağız açıklıklarında görülen düşüş miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4: Gruplar arası maksimum ağız açıklığı ölçümlerinin preoperatif döneme göre 2.gün ve 7.gün farklarının değerlendirilmesi.

Fark	Grup 1 (L-TZF)	Grup 2 (L-TZF + HA)	Grup 3 (kontrol)	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Maksimum Ağız Açıklığı	Preop-2.gün 13,45±6,50 (14)	13,55±8,78 (11,5)	10,85±7,46 (9,5)	0,366
	Preop-7.gün 2,60±2,76 (2)	3,05±5,28 (2,5)	2,85±2,76 (3)	0,860

Kruskal Wallis Test



Şekil 2.6. Maksimum ağız açıklığındaki 2. ve 7. günlerde değişim grafiği.

6.5. Çekim boşluğunun iyileşme skorlarının grup içi ve gruplar arası değerlendirilmesi

Gruplar arasında 7.gün çekim boşluğunun iyileşme skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.05$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığının tespiti için Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U test yapılmış ve ikili karşılaştırmalardaki anlamlılık düzeyi $p<0.017$ ($p:0.05/3=0.017$) olarak kabul edilmiştir. Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda Grup 3'ün iyileşme skoru, Grup 1 ($p:0.001$) ve Grup 2'den ($p:0.001$) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.017$). Grup 1 ve Grup 2 arasında preoperatif dönem iyileşme skorları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.017$).

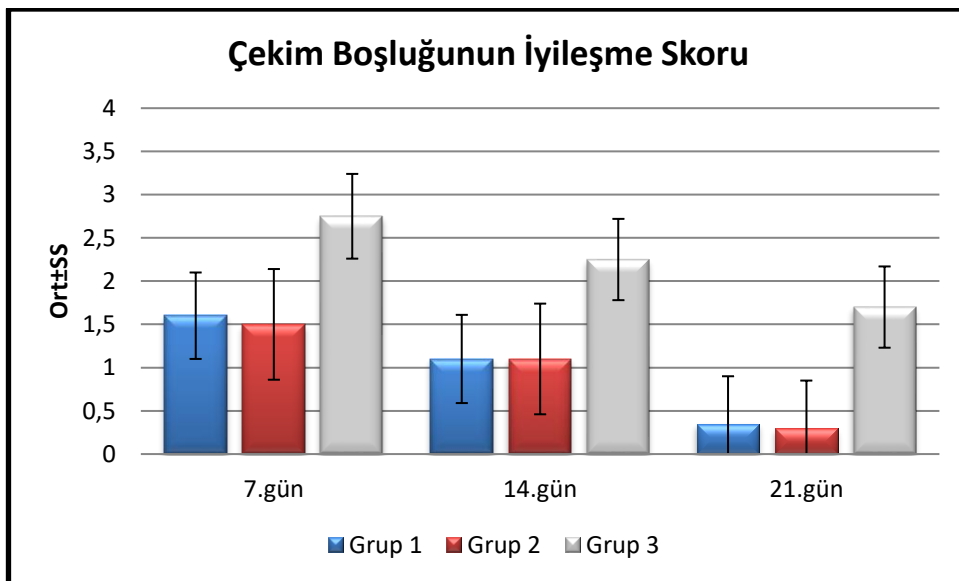
Tablo 5: Çekim boşluğunun iyileşme skorlarının grup içi ve gruplar arası değerlendirilmesi.

Çekim boşluğunun iyileşme skoru	Grup 1 (L-TZF)	Grup 2 (L-TZF + HA)	Grup 3 (kontrol)	¹ p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
7.gün	1,6±0,5 (2)	1,5±0,51 (1,5)	2,75±0,55 (3)	0,001*
14.gün	1,1±0,64 (1)	1,1±0,64 (1)	2,25±0,55 (2)	0,001*
21.gün	0,35±0,49 (0)	0,3±0,47 (0)	1,7±0,47 (2)	0,001*
² p	0,001*	0,001*	0,001*	

¹ Kruskal Wallis Test

² Friedman Test

* $p<0.05$



Şekil 2.7. Çekim boşluğu iyileşme skorları grafiği.

Gruplar arasında postoperatif 14.gün çekim boşluğunun iyileşme skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.001; p<0.05). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda Grup 3'ün iyileşme skoru, Grup 1 (p:0.001) ve Grup 2'den (p:0.001) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.017). Grup 1 ve Grup 2 arasında 2.gün iyileşme skorları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.017).

Gruplar arasında postoperatif 21.gün çekim boşluğunun iyileşme skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.001; p<0.05). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda Grup 3'ün iyileşme skoru, Grup 1 (p:0.001) ve Grup 2'den (p:0.001) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.017). Grup 1 ve Grup 2 arasında 7.gün iyileşme skorları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.017).

Grup 1'de; 7.gün, 14.gün ve 21.gün iyileşme skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.001; p<0.05). Anlamlılığın hangi dönemden kaynaklandığının tespiti için Bonferroni Düzeltmeli Wilcoxon İşaret testi yapılmış ve ikili karşılaştırmalardaki anlamlılık düzeyi p<0.017 (p:0.05/3=0.017) olarak kabul edilmiştir. Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda 7.güne göre 14.gün (p:0.002) ve 21.gün (p:0.001) skorlarında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.017). 14.gün skorlarına göre 21.gün skorlarında görülen düşüş de istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.001; p<0.017).

Grup 2'de; 7.gün, 14.gün ve 21.gün iyileşme skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.001; p<0.05). Anlamlılığın hangi dönemden kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda 7.güne göre 14.gün (p:0.005) ve 21.gün (p:0.001) skorlarında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.017). 14.gün skorlarına göre 21.gün skorlarında görülen düşüş de istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.001; p<0.017).

Grup 3'te; 7.gün, 14.gün ve 21.gün iyileşme skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.001; p<0.05). Anlamlılığın hangi dönemden kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda 7.güne göre 14.gün (p:0.002) ve 21.gün (p:0.001) skorlarında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.017). 14.gün skorlarına göre 21.gün skorlarında görülen düşüş de istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.002; p<0.017).

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Gömülü M3 dişlerinin cerrahi çekimleri, oral ve maksillofasiyal cerrahide en sık uygulanan dentoalveoler girişimlerdendir. Gömülü M3 çekimi, hem sert hemde yumuşak doku kompleksine; kan ve lenf damarları içeren gevşek bağ dokusu ile birlikte kemik dokusunda fonksiyonel ve yapısal değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler klinik olarak ağrı, şişlik ve trismus gibi semptomlar verir. Bu semptomlar hastanın postoperatif dönemdeki hayat standartlarını oldukça etkileyen faktörlerdir.

Son yıllarda, oral cerrahi girişimlerde hastaların hayat standartlarının, rahatsızlıklarından ve buna yönelik yapılan girişimlerden nasıl etkilendiğini değerlendirmeye yönelik yapılan anket çalışmalarında, hastalar tarafından yapılan değerlendirmeler ile cerrahlar tarafından yapılan değerlendirmelerin birbirinden farklı olduğu gösterilmiştir (Ogden, Bissias et al. 1998, Kanatas and Rogers 2010).

Yüz yirmi hasta ve yüz yirmi bir oral cerrah arasında yapılan bir anket çalışmasında üçüncü molar diş çekimi sonrası en sık karşılaşılan problemler hekimlere ve hastalara göre çift kör olarak karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda hekimlere göre cerrahi girişimden sonra hastaların hayat standartlarını en fazla etkileyen durum ağrı olarak belirlenirken, hastalara göre işlemden sonra yemek yemede yaşanan zorluk hayat standartlarını en fazla etkileyen durum olarak belirtilmiştir (Ogden, Bissias et al. 1998).

Gömülü M3 diş çekiminden sonra postoperatif dönemde gözlenen ağrı, ödem ve trismus oluşumunu azaltmak, yara iyileşmesini hızlandırmak, kanama ve enfeksiyon gelişmesi riskini azaltmak için çeşitli uygulamalar tarif edilmiştir. HA ve trombosit konsantrasyonlarının çekim bölgelerine uygulanmasının hem yara iyileşmesini hızlandıracağı hemde postoperatif dönemde gözlenen koplasyonları azaltmakta etkili olabileceği yapılan pek çok çalışmada vurgulanmıştır

HA'nın yapılan çalışmalarda enflamatuar yanıtı hızlandırmasının yanında tıpkı glikokortikoidler gibi enflamasyonu azaltıcı etkisi olduğu bildirilmiştir. HA'nın enflamasyon sırasında negatif geri besleme mekanizmasında görev aldığı

belirtilmiştir. Enflamasyonda üretilen en önemli ve ilk sitokinlerden olan TNF-a ile uyarılmış gen (TSG-6) fibroblast ve enflamatuar hücrelerin uyarılmasında rol almaktadır. TSG-6'nın HA asit bağlayan bir protein olduğu bilinmektedir. Bu mekanizma ile granülasyon dokusunun belli bir yoğunlukta idamesi ve stabilizasyonu sağlanmaktadır. Yapılan çalışmada HA'nın IL-1 sitokini aracılığı ile proenflamatuar etki yaratırken, TSG-6 aracılığı ile enflamasyonun artışını azaltarak granülasyon dokusunun stabilizasyonunu sağladığı bildirilmiştir (Wisniewski and Vilcek 1997).

HA'nın etkisinin moleküler ağırlığına göre değiştiği, düşük moleküler ağırlıklı HA'nın TLR-4 (toll-like receptor-4) veya NF-kB (nuclear factor kappa B) aracılığı ile proenflamatuar etki oluşturduğunu, bunun tersine yüksek moleküler ağırlıklı HA'nın CD44 reseptörleri aracılığı ve NF-kB'nin inhibisyonu ile antiinflamatuvar etki oluşturduğunu vurgulamıştır. Vücudumuzda doğal olarak bulunan HA'nın yüksek moleküler ağırlıklı yapıda olduğu ve yapılan çalışmalarda yüksek moleküler ağırlıklı HA'nın genellikle antiinflamatuvar ve antiangiyojenik etkileri olduğu bildirilmiştir (Campo, Avenoso et al. 2010).

Yüksek moleküler ağırlıklı HA'nın yirmi sekiz periodontal hastalığı olan hastadan alınan dişeti örnekleri ile hücre proliferasyonu ve enflamasyon üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmanın sonucunda yüksek molekül ağırlıklı HA'nın hücre proliferasyonunu ve enflamatuar yanıtı azalttığını bildirmişlerdir (Mesa, Aneiros et al. 2002).

Düşük moleküler ağırlıklı HA deneysel modellerde anjiyogenezi ve endotelial hücreler aracılığı ile kollajen üretimini arttırdığı rapor edilmiştir (Gao, Liu et al. 2010). Düşük moleküler ağırlıklı HA'nın granülasyon dokusunu serbest radikallerin oluşturacağı hasarlardan koruduğu belirtilmiştir (Trabucchi, Pallotta et al. 2002).

HA antioksidan özelliklerini değerlendiren pek çok çalışma ve derlemelerde mevcuttur. Bu çalışmaların ortak sonucu olarak özellikle yüksek moleküler ağırlıklı HA'nın ortamdaki serbest radikalleri uzaklaştırdığı ve antiinflamatuvar etki gösterdiği söylenebilir (Pauloin, Dutot et al. 2009, Ye, Wu et al. 2012) (Mendoza, Prieto et al. 2009) (Hrabarova, Valachova et al. 2012) (Krasinski, Tchorzewski et al. 2009).

Gömülü alt 3. molar cerrahisi sonrası erken postoperatif dönemde HA sprey formunda kullanımının ağrı üzerine etkisi olmasa da şişlik ve trismus azaltmakta faydalı olduğu ve hastaların postoperatif konforu açısından faydalı olduğu rapor edilmiştir (Koray, Ofluoglu et al. 2014).

Postoperatif komplikasyonları azaltmak ve M3 cerrahisinden sonra iyileşmeyi artırmak için çeşitli trombosit konsantreleri uygulanmış ve sonuçlar genellikle bu otojen materyaller için umut verici olmuştur (Sammartino, Tia et al. 2009, Alissa, Esposito et al. 2010, Aloy-Prosper, Garcia-Mira et al. 2010, Zhao, Tsai et al. 2011, Kaul, Godhi et al. 2012, Albanese, Licata et al. 2013, Antonello Gde, Torres do Couto et al. 2013, Farina, Bressan et al. 2013, Hoaglin and Lines 2013, Gülnihal and ATILLA 2014, Kumar, Prasad et al. 2015, Ozgul, Senses et al. 2015, Varghese, Manuel et al. 2017).

L-TZF, TZP ve diğer trombosit konsantrelerine göre belirgin avantajlara sahiptir. Hazırlanma kolaylığı ve kanın biyokimyasal ajanlarla işleme gereksiniminin olmaması sayesinde saf otolog olan bir ürün olması bu avantajların başında gelir (Varghese, Manuel et al. 2017). İstenildiğinde iki metal yüzey arasında düzleştirilerek membran halinde de kullanılabilir (Dohan Ehrenfest, Del Corso et al. 2010)

Otuzbir hasta üzerinde gerçekleştirilen klinik bir çalışmada gömülü üçüncü molar dişlerin cerrahi çekimi sonrası soket içerisine L-TZF uygulanan grupta, kontrol grubuna göre, şişlik, ağrı ve trismus miktarının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az olduğu ve komsu ikinci molar dişin distalinde oluşan periodontal cep miktarının da istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az olduğunu bildirmiştir (Kumar, Prasad et al. 2015). Biz de çalışmamızda Kumar ve ark. çalışmasına paralel olarak yüzde oluşan ödem miktarının L-TZF konulan 1. ve 2. gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğunu gözlemledik. Ancak çalışmamızda ağrı ve trismus parametrelerinde beklediğimizin aksine istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

Bilateral gömülü üçüncü molar dişlerin cerrahi çekimi sonrası 56 hastada gerçekleştirilen klinik çalışmada L-TZF uygulanan tarafta 3 günde yüzde yapılan ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az şişlik geliştiği ancak postoperatif ağrı açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç olmadığını bildirilmiştir (Ozgul,

Senses et al. 2015). Biz de çalışmamızda Özgül ve ark. sonuçlarına paralel sonuçlar elde ettik.

Yarı gömülü M3 çekimi arkasında büyük bir kemik ve yumuşak doku defekti bırakır. Kemik defektinin ağız ortamından korunması umuduyla soket üzerindeki mukozanın primer kapanması için gösterilen çabalar, genellikle dikiş hattının altında mukozaya destek olacak bir doku olmaması sebebiyle yara açılması ve yara kenarlarının soket içerisine invaze olması ile sonuçlanır.

M3 cerrahisi sonrasında cerrahi yaranın primer kapatılması ile soket üzerindeki mukozanın sekonder iyileşmeye bırakılmasının karşılaştırıldığı bir çalışmada; sekonder iyileşmeye bırakılan grupta postoperatif şişlik ve ağrı miktarının daha az olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada M3 cerrahisi sonrası primer kapatılan soketlerin 7. gün yapılan kontrollerinde vakaların 33% de 2. molar dişin distalinde yara açılması gözlenmiştir (Pasqualini, Cocero et al. 2005).

L-TZF'deki fibrin ağı, normal bir kan pıhtısından daha iyi organize haldedir. Daha sıkı bir şekilde düzenlenmiş fibrin ağı parçalanmaya direnç gösterir ve alveolar sokette granülasyon dokusu oluşturmak için bir iskele görevi görür. Bu sayede soket yarası üzerinde epitel hücrelerinin göçü için yapısal destek sağlar.

Çalışmamızda L-TZF fibrin pıhtı halinde direk soket içerisine uygulandı ve soketin ağız ortamından korunması amacıyla flep altına L-TZF membran yerleştirildi. Bu sayede L-TZF hem iyileşmeyi hızlandırıcı bir greft materyali hemde greft materyalini dış ortamdan koruyan bir membran olarak kullanılmış oldu.

L-TZF pıhtıdan salınan serum eksüda içerisinde vitronektin, fibronektin ve büyüme faktörleri gibi proteinler bol miktarda bulunmaktadır. Bu eksüda greft materyallerini hidrate etmek, cerrahi alanı yıkamak ve otolog greftleri bekletmek için kullanılabilir (Dohan, Choukroun et al. 2006). Çalışmamızda L-TZF'nin membran haline getirilmesi esnasında serbest kalan bu zengin sıvı HA süngere emdirilmiştir. Bu sayede HA'nın sitokin bağlama ve taşıyıcı molekül özelliğinden faydalanılmıştır. Ülsere alanlarda iyileşmeyi hızlandırmak amacıyla yapılan çalışmada benzer bir HA formunu büyüme faktörleri için taşıyıcı molekül olarak kullanmıştır (Zavan, Vindigni et al. 2009).

HA'nın Benzil Alkol ile esterifikasyonu ile elde edilen yarı sentetik suda çözünmeyen polimer hali (HYAFF® Fidia İleri Biyololimerleri- F.A.B Abano Terme, İtalya) biyolojik olarak uyumludur, biyolojik olarak tamamen parçalanabilir, hidrolize karşı stabilite gösterir. Bütün karboksil gruplarının tamamen esterlenmesiyle elde edilen HYAFF11® filmler, dokumasız kumaşlar, gazlı bezler, süngerler, tüpler ve mikro küreler şeklinde üretilebilmektedir. Bu HA polimer esaslı iskele, doku mühendisliği alanında kullanılmaktadır (Vindigni, Cortivo et al. 2009).

Açık tendon yaralarını tedavi etmek amacıyla HA matrisini TZP için bir yapı iskelesi olarak kullanmış ve HA'yı yeniden modellemeyi ve iyileşmeyi hızlandıran ideal bir yapı iskelesi olarak tanımlanmıştır. HA ve TZP'nin birlikte uygulanmasının erken rehabilitasyonu ve fonksiyona dönüşü kolaylaştırdığı rapor edilmiştir (Longinotti 2014).

Yüksek konsantrasyondaki HA'nın çok yüksek bakteriyostatik etkileri olduğu, özellikle dişeti lezyonları ve periodontal yaralarda bulunan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ve *Prevotella oris phylococcus aerus* üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir. HA asit uygulamasının cerrahi esnasında bakteriyel kontaminasyonu azaltabileceği, cerrahi sonrası enfeksiyon riskini azaltabileceği ve rejenerasyonu arttırabileceği belirtilmiştir (Pirnazar, Wolinsky et al. 1999). HA içeren gargarayla klorheksidin içeren gargarayı karşılaştıran bir çalışmada, HA içeren gargaranın istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde bazı bakterilerin artışında azalmaya neden olduğunu bildirilmiştir (Rodrigues, Acharya et al. 2010).

Yara iyileşmesi esnasında oluşan enflamatuar yanıt granülasyon dokusu oluşumu için oldukça önemlidir. HA granülasyon dokusu matriksinde bolca bulunan ve yara iyileşmesine katkıda bulunacak birçok fonksiyonu olan ana maddelerden biridir. HA'nın fonksiyonları yara matriksi içine hücre göçünü kolaylaştırmak, hücre proliferasyonu ve granülasyon doku matriksinin organizasyonu olarak sıralanabilir. Enflamasyonun gelişmesi, granülasyon dokusunun oluşması için oldukça önemlidir. HA'nın proenflamatuar rolü sayesinde yara iyileşmesine katkıda bulunduğu ve enflamatuar yanıtı arttırdığı düşünülmektedir. CD44 reseptörleri aracılığı ile arttırılan HA'nın konsantrasyonlarında fibroblastlar tarafından üretilen proenflamatuar

sitokinlerden TNF-a ve IL-8'de artışa neden olduğu rapor edilmiştir (Kobayashi and Terao 1997). Endotel hücrelerinde TNF-a ve bakteriyel lipopolisakkaritlerin HA sentezinde artışa neden olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte CD44 ile bağlanmış HA bulunan ortamlarda sitokin ile aktive edilmiş lenfosit adezyonlarının kolaylaştığı bildirilmiştir (Chen and Abatangelo 1999).

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada HA'nın yara iyileşmesi üzerine etkisi incelenmiştir. HA uygulanan gruplarda plasebo ilaç uygulanan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde yaraların daha hızlı iyileştiği ve serbest radikallerin HA uygulanan deneklerde azaldığı belirtilmiştir (Foschi, Castoldi et al. 1990).

Küretaj ve kök düzleştirme işlemi sonrası subgingival HA gel uygulamasının gingival parametreler üzerine pozitif etkisi olduğu ve histolojik değerlendirmede inflamasyonu azalttığını gösterilmiştir (Gontiya and Galgali 2012).

Klinik ve ratlar üzerinde yapılan histomorfometrik bir çalışmada HA'nın topikal uygulanmasının oral yaraların iyileşmesini anlamlı derecede artırdığı gösterilmiştir. (Hammad, Hammad et al. 2011). HA'nın periodontal doku rejenerasyonu ve yara iyileşmesi açısından oldukça umut verici bir materyal olduğunu bildirilmiştir (Moseley, Leaver et al. 2002).

Çalışmamızda Grup1 (L-TZF) ve Grup2 (L-TZF+HA) hem çekim soketinin iyileşmesi hemde 2. ve 7. gün yüzde oluşan ödem parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede Grup3 (Kontrol) grubuna göre daha iyi sonuçlar gözlenmiştir. L-TZF ve HA kombinasyonu yerleştirilen Grup2 (L-TZF+HA) yalnızca L-TZF yerleştirilen Grup1' e göre; çekim soketinin iyileşmesi ve yüzde oluşan ödem parametrelerinde daha iyi sonuçlar gösterse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Daha büyük hasta gruplarıyla yapılacak bir çalışmada bu farkın daha belirgin gözlenebileceğini düşünmekteyiz.

Sekonder iyileşmenin kendi dezavantajları mevcuttur. Eğer organize olamamış pıhtı soketten uzaklaşır ve soketi korumasız bırakırsa bu durum gecikmiş kanama, yara enfeksiyonları ve AO gibi komplikasyonlara sebep olabilir ve soketin iyileşme sürecini etkiler. Literatürde daha önce yapılmış olan çalışmaların sonuçları hem L-

TZF, hem de HA'nın olası komplikasyonları azaltmak ve yara iyileşmesini hızlandırmakta etkili olabileceği yönündedir.

HA jel ve TZF kombinasyonu ile tedavi edilen 2. derece furkasyon defektinin 6. ayda radyografik ve bölgeye cerrahi olarak ulaşıldığında yapılan değerlendirmesinde, furkasyon defektinde anlamlı bir kemik dolumu olduğunu rapor edilmiştir (Sandhu, Khinda et al. 2015).

Seyreltilmiş HA çözeltilerinin jel veya sprey formunda kullanıldığı daha önceki çalışmaların aksine, yavaş yavaş biodegrede olan ve parçalandıkça sadece biouyumlu HA zincirlerine ayrılan katı formdaki saf HA süngerin koruyucu bir membran görevi gören L-TZF altında kullanımının, HA'in yara iyileşmesinin kritik ilk haftaları boyunca yara bölgesinde efektif miktarda kalmasını sağlayacağını düşünmekteyiz.

Literatürde M3 cerrahisi sonrası yumuşak doku iyileşmesinin değerlendirilmesi amacıyla; yara açılması, gingival parametreler ve komşu dişin distal yüzeyindeki sondalama derinliği gibi parametreler kullanıldığı görülmektedir. Ancak bu parametreler iyileşmenin ilk haftasında kritik öneme sahip olan soket içerisinde oluşacak granülasyon dokusunun özelliklerini değerlendirmekte yetersiz kalmaktadır.

Bu sebeple bu çalışmada M3 cerrahisi sonrasında soket iyileşmesinin takibi için Cervelli'nin (Cervelli, De Angelis et al. 2010) cilt yaralarında iyileşme takibi için kullandığı skala ile Landry'nin (Varghese, Manuel et al. 2017) periodontal cerrahi sonrası iyileşme skalasının bir kombinasyonu olan yeni bir skala kullanılmıştır. Bu skala yara kenarlarındaki açılmanın yanında defektin derinliğini de değerlendirmektedir. Yara kenarıyla soketi dolduran granülasyon dokusu arasındaki derinlik yara iyileşmesi için önemli bir parametredir ve AO ve yara enfeksiyonu gibi komplikasyon riskini değerlendirmek açısından önem arz etmektedir.

AO' nun klinik bulguları iyi bilinmektedir. En sık gözlenen bulgu çekimi takiben 2 veya 3 günde hastanın şiddetli ağrı ve kötü koku şikayetleriyle başvurmasıdır. Çekim soketinin koruyucu pıhtıyla dolmak yerine pıhtının dağılması sonucu boş kalması ve alveol kemiğinin dış ortama ekspozite olmasıyla karakterize bir durumdur (Fridrich and Olson 1990).

AO'nun rapor edilen sıklığı 0.5% ila 68.4% arasında değişmektedir, çoğu çalışma 15%'den az gözleendiği rapor edilmektedir. Cerrahi alan enfeksiyonlarının sıklığı da geniş bir aralıkta (1.2-27%) rapor edilmektedir, çoğu çalışma 5%'in altında bir insidansa işaret etmektedir. Reiland ve ark. yaptıkları çalışmada postoperatif 5 gün oral antibiyotik tedavisi alan, yaşları 14 ile 30 arasında olan 1.020 hasta arasından 6.4% 'ünde işlemde ortalama 5.7 gün sonra AO, 2.6%'sında ameliyattan ortalama 23.2 gün sonra cerrahi alan enfeksiyonu geliştiğini bildirmişlerdir (Reiland, Ettinger et al. 2017).

AO insidansı üzerine yapılan bir klinik çalışmada 952 cerrahi M3 çekim bölgesi incelenmiş, yaşlı hastalarda daha genç hastalara göre AO insidansının daha yüksek olduğu (yaş<20 11%, 20-30 yaş 20.9%, yaş> 30 30%) bildirmiştir. Ayrıca oral kontraseptif kullanan kadınlar için (21.5%) kullanmayan kadınlar (11.4%) ile karşılaştırıldığında daha yüksek AO oranı bildirmişlerdir (Fridrich and Olson 1990).

Çalışmamızda elde edilen düşük AO ve enfeksiyon oranları günde iki kez 1 gr amoksisilin + klavulanik asit ve günde 3 kez klorheksidin gargara ile sıkı postoperatif ilaç rejimiyle açıklanabilir. Sonuçlar, aynı zamanda, oral kontraseptifler dahil olmak üzere herhangi bir ilacı kullanmayan ve oral hijyeni yüksek olan, sigara içmeyen, genç (ortalama 22 yaş) ve sağlıklı (ASA 1) yetişkinleri içeren çalışmaya dahil etme kriterleri ile de ilişkili olabilir.

Kalp cerrahisi geçmişi ve ortalama uluslararası normalize oran (INR) değeri 3.16 ± 0.39 olan hastalarında, antikoagülan tedavinin modifikasyonu olmaksızın, hemorajik komplikasyonların önlenmesi için diş çekildikten sonra güvenli dolgu ve hemostatik materyal olarak L-TZF kullanımını değerlendirilen çalışmada; L-TZF yerleştirilen 168 çekim soketinden sadece 2'sinde hemorajik komplikasyonla rapor etmişlerdir, bu kanamalar ameliyattan birkaç saat sonra kompresyon ve hemostatik topikal ajanlar ile tedavi edilmiştir. Ayrıca çalışmanın bir yan sonucu olarak yumuşak doku iyileşmesinin oldukça hızlı olduğunu ve ameliyattan bir hafta sonra sütürler alındığı esnada bütün vakalarda yara kapanmasının tamamlandığını bildirmişlerdir (Sammartino, Dohan Ehrenfest et al. 2011).

Çalışmamızda Sammartino ve ark. tarafından tarif edildiği gibi ameliyat sonrası kanamayı değerlendirmek için hastaları cerrahi çekimden sonra 1 saat boyunca

kliniğimizde gözlem altında tutuldu. Steril bir gazlı bez dikişlerden hemen sonra çekim yarası üzerine yerleştirildi ve hastalardan sıkıca ısırılmaları istendi. Ameliyat bitiminden 30 dakika sonra kanama açısından ilk değerlendirme yapıldı ve ikinci bir gazlı bez 30 dakika daha ısırtıldı, ardından için ikinci bir değerlendirme yapıldı. Uzun ve sıkı kompresyonun çalışmamızda niçin herhangi bir hemorajik komplikasyon görülmediğini açıklayabileceğine inanmaktayız (Sammartino, Dohan Ehrenfest et al. 2011).

Literatürdeki geçmiş çalışmaların sonuçlarına göre L-TZF+HA'nın birlikte kullanılmasının postoperatif dönemde ağrı miktarını azaltacağını düşünmekteydik ancak çalışmamızda istatistiksel olarak ağrı değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir. L-TZF+HA kombinasyonunun olası pozitif etkisinin ağrı kesici ilaç kullanımını tarafından gizlendiğini düşünmekteyiz. Her ne kadar postoperatif ağrının değerlendirildiği ideal bir çalışmada postoperatif ağrı kesici kullanımının elimine edilmesi gerekse de, etik açıdan çalışmamızda gömülü 3. molar cerrahisi sonrası hastalara naproksen sodium reçete edilmistir. Koray ve arkadaşları gömülü alt 3. molar dişlerde yaptıkları benzer bir çalışmada naproksen sodium kullanımının trismus ve yüzde oluşan ödem parametrelerine müdahale etmediğini belirtmişlerdir (Koray, Ofluoglu et al. 2014).

Bu çalışmanın yarı gömülü 3.molar diş çekiminden sonra L-TZF ve HA'in birlikte uygulamasının ağrı, ödem, trismus ve yara iyileşmesi üzerine etkilerinin değerlendirildiği ilk çalışma olduğu kanısındayız. Bu bilgiler ışığında sonuç olarak;

- L-TZF ve HA'in birlikte uygulamasının yarı gömülü 3.molar diş çekiminden sonra kullanılan ağrı kesici miktarını azaltmakta etkili olduğunu,
- L-TZF'nin tek basına ve HA ile birlikte uygulamasının 3.molar diş çekiminden sonra oluşan ödemi azaltmakta anlamlı etki gösterdiğini,
- L-TZF'nin tek basına ve HA ile birlikte uygulamasının 3.molar diş çekiminden sonra soket üzerindeki sonra yumuşak iyileşmesini olumlu yönde etkilediğini,
- L-TZF'nin tek basına ve HA ile birlikte uygulamasının 3.molar diş çekiminden sonra görülen enfeksiyon ve AO sıklığını azaltmakta etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

- Konu ile ilgili daha net sonuçların ortaya konulması konuyu farklı yönlerden ele alan, daha geniş bir hasta popülasyonunda histolojik incelemeleri de içeren çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.



8. KAYNAKLAR

Adeyemo, W. L. (2006). "Do pathologies associated with impacted lower third molars justify prophylactic removal? A critical review of the literature." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **102**(4): 448-452.

Aggarwal, B. B. (2003). "Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword." Nature reviews immunology **3**(9): 745.

Aghaloo, T. L., P. K. Moy and E. G. Freymiller (2004). "Evaluation of platelet-rich plasma in combination with anorganic bovine bone in the rabbit cranium: a pilot study." International Journal of Oral & Maxillofacial Implants **19**(1).

Albanese, A., M. E. Licata, B. Polizzi and G. Campisi (2013). "Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration." Immun Ageing **10**(1): 23.

Alissa, R., M. Esposito, K. Horner and R. Oliver (2010). "The influence of platelet-rich plasma on the healing of extraction sockets: an explorative randomised clinical trial." Eur J Oral Implantol **3**(2): 121-134.

Aloy-Prosper, A., B. Garcia-Mira, C. Larrazabal-Moron and M. Penarrocha-Diago (2010). "Distal probing depth and attachment level of lower second molars following surgical extraction of lower third molars: a literature review." Med Oral Patol Oral Cir Bucal **15**(5): e755-759.

Anitua, E., I. Andia, M. Sanchez, J. Azofra, M. del Mar Zaldueño, M. de la Fuente, P. Nurden and A. T. Nurden (2005). "Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture." J Orthop Res **23**(2): 281-286.

Antonello Gde, M., R. Torres do Couto, C. C. Giongo, M. B. Correa, O. L. Chagas Junior and C. H. Lemes (2013). "Evaluation of the effects of the use of platelet-rich plasma (PRP) on alveolar bone repair following extraction of impacted third molars: prospective study." J Craniomaxillofac Surg **41**(4): e70-75.

Averbeck, M., C. A. Gebhardt, S. Voigt, S. Beilharz, U. Anderegg, C. C. Termeer, J. P. Sleeman and J. C. Simon (2007). "Differential regulation of hyaluronan metabolism in the epidermal and dermal compartments of human skin by UVB irradiation." J Invest Dermatol **127**(3): 687-697.

Bakımı, B. Y. Y. (2007). "Yaraya genel yaklaşım." Hastane İnfeksiyonları Dergisi **11**: 13-18.

Beasley, K. L., M. A. Weiss and R. A. Weiss (2009). "Hyaluronic acid fillers: a comprehensive review." Facial Plast Surg **25**(2): 86-94.

Berge, T. I. (1997). "Inability to work after surgical removal of mandibular third molars." Acta Odontologica Scandinavica **55**(1): 64-69.

Bienstock, D. A., T. B. Dodson, D. H. Perrott and S. K. Chuang (2011). "Prognostic factors affecting the duration of disability after third molar removal." J Oral Maxillofac Surg **69**(5): 1272-1277.

Blakey, G. H., S. Gelesko, R. D. Marciani, R. H. Haug, S. Offenbacher, C. Phillips and R. P. White, Jr. (2010). "Third molars and periodontal pathology in American adolescents and young adults: a prevalence study." J Oral Maxillofac Surg **68**(2): 325-329.

Blondeau, F. and N. G. Daniel (2007). "Extraction of impacted mandibular third molars: postoperative complications and their risk factors." Journal of the Canadian Dental Association **73**(4).

Bradshaw, S., J. Faulk, G. H. Blakey, C. Phillips, J. A. Phero and R. P. White, Jr. (2012). "Quality of life outcomes after third molar removal in subjects with minor symptoms of pericoronitis." J Oral Maxillofac Surg **70**(11): 2494-2500.

Broughton, G. n., J. E. Janis and C. E. Attinger (2006). "Wound healing: an overview." Plast Reconstr Surg **117**(7 Suppl).

Brown, J. A. (2004). "The role of hyaluronic acid in wound healing's proliferative phase." J Wound Care **13**(2): 48-51.

Brown, L. F., N. Lanir, J. McDonagh, K. Tognazzi, A. M. Dvorak and H. F. Dvorak (1993). "Fibroblast migration in fibrin gel matrices." The American journal of pathology **142**(1): 273.

Brunnicardi, F. C. and S. I. Schwartz (2005). Schwartz's principles of surgery. New York, McGraw-Hill, Health Pub. Division.

Bui, C. H., E. B. Seldin and T. B. Dodson (2003). "Types, frequencies, and risk factors for complications after third molar extraction." J Oral Maxillofac Surg **61**(12): 1379-1389.

Burdick, J. A. and G. D. Prestwich (2011). "Hyaluronic acid hydrogels for biomedical applications." Adv Mater **23**(12): H41-56.

Campo, G. M., A. Avenoso, S. Campo, A. D'Ascola, G. Nastasi and A. Calatroni (2010). "Molecular size hyaluronan differently modulates toll-like receptor-4 in LPS-induced inflammation in mouse chondrocytes." Biochimie **92**(2): 204-215.

Carvalho, R. W. and B. C. do Egito Vasconcelos (2011). "Assessment of factors associated with surgical difficulty during removal of impacted lower third molars." J Oral Maxillofac Surg **69**(11): 2714-2721.

Cervelli, V., B. De Angelis, L. Lucarini, D. Spallone, A. Balzani, L. Palla, P. Gentile and P. Cerulli (2010). "Tissue regeneration in loss of substance on the lower

limbs through use of platelet-rich plasma, stem cells from adipose tissue, and hyaluronic acid." Adv Skin Wound Care **23**(6): 262-272.

Cervelli, V., L. Lucarini, D. Spallone, L. Brinci and B. de Angelis (2010). "Use of platelet rich plasma and hyaluronic acid on exposed tendons of the foot and ankle." J Wound Care **19**(5): 186, 188-190.

Chen, W. Y. and G. Abatangelo (1999). "Functions of hyaluronan in wound repair." Wound Repair Regen **7**(2): 79-89.

Choukroun, J., A. Diss, A. Simonpieri, M.-O. Girard, C. Schoeffler, S. L. Dohan, A. J. Dohan, J. Mouhyi and D. M. Dohan (2006). "Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing." Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontics **101**(3): e56-e60.

Chuang, S. K., D. H. Perrott, S. M. Susarla and T. B. Dodson (2007). "Age as a risk factor for third molar surgery complications." J Oral Maxillofac Surg **65**(9): 1685-1692.

Clark, R. A. (2001). "Fibrin and wound healing." Annals of the New York Academy of Sciences **936**(1): 355-367.

de Marco Antonello, G., R. T. do Couto, C. C. Giongo, M. B. Corrêa, O. L. C. Júnior and C. H. J. Lemes (2013). "Evaluation of the effects of the use of platelet-rich plasma (PRP) on alveolar bone repair following extraction of impacted third molars: Prospective study." Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery **41**(4): e70-e75.

Dicus, C., G. H. Blakey, J. Faulk-Eggleston, E. Hoverstad, S. Offenbacher, C. Phillips and R. P. White, Jr. (2010). "Second molar periodontal inflammatory disease after third molar removal in young adults." J Oral Maxillofac Surg **68**(12): 3000-3006.

Diegelmann, R. F. and M. C. Evans (2004). "Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing." Front Biosci **9**(1): 283-289.

Dinarello, C. A. (2004). "Therapeutic strategies to reduce IL-1 activity in treating local and systemic inflammation." Current opinion in pharmacology **4**(4): 378-385.

Dodson, T. B. (2012). "How many patients have third molars and how many have one or more asymptomatic, disease-free third molars?" J Oral Maxillofac Surg **70**(9 Suppl 1): S4-7.

Dohan, D. M., J. Choukroun, A. Diss, S. L. Dohan, A. J. Dohan, J. Mouhyi and B. Gogly (2006). "Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **101**(3): e37-44.

Dohan, D. M., J. Choukroun, A. Diss, S. L. Dohan, A. J. Dohan, J. Mouhyi and B. Gogly (2006). "Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate.

Part II: platelet-related biologic features." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **101**(3): e45-50.

Dohan, D. M., J. Choukroun, A. Diss, S. L. Dohan, A. J. Dohan, J. Mouhyi and B. Gogly (2006). "Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates?" Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **101**(3): e51-55.

Dohan Ehrenfest, D. M., M. Del Corso, A. Diss, J. Mouhyi and J. B. Charrier (2010). "Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane." J Periodontol **81**(4): 546-555.

Ehrenfest, D. M. D., L. Rasmusson and T. Albrektsson (2009). "Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF)." Trends in biotechnology **27**(3): 158-167.

Ehrlich, H. P. and T. M. Krummel (1996). "Regulation of wound healing from a connective tissue perspective." Wound repair and regeneration **4**(2): 203-210.

Eming, S. A., T. Krieg and J. M. Davidson (2007). "Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms." Journal of Investigative Dermatology **127**(3): 514-525.

Farina, R., E. Bressan, A. Taut, A. Cucchi and L. Trombelli (2013). "Plasma rich in growth factors in human extraction sockets: a radiographic and histomorphometric study on early bone deposition." Clin Oral Implants Res **24**(12): 1360-1368.

Foschi, D., L. Castoldi, E. Radaelli, P. Abelli, G. Calderini, A. Rastrelli, C. Mariscotti, M. Marazzi and E. Trabucchi (1990). "Hyaluronic acid prevents oxygen free-radical damage to granulation tissue: a study in rats." Int J Tissue React **12**(6): 333-339.

Fridrich, K. L. and R. A. Olson (1990). "Alveolar osteitis following surgical removal of mandibular third molars." Anesth Prog **37**(1): 32-41.

Frischenschlager, O. and I. Pucher (2002). "Psychological management of pain." Disability and rehabilitation **24**(8): 416-422.

Gabbiani, G. (2003). "The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases." The Journal of pathology **200**(4): 500-503.

Gall, Y. (2010). "[Hyaluronic acid: structure, metabolism and implication in cicatrization]." Ann Dermatol Venereol **137 Suppl 1**: S30-39.

Gao, F., Y. Liu, Y. He, C. Yang, Y. Wang, X. Shi and G. Wei (2010). "Hyaluronan oligosaccharides promote excisional wound healing through enhanced angiogenesis." Matrix Biol **29**(2): 107-116.

Garaas, R. N., E. L. Fisher, G. H. Wilson, C. Phillips, D. A. Shugars, G. H. Blakey, R. D. Marciani and R. P. White, Jr. (2012). "Prevalence of third molars with caries

experience or periodontal pathology in young adults." J Oral Maxillofac Surg **70**(3): 507-513.

Gaultier, F., G. Navarro, J. Donsimoni and D. Dohan (2004). "Platelet concentrates. Part 3: clinical applications." Implantodontie **13**(1): 3-11.

Gelesko, S., G. H. Blakey, M. Partrick, D. L. Hill, Jr., R. P. White, Jr., S. Offenbacher, C. Phillips and R. H. Haug (2009). "Comparison of periodontal inflammatory disease in young adults with and without pericoronitis involving mandibular third molars." J Oral Maxillofac Surg **67**(1): 134-139.

George Broughton, I., J. E. Janis and C. E. Attinger (2006). "Wound healing: an overview." Plastic and reconstructive surgery **117**(7S): 1e-S-32e-S.

Gocmen, G., O. Atali, S. Aktop, A. Sipahi and O. Gonul (2016). "Hyaluronic Acid Versus Ultrasonic Resorbable Pin Fixation for Space Maintenance in Non-Grafted Sinus Lifting." J Oral Maxillofac Surg **74**(3): 497-504.

Gocmen, G., O. Gonul, N. S. Oktay, A. Yarat and K. Goker (2015). "The antioxidant and anti-inflammatory efficiency of hyaluronic acid after third molar extraction." J Craniomaxillofac Surg **43**(7): 1033-1037.

Gontiya, G. and S. R. Galgali (2012). "Effect of hyaluronan on periodontitis: A clinical and histological study." J Indian Soc Periodontol **16**(2): 184-192.

Göktay, O., T. Satilmis, H. Garip, O. Gonul and K. Goker (2011). "A comparison of the effects of midazolam/fentanyl and midazolam/tramadol for conscious intravenous sedation during third molar extraction." J Oral Maxillofac Surg **69**(6): 1594-1599.

Gönül, O., T. Satılmış, F. Bayram, G. Göçmen, A. Sipahi and K. Göker (2015). "Effect of submucosal application of tramadol on postoperative pain after third molar surgery." Head & face medicine **11**(1): 35.

Grinnell, F. (1994). "Fibroblasts, myofibroblasts, and wound contraction." The Journal of cell biology **124**(4): 401-404.

Gülnehal, E. and G. ATILLA (2014). "Leukocyte and Platelet Rich Fibrin: Characteristics and Clinical Applications in Dentistry." Istanbul Üniversitesi Dis Hekimliği Fakültesi Dergisi **48**(2): 73.

Hakkinen, L., V. J. Uitto and H. Larjava (2000). "Cell biology of gingival wound healing." Periodontol 2000 **24**: 127-152.

Hammad, H. M., M. M. Hammad, I. N. Abdelhadi and M. S. Khalifeh (2011). "Effects of topically applied agents on intra-oral wound healing in a rat model: a clinical and histomorphometric study." Int J Dent Hyg **9**(1): 9-16.

Harry, L. E. and E. M. Paleolog (2003). "From the cradle to the clinic: VEGF in developmental, physiological, and pathological angiogenesis." Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews **69**(4): 363-374.

Haug, R. H., J. Abdul-Majid, G. H. Blakey and R. P. White (2009). "Evidenced-based decision making: the third molar." Dent Clin North Am **53**(1): 77-96, ix.

He, L., Y. Lin, X. Hu, Y. Zhang and H. Wu (2009). "A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro." Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics **108**(5): 707-713.

Hoaglin, D. R. and G. K. Lines (2013). "Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin." International journal of dentistry **2013**.

Hoaglin, D. R. and G. K. Lines (2013). "Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin." Int J Dent **2013**: 875380.

Hrabarova, E., K. Valachova, I. Juranek and L. Soltés (2012). "Free-radical degradation of high-molar-mass hyaluronan induced by ascorbate plus cupric ions: evaluation of antioxidative effect of cysteine-derived compounds." Chem Biodivers **9**(2): 309-317.

Intini, G. (2009). "The use of platelet-rich plasma in bone reconstruction therapy." Biomaterials **30**(28): 4956-4966.

Iocono, J. A., T. M. Krummel, K. A. Keefer, G. M. Allison and H. Paul (1998). "Repeated additions of hyaluronan alters granulation tissue deposition in sponge implants in mice." Wound Repair Regen **6**(5): 442-448.

Kanatas, A. N. and S. N. Rogers (2010). "A systematic review of patient self-completed questionnaires suitable for oral and maxillofacial surgery." Br J Oral Maxillofac Surg **48**(8): 579-590.

Karukonda, S. R., T. C. Flynn, E. E. Boh, E. I. McBurney, G. G. Russo and L. E. Millikan (2000). "The effects of drugs on wound healing: part 1." International journal of dermatology **39**(4): 250-257.

Kaul, R. P., S. S. Godhi and A. Singh (2012). "Autologous platelet rich plasma after third molar surgery: a comparative study." J Maxillofac Oral Surg **11**(2): 200-205.

Keegan, A. D. and J. Zamoran (1998). "Regulation of gene expression, growth, and cell survival by IL-4: contribution of multiple signaling pathways." Cell research **8**(1): 1.

Kobayashi, H. and T. Terao (1997). "Hyaluronic acid-specific regulation of cytokines by human uterine fibroblasts." Am J Physiol **273**(4 Pt 1): C1151-1159.

Kondo, T. and Y. Ishida (2010). "Molecular pathology of wound healing." Forensic science international **203**(1-3): 93-98.

Koray, M., D. Ofluoglu, E. A. Onal, M. Ozgul, H. Ersev, M. Yaltirik and H. Tanyeri (2014). "Efficacy of hyaluronic acid spray on swelling, pain, and trismus after surgical extraction of impacted mandibular third molars." Int J Oral Maxillofac Surg **43**(11): 1399-1403.

Krasinski, R., H. Tchorzewski and P. Lewkowicz (2009). "Antioxidant effect of hyaluronan on polymorphonuclear leukocyte-derived reactive oxygen species is dependent on its molecular weight and concentration and mainly involves the extracellular space." Postepy Hig Med Dosw (Online) **63**: 205-212.

Kumar, N., K. Prasad, L. Ramanujam, R. K. J. Dexith and A. Chauhan (2015). "Evaluation of treatment outcome after impacted mandibular third molar surgery with the use of autologous platelet-rich fibrin: a randomized controlled clinical study." J Oral Maxillofac Surg **73**(6): 1042-1049.

Kumar, V., R. Cotran and S. Robbinson (2000). "Temel Patoloji,(Çev. Edt: Çevikbaş U)." Nobel Tıp Kitabevi.

Kurt, N. (2003). Akut ve kronik yara bakimi. Istanbul, Nobel Tıp Kitabevleri.

Kwan Tat, S., M. Padrines, S. Theoleyre, D. Heymann and Y. Fortun (2004). "IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology." Cytokine and Growth Factor Reviews **15**(1): 49-60.

Lanir, N., P. Ciano, L. Van de Water, J. McDonagh, A. Dvorak and H. Dvorak (1988). "Macrophage migration in fibrin gel matrices. II. Effects of clotting factor XIII, fibronectin, and glycosaminoglycan content on cell migration." The Journal of Immunology **140**(7): 2340-2349.

Lawrence, W. T. and R. F. Diegelmann (1994). "Growth factors in wound healing." Clinics in dermatology **12**(1): 157-169.

Leung, Y. Y. and L. K. Cheung (2012). "Coronectomy of the lower third molar is safe within the first 3 years." J Oral Maxillofac Surg **70**(7): 1515-1522.

Liu, L., Y. Liu, J. Li, G. Du and J. Chen (2011). "Microbial production of hyaluronic acid: current state, challenges, and perspectives." Microb Cell Fact **10**: 99.

Liu, Y., Y. Zhou, H. Feng, G.-e. Ma and Y. Ni (2008). "Injectable tissue-engineered bone composed of human adipose-derived stromal cells and platelet-rich plasma." Biomaterials **29**(23): 3338-3345.

Loike, J. D., B. Sodeik, L. Cao, S. Leucona, J. I. Weitz, P. A. Detmers, S. D. Wright and S. C. Silverstein (1991). "CD11c/CD18 on neutrophils recognizes a domain at the N terminus of the A alpha chain of fibrinogen." Proceedings of the National Academy of Sciences **88**(3): 1044-1048.

Longinotti, C. (2014). "The use of hyaluronic acid based dressings to treat burns: A review." Burns Trauma **2**(4): 162-168.

Lundquist, R., M. H. Dziegiel and M. S. Ågren (2008). "Bioactivity and stability of endogenous fibrogenic factors in platelet-rich fibrin." Wound repair and regeneration **16**(3): 356-363.

MacKay, D. J. and A. L. Miller (2003). "Nutritional support for wound healing." Alternative medicine review **8**(4): 359-378.

Mackenzie, F. and C. Ruhrberg (2012). "Diverse roles for VEGF-A in the nervous system." Development **139**(8): 1371-1380.

Mannaioni, P., M. Di Bello and E. Masini (1997). "Platelets and inflammation: role of platelet-derived growth factor, adhesion molecules and histamine." Inflammation Research **46**(1): 4-18.

Marciani, R. D. (2012). "Is there pathology associated with asymptomatic third molars?" J Oral Maxillofac Surg **70**(9 Suppl 1): S15-19.

Margelin, D., C. Medaisko, D. Lombard, J. Picard and A. Fourtanier (1996). "Hyaluronic acid and dermatan sulfate are selectively stimulated by retinoic acid in irradiated and nonirradiated hairless mouse skin." J Invest Dermatol **106**(3): 505-509.

Martin, P. and S. J. Leibovich (2005). "Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly." Trends Cell Biol **15**(11): 599-607.

Marx, R. E. (2001). "Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP?" Implant dentistry **10**(4): 225-228.

Marx, R. E. (2004). "Platelet-rich plasma: evidence to support its use." Journal of oral and maxillofacial surgery **62**(4): 489-496.

Marx, R. E., E. R. Carlson, R. M. Eichstaedt, S. R. Schimmele, J. E. Strauss and K. R. Georgeff (1998). "Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts." Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology **85**(6): 638-646.

McNutt, M., M. Partrick, D. A. Shugars, C. Phillips and R. P. White, Jr. (2008). "Impact of symptomatic pericoronitis on health-related quality of life." J Oral Maxillofac Surg **66**(12): 2482-2487.

Mendoza, G., J. G. Prieto, R. Real, M. Perez, G. Merino and A. I. Alvarez (2009). "Antioxidant profile of hyaluronan: physico-chemical features and its role in pathologies." Mini Rev Med Chem **9**(13): 1479-1488.

Mesa, F. L., J. Aneiros, A. Cabrera, M. Bravo, T. Caballero, F. Revelles, R. G. del Moral and F. O'Valle (2002). "Antiproliferative effect of topic hyaluronic acid gel. Study in gingival biopsies of patients with periodontal disease." Histol Histopathol **17**(3): 747-753.

Meyer K., P. J. W. (1934). "The polysaccharide of the vitreous humor." Journal of Biology and Chemistry.

Miloro, M., G. Ghali, P. Larsen and P. Waite (2004). Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery, PMPH-USA.

Moseley, R., M. Leaver, M. Walker, R. J. Waddington, D. Parsons, W. Y. J. Chen and G. Embery (2002). "Comparison of the antioxidant properties of HYAFF®-11p75, AQUACEL® and hyaluronan towards reactive oxygen species in vitro." Biomaterials **23**(10): 2255-2264.

Murashita, T., Y. Nakayama, T. Hirano and S. Ohashi (1996). "Acceleration of granulation tissue ingrowth by hyaluronic acid in artificial skin." Br J Plast Surg **49**(1): 58-63.

Nehls, V. and R. Herrmann (1996). "The configuration of fibrin clots determines capillary morphogenesis and endothelial cell migration." Microvascular research **51**(3): 347-364.

Nishimoto, N. and T. Kishimoto (2004). "Inhibition of IL-6 for the treatment of inflammatory diseases." Current opinion in pharmacology **4**(4): 386-391.

Norholt, S. E. (1998). "Treatment of acute pain following removal of mandibular third molars. Use of the dental pain model in pharmacological research and development of a comparable animal model." Int J Oral Maxillofac Surg **27 Suppl 1**: 1-41.

Nusgens, B. V. (2010). "[Hyaluronic acid and extracellular matrix: a primitive molecule?]." Ann Dermatol Venereol **137 Suppl 1**: S3-8.

Ogden, G. R., E. Bissias, D. A. Ruta and S. Ogston (1998). "Quality of life following third molar removal: a patient versus professional perspective." Br Dent J **185**(8): 407-410.

Ozgul, O., F. Senses, N. Er, U. Tekin, H. H. Tuz, A. Alkan, I. D. Kocuyigit and F. Atil (2015). "Efficacy of platelet rich fibrin in the reduction of the pain and swelling after impacted third molar surgery: randomized multicenter split-mouth clinical trial." Head Face Med **11**: 37.

Pasqualini, D., N. Cocero, A. Castella, L. Mela and P. Bracco (2005). "Primary and secondary closure of the surgical wound after removal of impacted mandibular third molars: a comparative study." Int J Oral Maxillofac Surg **34**(1): 52-57.

Pauloin, T., M. Dutot, F. Joly, J. M. Warnet and P. Rat (2009). "High molecular weight hyaluronan decreases UVB-induced apoptosis and inflammation in human epithelial corneal cells." Mol Vis **15**: 577-583.

Pell, G. J. and G. T. Gregory (1942). "Report on a ten-year study of a tooth division technique for the removal of impacted teeth." American Journal of Orthodontics and Oral Surgery **28**(11): B660-B666.

Perng, C. K., Y. J. Wang, C. H. Tsi and H. Ma (2011). "In vivo angiogenesis effect of porous collagen scaffold with hyaluronic acid oligosaccharides." J Surg Res **168**(1): 9-15.

Pirnazar, P., L. Wolinsky, S. Nachnani, S. Haake, A. Pilloni and G. W. Bernard (1999). "Bacteriostatic effects of hyaluronic acid." J Periodontol **70**(4): 370-374.

Pohlman, T. H., K. A. Stanness, P. G. Beatty, H. D. Ochs and J. M. Harlan (1986). "An endothelial cell surface factor(s) induced in vitro by lipopolysaccharide, interleukin 1, and tumor necrosis factor-alpha increases neutrophil adherence by a CDw18-dependent mechanism." J Immunol **136**(12): 4548-4553.

Prosdocimi, M. and C. Bevilacqua (2012). "Exogenous hyaluronic acid and wound healing: an updated vision." Panminerva Med **54**(2): 129-135.

Reiland, M. D., K. S. Ettinger, C. M. Lohse and C. F. Viozzi (2017). "Does Administration of Oral Versus Intravenous Antibiotics for Third Molar Removal Have an Effect on the Incidence of Alveolar Osteitis or Postoperative Surgical Site Infections?" J Oral Maxillofac Surg **75**(9): 1801-1808.

Renton, T., M. Al-Haboubi, A. Pau, J. Shepherd and J. E. Gallagher (2012). "What has been the United Kingdom's experience with retention of third molars?" J Oral Maxillofac Surg **70**(9 Suppl 1): S48-57.

Rittner, H. L. and A. Brack (2007). "Leukocytes as mediators of pain and analgesia." Curr Rheumatol Rep **9**(6): 503-510.

Rodrigues, S. V., A. B. Acharya, S. Bhadbhade and S. L. Thakur (2010). "Hyaluronan-containing mouthwash as an adjunctive plaque-control agent." Oral Health Prev Dent **8**(4): 389-394.

Ruhrberg, C. (2003). "Growing and shaping the vascular tree: multiple roles for VEGF." Bioessays **25**(11): 1052-1060.

Rydell, N. (1970). "Decreased granulation tissue reaction after installment of hyaluronic acid." Acta Orthop Scand **41**(3): 307-311.

Sammartino, G., D. M. Dohan Ehrenfest, F. Carile, M. Tia and P. Bucci (2011). "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 **37**(6): 681-690.

Sammartino, G., M. Tia, E. Gentile, G. Marenzi and P. P. Claudio (2009). "Platelet-rich plasma and resorbable membrane for prevention of periodontal defects after deeply impacted lower third molar extraction." J Oral Maxillofac Surg **67**(11): 2369-2373.

Sandhu, G. K., P. K. Khinda, A. S. Gill and H. S. Kalra (2015). "Surgical re-entry evaluation of regenerative efficacy of bioactive Gengigel((R)) and platelet-rich fibrin

in the treatment of grade II furcation: A novel approach." Contemp Clin Dent **6**(4): 570-573.

Sato, F. R., L. Asprino, D. E. de Araujo and M. de Moraes (2009). "Short-term outcome of postoperative patient recovery perception after surgical removal of third molars." J Oral Maxillofac Surg **67**(5): 1083-1091.

Sehdev, B., M. L. Bhongade and K. K. Ganji (2016). "Evaluation of effectiveness of hyaluronic acid in combination with bioresorbable membrane (poly lactic acid-poly glycolic acid) for the treatment of infrabony defects in humans: A clinical and radiographic study." Journal of Indian Society of Periodontology **20**(1): 50.

Shah, J. M. Y., E. Omar, D. R. Pai and S. Sood (2012). "Cellular events and biomarkers of wound healing." Indian journal of plastic surgery: official publication of the Association of Plastic Surgeons of India **45**(2): 220.

Stathopoulos, P., M. Meztis, C. Kappatos, S. Titsinides and E. Stylogianni (2011). "Cysts and tumors associated with impacted third molars: is prophylactic removal justified?" J Oral Maxillofac Surg **69**(2): 405-408.

Sun, L. T., S. A. Bencherif, T. W. Gilbert, A. M. Farkas, M. T. Lotze and N. R. Washburn (2010). "Biological activities of cytokine-neutralizing hyaluronic acid-antibody conjugates." Wound Repair Regen **18**(3): 302-310.

Suttapreyasri, S. and N. Leepong (2013). "Influence of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation." Journal of Craniofacial Surgery **24**(4): 1088-1094.

Tayapongsak, P., D. A. O'Brien, C. B. Monteiro and L. Y. Arceo-Diaz (1994). "Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow." Journal of oral and maxillofacial surgery **52**(2): 161-165.

Tiggelman, A. M., W. Boers, C. Linthorst, M. Sala and R. A. Chamuleau (1995). "Collagen synthesis by human liver (myo) fibroblasts in culture: evidence for a regulatory role of IL-1 β , IL-4, TGF β and IFN gamma." Journal of hepatology **23**(3): 307-317.

Trabucchi, E., S. Pallotta, M. Morini, F. Corsi, R. Franceschini, A. Casiraghi, A. Pravettoni, D. Foschi and P. Minghetti (2002). "Low molecular weight hyaluronic acid prevents oxygen free radical damage to granulation tissue during wound healing." Int J Tissue React **24**(2): 65-71.

Tuan, T.-L., A. Song, S. Chang, S. Younai and M. E. Nimni (1996). "In Vitro Fibroplasia: Matrix Contraction, Cell Growth, and Collagen Production of Fibroblasts Cultured in Fibrin Gels." Experimental cell research **223**(1): 127-134.

van Wijk, A., J. M. Kieffer and J. H. Lindeboom (2009). "Effect of third molar surgery on oral health-related quality of life in the first postoperative week using Dutch version of Oral Health Impact Profile-14." J Oral Maxillofac Surg **67**(5): 1026-1031.

Vanden Bogaerde, L. (2009). "Treatment of infrabony periodontal defects with esterified hyaluronic acid: clinical report of 19 consecutive lesions." International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry **29**(3).

Varghese, M. P., S. Manuel and L. K. S. Kumar (2017). "Potential for Osseous Regeneration of Platelet-Rich Fibrin-A Comparative Study in Mandibular Third Molar Impaction Sockets." J Oral Maxillofac Surg **75**(7): 1322-1329.

Velnar, T., T. Bailey and V. Smrkolj (2009). "The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms." Journal of International Medical Research **37**(5): 1528-1542.

Vindigni, V., R. Cortivo, L. Iacobellis, G. Abatangelo and B. Zavan (2009). "Hyaluronan benzyl ester as a scaffold for tissue engineering." Int J Mol Sci **10**(7): 2972-2985.

Voigt, J. and V. R. Driver (2012). "Hyaluronic acid derivatives and their healing effect on burns, epithelial surgical wounds, and chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." Wound Repair Regen **20**(3): 317-331.

West, D. C., I. N. Hampson, F. Arnold and S. Kumar (1985). "Angiogenesis induced by degradation products of hyaluronic acid." Science **228**(4705): 1324-1326.

Whitman, D. H., R. L. Berry and D. M. Green (1997). "Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery." Journal of oral and maxillofacial surgery **55**(11): 1294-1299.

Wisniewski, H. G. and J. Vilcek (1997). "TSG-6: an IL-1/TNF-inducible protein with anti-inflammatory activity." Cytokine Growth Factor Rev **8**(2): 143-156.

Witte, M. B. and A. Barbul (1997). "General principles of wound healing." Surgical Clinics **77**(3): 509-528.

Yalçın, S., I. Aktas, Y. Emes and B. Atalay (2008). "Accidental displacement of a high-speed handpiece bur during mandibular third molar surgery: a case report." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **105**(3): e29-31.

Ye, J., H. Wu, Y. Wu, C. Wang, H. Zhang, X. Shi and J. Yang (2012). "High molecular weight hyaluronan decreases oxidative DNA damage induced by EDTA in human corneal epithelial cells." Eye (Lond) **26**(7): 1012-1020.

Yıldırım, G., H. Ataoglu, A. Mihmanli, D. Kiziloglu and M. C. Avunduk (2008). "Pathologic changes in soft tissues associated with asymptomatic impacted third molars." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **106**(1): 14-18.

Zavan, B., V. Vindigni, K. Vezzu, G. Zorzato, C. Luni, G. Abatangelo, N. Elvassore and R. Cortivo (2009). "Hyaluronan based porous nano-particles enriched with growth factors for the treatment of ulcers: a placebo-controlled study." J Mater Sci Mater Med **20**(1): 235-247.

Zhao, J.-H., C.-H. Tsai and Y.-C. Chang (2011). "Clinical and histologic evaluations of healing in an extraction socket filled with platelet-rich fibrin." Journal of Dental Sciences **6**(2): 116-122.



9. EKLER

9.1. Ek 1: Etik Kurul Onayı

MARMARA ÜNİVERSİTESİ		T.C. MARMARA ÜNİVERSİTESİ Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ			
BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	2016-50			
	PROTOKOL ADI	Yarı gömülü mandibular üçüncü molar dişlerin cerrahi çekimi sonrasında, lökosit ve trombosit zengin fibrin'in tek başına ve hyalüronik asit ile birlikte uygulanması veya uygulanmamasının ağrı, şişlik trismus ve erken dönem yara iyileşmesi hızı üzerine etkisi			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI	Dr. İBRAHİM MURAT AFAT			
	DİĞER ARAŞTIRICILAR	Dr. ONUR GÖNÜL			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	M.Ü.DİŞ HEK.FAKÜLTESİ			
	DESTEKLEYİCİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input checked="" type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input checked="" type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Dijer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2016-46	Tarih: 30.06.2016			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Nimet Gençoğlu
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

1



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
Diş Hekimliği Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
PROTOKOL ADI VE KODU	Yarı gömülü mandibular üçüncü molar dişlerin cerrahi çekimi sonrasında, lökosit ve trombosit zengin fibrin'in tek başına ve hyalüronik asit ile birlikte uygulanması veya uygulanmamasının ağrı, şişlik trismus ve erken dönem yara iyileşmesi hızı üzerine etkisi, Protokol:2016-50
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Nimet Gençoğlu

UNVANI/ADI/SOYADI	UZMANLIK ALANI	KURUMU	İMZA
Prof. Dr. Nimet Gençoğlu	Endodonti	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fak.	
Prof.Dr.Ali Recai Menteş	Çocuk Diş Hekimliği	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fak.	
Prof.Dr.İlknur Tanboğa	Çocuk Diş Hekimliği	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fak.	
Prof.Dr.Filiz Onat	Tıbbi Farmakoloji	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Prof.Dr.Yaşar Özkan	Ağız Diş ve Çene Cerrahisi	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fak.	
Prof.Dr. Ahu Acar	Ortodonti	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fak.	
Prof.Dr.Zühre Hale Cimilli	Endodonti	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fak.	
Prof.Dr. Şebnem Erçalık Yalçinkaya	Ağız Diş ve Çene Radyoloji	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fak.	
Doç.Dr. Afife Binnaz Hazar Yoruç	Metalürji ve Malzeme Mühendisliği	İstanbul Yıldız Teknik Üniversitesi	
Doç.Dr. Buket Evren	Protetik Diş Tedavisi	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fak.	
Doç.Dr. Tolga Güven	Deontoloji	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Dr. Zerrin Kurşun	Halk Sağlığı	Çekmeköy Toplum Sağlığı Merkezi	
Avukat Burçak Çopuroğlu	Hukuk	Serbest	
Gürol Pekel	Sivil	Serbest	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Nimet Gençoğlu
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzastının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

10.ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	İbrahim Murat	Soyadı	AFAT
Doğum Yeri	Gaziantep	Doğum Tarihi	02.06.1990
Uyruğu	T.C.	Tel	05073301582
E-mail: muratafat2@gmail.com			

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2012
Lise	Gaziantep Anadolu Lisesi	2007

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	İyi	İyi

Yabancı Dil Sınav Notu #								
YDS	ÜDS	ELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
92.5	85							

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz.

