

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE DİŞHEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**ZOLEDRONİK ASİT UYGULANAN RATLARDA OZON VE LAZER
TERAPİNİN DİŞ ÇEKİMİ SONRASI YARA BÖLGESİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Alpaslan GÜNDÜZ

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2017

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE DİŞHEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**ZOLEDRONİK ASİT UYGULANAN RATLARDA OZON VE LAZER
TERAPİNİN DİŞ ÇEKİMİ SONRASI YARA BÖLGESİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Alpaslan GÜNDÜZ

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2017

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı'na;

“Zoledronik asit uygulanan ratlarda ozon ve lazer terapinin diş çekimi sonrası yara bölgesine etkisinin değerlendirilmesi” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Diş Hekimliğinde Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hasan Ayberk ALTUĞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD. Bşk.lığı

Üye: Prof. Dr. Metin ŞENÇİMEN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD. Bşk.

Üye: Doç. Dr. Özgür ERDOĞAN
Okan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD. Öğr. Üy.

ONAY: Dt. Alpaslan GÜNDÜZ'ün 05.07.2017 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.


Prof. Dr. N. Işıl SAYGUN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi Dekan Yardımcısı

TEŞEKKÜR

Çalışmamız prospektif, randomize ve kontrollü deney olarak tasarlandı. Bu tez çalışması Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kurulu'nun 10.04.2015 tarihli ve 42 sayılı kararı gereği Ağız Diş Çene Cerrahisi AD. Başkanlığı'nda yapılmıştır.

Bu çalışmada zoledronik asit uygulanan ratlarda ozon ve lazer terapinin, diş çekimi sonrası yara bölgesine etkisinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgilerinden yararlandığım, hiçbir konuda desteğini esirgemeyen ve yol gösteren değerli hocam ve tez danışmanım Doç Dr. Hasan Ayberk ALTUĞ'a,

Uzmanlık eğitimime değerli katkılarından dolayı Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Metin ŞENÇİMEN'e, bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum Anabilim Dalımızın değerli uzman doktorları Uzm. Dr. Aydın ÖZKAN 'a ve Uzm. Dr. Abdullah Tuğrul ÇOŞKUN'a, tezimin deney aşamasında yardımlarını esirgemeyen çalışma süresince yanımda olan asistan arkadaşlarım sayın Dilber ÇELİK ve Orkun CEVİZCİOĞLU'na

Uzmanlık eğitimim süresince tanışmaktan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Ağız Diş ve Çene Cerrahisi A.D. Öğretim üyelerine, uzmanlarımıza, asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin patolojik değerlendirilmesi aşamasında yardımcı olan saygıdeğer hocam Prof.Dr.Sibel Elif GÜLTEKİN 'e, tüm yaşamım boyunca her zaman destek olan, eğitimimde en büyük pay sahibi, hiçbir zaman desteklerini eksik etmeyen ve beni bugünlere getiren değerli anneme ve babama, varlığı ile her zaman bana destek olan, asistanlık dönemimde sabrını ve desteğini sürekli hissettiğim sevgili eşim Merve GÜNDÜZ'e , çocuklarım Aziz Levent GÜNDÜZ ve Zeynep Bahar GÜNDÜZ'e teşekkür ederim.

Bu tez çalışması GATA Araştırma Bilimsel Kurulunca 11 Mayıs 2015 tarih ve AR-2015/17 nolu araştırma fonu tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

Zoledronik Asit Uygulanan Ratlarda Lazer ve Ozon Terapinin Diş Çekimi Sonrası Yara Bölgesine Etkisinin Değerlendirilmesi.

Kemik dokunun oluşumu ve tamiri birçok faktörden etkilenmektedir. Bifosfonat grubu ilaçlar da kemik dokunun remodelingini etkileyen bu faktörler arasında yer almaktadır. Osteoporözden malign neoplazilere kadar geniş bir kullanım alanı olan bifosfonatlar, osteoklastların ölümüne yol açarak yaşam süresini doldurmuş kemik dokunun ortadan kaldırılmasını engellerler.

Bifosfonat kullanan hastalarda, daha çok çenelerde etkisini gösteren osteonekroz vakaları, özellikle intravenöz bifosfonat kullanımı sonrasında çok yüksek oranda görülmektedir. En çok çeneler bölgesinde, kemiğe uygulanan herhangi bir cerrahi müdahaleyi müteakiben görülen osteonekroz, bazen spontane bir şekilde de meydana gelebilmektedir. Bifosfonatların neden olduğu bu olumsuz sonuçların önüne geçebilmek için yumuşak ve sert doku üzerine olumlu sonuçları olduğu bilinen lazer ve ozon uygulamaları kullanılabilir.

Çalışmamızda bir kontrol grubu, dört deney grubu ve her grubun 7 ve 14 günlük sakrifikasyon sürelerine göre ayarlanmış iki alt grubu olmak üzere 80 adet wistar rat kullanıldı. Deney gruplarının hepsine 6 hafta boyunca intravenöz zoledronat ile bifosfonat uygulaması yapıldı. Tüm gruplardaki hayvanların üst keser dişlerinden biri çekildi. Deney gruplarından biri kontrol grubu yapıldı. Diğer gruplara lazer tedavi, ozon tedavi ve lazer-ozon kombine tedavi uygulandı. Denekler 7. ve 14. günlerde sakrifiye edildi. Histopatolojik değerlendirmede histomorfometri kullanıldı ve çekim soketlerinde meydana gelen enflamasyon değerlendirildi.

Kontrol (K) grubunun 14.gün kemikleşme oranı, 7.güne göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$). BL grubunun 7. gün kemikleşme oranı K ve BK grubuna göre, BLO grubunun 7. gün kemikleşme oranı ise K grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$). 14.gün kemikleşme oranları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

bulunmamaktadır ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte K grubunun 14. gün kemikleşme oranı daha yüksektir.

14.gün enflamasyon skorları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). K grubunun enflamasyon skoru BO grubuna göre anlamlı derecede düşüktür. K ve BLO gruplarında 14.günde görülen enflamasyon skorları, 7.gün enflamasyon skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte BK, BL, ve BO gruplarının 14.gün enflamasyon değerleri 7.gün enflamasyon değerlerine göre daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, lazer ve ozon terapinin kısa dönemde kemik iyileşmesi üzerine olumlu bir etkisinin olduğu görülmektedir. Uzun dönem kemik oluşum oranları daha iyi olmakla birlikte deney gruplarında kısa ve uzun dönemde meydana gelen kemik oluşum oranları kontrol grubunda meydana gelen kemik oluşum oranlarından istatistiksel olarak daha düşüktür ($p<0,05$). Bu durum, çekim sonrası oluşan enflamasyona ek olarak, uzun dönemde lazer ve ozon terapinin de bölgede enflamasyon oluşturduğunu ve kemik oluşumunu olumsuz etkilediğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bifosfonat, Osteoklast, Lazer, Ozon

Destekleyen Kurumlar: Gülhane Askeri Tıp Akademisi Araştırma Bilimsel Kurul Başkanlığı

Yazar: Dt. Alpaslan GÜNDÜZ

Danışman: Doç. Dr. Hasan Ayberk ALTUĞ

ABSTRACT

Evaluation of ozone and laser therapy on wound healing after tooth extraction in rats administered zoledronic acid.

Bone tissue formation and repair are influenced by many factors. Bisphosphonate group drugs are also among these factors affecting bone remodeling. Bisphosphonates, which have a wide range of applications from osteoporotic to malignant neoplasms, cause osteoclasts to die and prevent lifelong bone tissue from being removed.

In patients who use bisphosphonates, osteonecrosis cases, which are more likely to occur in the jaws, are seen very often after intravenous bisphosphonate use. Osteonecrosis, seen most often in the jaw area following any surgical intervention applied to the bones, can sometimes spontaneously occur. Laser and ozone treatments known to have positive results on soft and hard tissue can be used to avoid these negative consequences of bisphosphonates.

In our study, 80 wistar rats were used, one control group, four experimental groups, and two subgroups adjusted for sacrifice times of 7 and 14 days for each group. Intravenously zoledronate were administered for 6 weeks to all of the experimental groups. One of the upper incisor teeth of the animals in all groups was extracted. One of the experimental groups was the control group. Other groups received laser therapy, ozone therapy and laser-ozone combined therapy. Subjects were sacrificed on days 7 and 14. Histomorphometry was used for histopathologic evaluation and inflammation was evaluated in the alveolar sockets.

The new bone regeneration of the 14th day of the control (K) group was significantly lower than the 7th day ($p < 0,05$). The new bone regeneration of the BL group on day 7 was significantly lower than that of the K and BK groups and the new bone regeneration of BLO group on day 7 was significantly lower

than the K group ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of new bone regeneration at 14th day ($p > 0.05$). Although not statistically significant, the K group has a higher new bone regeneration on day 14.

There was a statistically significant difference between the groups in terms of inflammation scores at 14th day ($p < 0.05$). The K group's inflammation score is significantly lower than the BO group. K and BLO group's 14th day inflammation scores were found to be significantly lower than ($p < 0.05$) the 7th day inflammation scores. Although not statistically significant, the 14th day inflammation values of BK, BL, and BO groups were found to be higher than those of the 7th day.

When the results of the study are evaluated, it is not seen that laser and ozone therapy have a positive effect on bone healing in the short term. In addition the rates of long term bone formation were better, short and long term bone formation rates in the experimental groups were statistically lower than the bone formation rates in the control group ($p < 0.05$). This suggests that long term laser and ozone therapy, in addition to inflammation after teeth extract, also inflamed the area and affected bone formation.

Keywords: Bisphosphonate, Osteoclast, Laser, Ozone.

Supported by: Gülhane Military Medical Academy Scientific Research Commission

Author: DDS. Alpaslan GÜNDÜZ

Counsellor: Assoc. Prof. Phd. DDS. Hasan Ayberk ALTUĞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xvi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kemik Dokusu.....	4
2.1.1. Kemik Matriksi.....	4
2.1.2. Kemiğin Makroskobik Yapısı.....	5
2.1.3. Kemiğin Mikroskobik Yapısı.....	5
2.1.4. Kemik Zarları.....	7
2.1.5. Kemik Hücreleri.....	8
2.1.6. Kemik Oluşumu.....	10
2.1.7. Kemik İyileşmesi.....	14
2.1.8. Çekim Sometinin İyileşmesi.....	16
2.1.9. Kemik İyileşmesini Etkileyen Faktörler.....	18
2.2. Bifosfonatlar.....	22
2.2.1. Tanım.....	22
2.2.2. Bifosfonatların İşleyiş Mekanizması.....	25
2.2.3. Bifosfonatların Kullanım Endikasyonları.....	27
2.2.4. İlaçlarla İlişkili Çenelerin Osteonekrozu (MRONJ).....	33
2.2.5. Bifosfonatların İndüklediği Çene Osteonekrozu (BIONJ).....	34
2.3. Lazerler.....	48
2.3.1. Lazerin Tanımı.....	48
2.3.2. Lazerin Tarihçesi.....	49
2.3.3. Lazerin Çalışma Sistemi.....	49
2.3.4. Lazerin Karakteristiği.....	51
2.3.5. Lazerlerin Sınıflandırılması.....	51
2.3.6. Lazerlerin Dokularla Etkileşimi.....	54

2.3.7. Lazerin Canlı Dokulardaki Etkileşimi.....	54
2.3.8. Diş Hekimliğinde Kullanılan Lazerler ve Kullanım Alanları.....	56
2.3.9. Düşük Doz Lazer Terapi (DDLT).....	60
2.4. Ozon	64
2.4.1. Ozonun Tarihçesi.....	65
2.4.2. Ozonun Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	65
2.4.3. Ozon Üretim Yöntemleri.....	67
2.4.4. Ozonun Etki Mekanizması	69
2.4.5. Ozon Terapi Uygulama Yöntemleri	71
2.4.6. Ozonun Ağız Diş ve Çene Cerrahisinde Kullanımı.....	74
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	77
3.1. Deney Hayvanları ve Grupları	77
3.2. Deney Hazırlığı	79
3.3. İntravenöz Zoledronik Asit Uygulaması.....	79
3.4. Diş Çekimi.....	80
3.5. Çekim Soketine Lazer Uygulaması	81
3.6. İntraperitoneal Ozon Uygulaması.....	82
3.7. Histolojik Değerlendirme ve Kesitlerin Hazırlanması.....	83
3.8. Histomorfometrik ve Histopatolojik Değerlendirme.....	83
3.9. İstatistiksel Değerlendirme	84
4. BULGULAR	86
4.1. Histolojik Bulgular.....	86
4.1.1. Yeni Kemik Oluşumu ve İnflamasyon Bulguları	86
4.1.2. Yeni Kemik Oluşumu ve İnflamasyon Skorlarının İstatistiksel Değerlendirmesi	101
5. TARTIŞMA	108
6. SONUÇLAR	122
7. KAYNAKLAR.....	124

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Kemiğin yapısı	6
Şekil 2.2. Osteoblast ve osteoklast oluşumu	8
Şekil 2.3. İntramembranöz kemikleşme.....	11
Şekil 2.4. Endokondral kemikleşme.....	13
Şekil 2.5. Kırığın iyileşmesi	14
Şekil 2.6. Çekim soketini dolduran kemiğin olgunlaşması	17
Şekil 2.7. Bifosfonatların R ₁ ve R ₂ zincirleri	23
Şekil 2.8. Bifosfonatların temel kimyasal yapısı.....	23
Şekil 2.9. Azot içeriklerine göre bifosfonatlar.....	24
Şekil 2.10. İntravenöz ve oral bifosfonatların tekrarlayan dozları kemikte birikir	25
Şekil 2.11. Bifosfonatlar osteoklast apoptozisine yol açarlar	26
Şekil 2.12. Erken dönem bifosfonat toksisitesinin neden olduğu lamina dura sklerozu	27
Şekil 2.13. Osteoklastların kemik iliğinden farklılaşması	28
Şekil 2.14. Kemiğin remodelingi	28
Şekil 2.15. Osteoblast ve osteoklastların birbirini etki mekanizması.....	30
Şekil 2.16. Bifosfonatların primer endikasyonları ve doz bilgileri	30
Şekil 2.17. Kanserleri kemik metastaz mekanizması.....	31
Şekil 2.18. Bifosfonat kullanan hastalarda görülen kemik ekspozu	35
Şekil 2.19. Beyaz fosfora maruz kalan işçilerde 'phossy jaw' olarak adlandırılan çenelerin osteonekrozu	36
Şekil 2.20. Alveoler proçes de bifosfonat kaynaklı osteonekroz.....	37

Şekil 2.21. Üst çene molar bölgede ekspoze kemik doku	37
Şekil 2.22. BIONJ Evre 1.....	39
Şekil 2.23. BIONJ Evre 2.....	39
Şekil 2.24. BIONJ Evre 3.....	39
Şekil 2.25. Apseli ve restore edilemeyecek dişler.....	43
Şekil 2.26. Periodontal sorunlu dişler	43
Şekil 2.27. Lingual ve palatinal toruslar	44
Şekil 2.28. Oral bifosfonat kullanımına ara verilmesinden sonra ekspoze kemiğin iyileşmesi.....	44
Şekil 2.29. Oral bifosfonatların primer endikasyon ve doz bilgileri.....	45
Şekil 2.30. Serum CTX değerleri ve risk değerlendirmesi	46
Şekil 2.31. Lazer kaynağının şematik yapısı	50
Şekil 2.32. Arndt-Schultz kanunları dozaj grafiği	61
Şekil 2.33. Ozonun oluşumu.....	66
Şekil 2.34. Ozon üretimi	67
Şekil 2.35. Deney grupları	78
Şekil 2.36. Kuyruk veninden zoledronat uygulaması	79
Şekil 2.37. Anestezik solüsyonlar	80
Şekil 2.38. Diş çekim aşamaları	81
Şekil 2.39. A. Diyet lazer.	
B. Lazer uygulama	82
Şekil 2.40. İntraperitoneal ozon uygulaması.....	82
Şekil 2.41. Osteoklastlar (siyah oklar) ve rezorpsiyon (kırmızı oklar) (HE x400).....	87
Şekil 2.42. Mikroorganizma kolonizasyonu (NK: Nekroze kemik, Kırmızı oklar: Boş kemik lakünleri, Siyah oklar: Fırçamsı görüntüde bakteri kolonileri) (LGP x400)	88

Şekil 2.43. Apse oluşumu (AF: Apse formasyonu.) (HE x100)	89
Şekil 2.44. Çekim soketinde kanama alanları (Yıldız: Serbest kanama alanları, Üçgen: Yeni kemik oluşumu.) (HE x100).....	90
Şekil 2.45. Soket duvarında rezorbsiyon alanları (HE x200)	91
Şekil 2.46. Soket duvarında görülen nekroz (NSD: Nekroze soket duvarı, Siyah oklar: Boş kemik lakünleri.) (HE x200)	93
Şekil 2.47. Soket ağzının epitel örtücülüğü (SG: Soket girişi, SD: Soket duvarı) (HE x100).....	94
Şekil 2.48. Hafif düzeyde enflamasyon (HE x200)	94
Şekil 2.49. Yeni kemik formasyonu (SD: Soket duvarı, Üçgen: Osteid formasyon.) (HE x100).....	96
Şekil 2.50. Yeni kemik formasyonu (SD: Soket duvarı, Üçgen: Osteid formasyon, Kare: Bağ doku.) (Trc x100)	96
Şekil 2.51. Soket tabanından başlayan kemikleşme (ST: Soket tabanı, Oklar: Yeni kemik oluşumu.) (HE x100)	98
Şekil 2.52. Çekim soketinin kemikleşmesi (ST: Soket tabanı, Üçgen: Yeni kemik oluşumu.) (HE x100).....	99

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. Antibiyotik tedavi.....	40
Tablo 4.1. Kontrol grubunun 7. gün kemikleşme oranları ve enflamasyon Skorları.....	86
Tablo 4.2. BK grubunun 7. gün kemikleşme oranları ve enflamasyon skorları	87
Tablo 4.3. BL grubunun 7. gün kemikleşme oranları ve enflamasyon skorları	89
Tablo 4.4. BO grubunun 7. gün kemikleşme oranları ve enflamasyon skorları	90
Tablo 4.5. BLO grubunun 7. gün kemikleşme oranları ve enflamasyon skorları	92
Tablo 4.6. Kontrol grubunun 14. gün kemikleşme oranları ve enflamasyon Skorları.....	93
Tablo 4.7. BK grubunun 14. gün kemikleşme oranları ve enflamasyon skorları	95
Tablo 4.8. BL grubunun 14. gün kemikleşme oranları ve enflamasyon skorları	97
Tablo 4.9. BO grubunun 14. gün kemikleşme oranları ve enflamasyon skorları..	98
Tablo 4.10. BLO grubunun 14. gün kemikleşme oranları ve enflamasyon skorları	100
Tablo 4.11. Kemikleşme oranlarının gruplara göre dağılım tablosu	101
Tablo 4.12. 7.gün kemikleşme oranlarının gruplar arasındaki farklılığına ilişkin Kruskal Wallis H Testi sonuçları	101
Tablo 4.13. 14.gün kemikleşme oranlarının gruplar arasındaki farklılığına ilişkin Kruskal Wallis H Testi sonuçları	102

Tablo 4.14.Kontrol grubunda kemikleşme oranlarının zamana bağlı farklılığına ilişkin Wilcoxon Testi sonuçları	102
Tablo 4.15.BK grubunda kemikleşme oranlarının zamana bağlı farklılığına ilişkin Wilcoxon Testi sonuçları	102
Tablo 4.16.BL grubunda kemikleşme oranlarının zamana bağlı farklılığına ilişkin Wilcoxon Testi sonuçları.....	103
Tablo 4.17.BO grubunda kemikleşme oranlarının zamana bağlı farklılığına ilişkin Wilcoxon Testi sonuçları	103
Tablo 4.18.BLO grubunda kemikleşme oranlarının zamana bağlı farklılığına ilişkin Wilcoxon Testi sonuçları	103
Tablo 4.19.7.gün kemikleşme oranları bakımından gruplara göre dağılım grafiği	104
Tablo 4.20.14.gün kemikleşme oranları bakımından gruplara göre dağılım grafiği.....	104
Tablo 4.21.Gruplarda kemikleşme oranları bakımından zamana göre dağılım grafiği.....	105
Tablo 4.22.7.gün ve 14.gün enflamasyon skorları bakımından gruplar arasındaki farklılığa ilişkin Kruskal Wallis H Testi sonuçları	105
Tablo 4.23.Gruplarda 7.gün ve 14.gün enflamasyon skorları arasındaki farklılığa ilişkin Wilcoxon Testi sonuçları	106
Tablo 4.24.İnflamasyon skorları bakımından gruplara ve zamana göre dağılım tablosu.....	107

SİMGELER VE KISALTMALAR

µm	: Mikrometre
TGF	: Tümör growth faktör
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
PDGF	: Trombositten türetilmiş büyüme faktörü
FGF	: Fibroblast growth faktör
IL	: İnterlökin
TNF	: Tümör nekroz faktörü
BMP	: Kemik morfogenetik proteini
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
NSAİD	: Non-steroid anti enflamatuar ilaçlar
OPG	: Osteoprotegerin
RANKL	: Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-b Ligand
BIONJ	: Bifosfonatların indüklediği çenelerin osteonekrozu
MRONJ	: İlaçlarla ilişkili çenelerin osteonekrozu
BRONJ	: Bifosfonatlarla ilişkili çenelerin osteonekrozu
AAOMS	: Amerikan Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği
BAOMS	: Bifosfonatlarla bağlantılı çenelerin osteonekrozu
CTX	: C-Terminal telopeptid X
pg	: Pikogram
LASER	: Radyasyonun uyarılmış emisyonu ile ışığın güçlendirilmesi
MASER	: Radyasyonun uyarılmış emisyonu ile mikrodalga'nın güçlendirilmesi
AlGaAs	: Alüminyum-Galyum-Arsenid
YAG	: İtiryum-Alüminyum-Garnet
YSGG	: İtiryum-Skanyum-Galyum-Garnet

Nd YAG	: Neodmiyum İtriyum-Aluminyum-Garnet
Ho YAG	: Holmiyum İtriyum-Aluminyum-Garnet
Er YAG	: Erbiyum İtriyum-Aluminyum-Garnet
Er Cr YSGG	: Erbiyum Krom İtriyum-Skaniyum-Galyum-Garnet
mm	: Milimetre
nm	: Nanometre
DDL T	: Düşük doz lazer terapi
j	: Jul
cm ²	: Santimetre kare
mw	: Milivat
ATP	: Adenozin tri fosfat
TME	: Temporomandibular eklem
O ₃	: Ozon
O ₂	: Moleküler oksijen
ppm	: Parts per million (milyonda bir birim)
UV	: Ultraviyole
DNA	: Deoksiribonükleik asit
HIV	: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü
ml	: Mililitre
µl	: Mikrolitre
IM	: İntramüsküler
IV	: İntravenöz
HCV	: Hepatit C virüsü
HBV	: Hepatit B virüsü
G	: Gauge
dk	: Dakika

gr : Gram
mg : Miligram
kg : Kilogram
HE : Hematoksilen-Eozin
Trc : Masson's Trikrom
LGP : Light Green Periyodik Asit Schiff



1. GİRİŞ

Günümüzde diş hekimliğinin bütün alanlarındaki öncelikli amaç, bireylerin kendi dişlerinin çenelerde korunmaya çalışılması, yani konservatif yaklaşımlarda bulunarak varolan diş ve destek dokuların ağızda tutulmaya çalışılmasıdır. Travmalar, sistemik hastalıklar, neoplaziler vb. sebeplerden dolayı bazen diş ve çevre dokularının kaybı kaçınılmazdır. Bu durumda devreye protetik yaklaşımlar girmekte ancak bu durumda bile protezin uyumlandırılacağı sağlam temellere ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılacak ogmentasyonlarla yumuşak ve sert dokuların belli ölçülerde rehabilitasyonu mümkündür fakat ogmentasyon işlemlerinin de kendi sınırlamaları bulunmaktadır. Bu yüzden asıl hedef özellikle varolan sert ve yumuşak dokuların devamlılığının sağlanmasıdır.

Dişler ve çevre dokuları birbirleriyle mükemmel bir uyum içindedir. Özellikle periodontal ligamentler hem gelen kuvvetlerin absorbe edilmesinde hemde sinirsel ileti ile çevre periodonsiyumun devamlılığında büyük role sahiptirler. Ancak herhangi bir nedenden ötürü dişlerin kaybı beraberindeki çevre dokuların da zamanla kaybı anlamına gelmektedir. Öyleki diş çekimlerinden sonra görülen kemik rezorbsiyonunun büyük kısmı çekimi takibeden ilk sene gerçekleşmektedir. Kalan kemik dokunun sağlığı ise sistemik hastalıklardan sigara kullanımına, beslenme düzeyinden ilaç tedavilerine kadar birçok faktörden etkilenmektedir.

Bifosfonatlar, günümüzde bir çok hastalığın tedavisinde, bazen osteopörözün engellenmesi için direkt olarak, bazen de neoplazilerin neden olabileceği metastazların önüne geçmek için dolaylı olarak kullanılan ilaç grubudur. Ancak, özellikle intravenöz yolla alınan bu ilaçların uzun süreli kullanımı, çenelerde istenmeyen nekroze alanlara ve kemik dokuya olan etkisi nedeniyle yumuşak dokunun ekspozuna yol açmaktadır. Bundan ötürü sağladığı faydaların yanında ciddi şekilde yaşam kalitesinde düşüşe neden olmaktadır.

Çenelerinde bu grup ilaçların yol açtığı osteonekroz meydana gelmiş hastalarda kemik dokuya yapılacak herhangi bir cerrahi müdahale durumu daha da kötü hale getirmekte, hastalara ağrının ve enfeksiyonun giderilmesi gibi paliyatif tedaviler yapılabilmektedir. Oral yolla kullanılan bu gruptaki ilaçların hastanın doktoru tarafından ertelenmesi ve cerrahi işlemlerin daha sonra yapılması çözüm olabilmektedir ancak ilaç uzun süre intravenöz yolla kullanılmış ise erteleme çözüm olmamaktadır. Bifosfonatların neden olduğu bu olumsuzlukları ortadan kaldırmak için farklı tedavi yöntemleri kullanılabilir. Lazer ve ozon terapi de bu yöntemler arasında bulunmaktadır.

Lazerler diş hekimliğinin bir çok dalında kullanılmaktadır. Ağız diş ve çene cerrahisinde lazerler sert ve yumuşak dokular üzerinde çok farklı etkilere sahiptirler. Fakat konumuz iyileşme olduğunda devreye düşük doz lazer terapi girmektedir. Düşük doz lazer terapinin etki mekanizması, temelde belirli dalga boylarındaki görünür ve kızılötesi ışınların hücrel fotoreseptörler tarafından absorbe edilerek mitokondriye iletilmesi esasına dayanmaktadır. Düşük doz lazer sert ve yumuşak dokuda yara iyileşmesi üzerindeki etkilerinden birini uygulandığı dokularda mitokondriler üzerinden enerjiyi arttırarak meydana getirmektedir. Enerjideki bu artış başta fibroblastlar gibi doku iyileşmesinde rol oynayan hücrelerin aktivitesini arttırır ve iyileşmeyi stimüle eder. Son yıllarda lazerle biyostimulasyon uygulaması kemik defektlerinde iyileşmeyi arttırmak amacıyla rejeneratif metodlarla kombine olarak uygulanmaya başlamıştır.

Sert ve yumuşak doku iyileşmesinde kullanılan yöntemlerden bir diğeri de ozon tedavidir. Güçlü antimikrobiyal etkisi, enfeksiyöz hastalıklarda kullanılmasını sağlamıştır. Oral cerrahide kullanımı hemostazisi, oksijenasyonu ve osteotomi sonrası enfeksiyona karşı profilaksiyi sağlamaktadır. Ozon ayrıca kırmızı kan hücrelerini ve hemoglobin konsantrasyonunu arttırır, fagositik sistemi uyarır. Bu değişiklikler, mandibulada ve daha çok maksillada fazla miktarda bulunan kapillerlerde daha fazla gözlenir. Damarlar hızlı bir şekilde kan elemanlarıyla dolar ve dolaşımında artış meydana gelir. Ozon tüm biyolojik reaksiyonları, kalsiyum,

fosfor ve demir metabolizmasını stimüle ederek iyileşmeye yardımcı olmaktadır.

Çalışmamızda bifosfonat uygulayarak kemik metabolizmasını etkilediğimizi düşündüğümüz denekler üzerinde, dış çekimi ile oluşturulan yara bölgesinde, lazer ve ozon terapinin yeni kemik doku oluşumu üzerine etkilerinin, histomorfometrik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Dokusu

Ekstrasellüler matriksi kalsifiye olmuş özel bir bağ dokusu olan kemik, birçok spesifik fonksiyonu olan, vücut sert dokusudur. Kemik, yüksek rejenerasyon kapasitesine sahip, vücut iskelet sistemini oluşturan rijit bir dokudur.

2.1.1. Kemik Matriksi

Kemik matriksi, büyük çoğunluğu organik ve inorganik matriks olmak üzere ikiye ayrılır, az miktarda da su bulunur.

2.1.1.1. Organik Matriks

Organik matriksin büyük kısmını kollajen oluşturur, bunun yanında glikozaminoglikanlar ve glikoproteinler de bulunmaktadır. Kondroidin sülfat, keratan sülfat ve hiyaluronik asit organik matrikste bulunan glikozaminoglikanlardır. Erişkinlerde organik bileşenlerin %95'i kollajendir. Bu kollajen, bağ dokusundakine benzer ve çoğunlukla Tip I kollajendir (1,9)

2.1.1.2. İnorganik Matriks

İnorganik kısım kemiğin kuru ağırlığının yaklaşık %65'ini oluşturur. İçeriğinde daha çok kalsiyum ve fosfat ayrıca bikarbonat, sitrat, magnezyum, potasyum ve sodyum da bulunur. İçeriğindeki kalsiyum ve fosforun, $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ şeklinde birleşerek hidroksiapatit kristallerini meydana getirdiği görülmüştür (24).

Total olarak kalsiyumun %99'u, magnezyumun büyük bir kısmı, sodyumun dörtte biri, potasyumun da az bir miktarı kemik içinde bulunur (32,33).

2.1.2. Kemiğin Makroskobik Yapısı

Kemik sert dokusu canlıların iskelet sistemini oluşturma ve iskelet kaslarına destek sağlama asli görevidir, bunun yanında kemik dokunun farklı görevleri de bulunmaktadır. Kas ve tendonların tutunmaları ile organizmanın hareketine yardımcı olurlar. Fonksiyon sırasında iletilen kuvveti absorbe ederek dağıtırlar, hayati organları korurlar ve hematopoetik sistem hücrelerini üretmekle görevlidirler. Bunun yanında organizmanın kalsiyum ve fosfor dengesini sağlamaktadırlar (1,8).

Diş dokusundan sonra vücudun en sert dokusu olan kemik dayanıklılığı ve sertliğine rağmen, bireyin ömrü boyunca remodelinge uğrayan canlı ve dinamik bir dokudur. Fonksiyonda olmadığına kullanılmama atrofisine uğrayan doku, aşırı kullanıldığında da hipertrofiye uğramaktadır(1,4).

Makroskobik olarak kemik doku süngerimsi (spongiyöz) ve sert (kompakt) kemik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Süngerimsi kemik birbirleriyle anastomoz yapan, kemik iliği içeren birbiriyle ilişkili düzensiz kemik trabeküllerinden oluşmuştur.

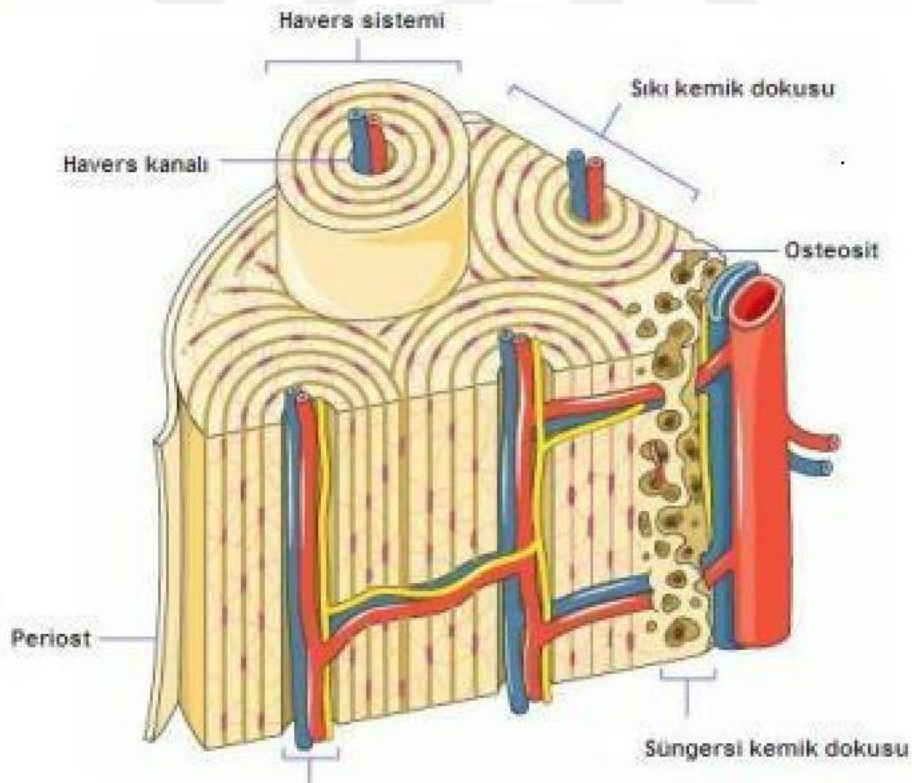
Kompakt kemik, kan damarlarını taşıyan kanallar ve bu kanalların üzerindeki lakünlerden çıkan kanaliküli olarak adlandırılan kanalcıklarından oluşur. Ayrıca mekanik stres kemiğin kortikalizasyonu için gerekli bir faktördür (1,7).

2.1.3. Kemik Mikroskobik Yapısı

Kemiği mikroskobik olarak incelediğimizde, primer ve sekonder kemik olarak ikiye ayrıldığını görürüz. Primer kemik embriyolojik gelişimde, kırık ve diğer tamir olaylarında görülen immatür ve nonlamellar özellik gösteren ilk kemik dokusudur. Bu kemik dokusu geçici olup yetişkinlerde yerini olgunlaşmış lamellar yapıdaki sekonder kemiğe bırakır (3,5,7).

Sert ve süngerimsi kemiğin mikroskobik özellikleri birbirinden farklıdır. Sert kemik daha fazla miktarda, içinde osteositlerin bulunduğu kanalikül adı verilen kanalcık sistemleriyle birbirine bağlı lakünlerden oluşur. Lakünler içinde bulunan osteositler, kanaliküller aracılığıyla hem birbirleriyle iletişim içindedirler hem de bu yolla beslenmelerini sağlarlar. (1).

Sert kemikte asıl görevi damarlar için geçit sağlamak olan Havers ve Volkmann kanalları bulunur (Şekil 2.1). Havers kanalları kemik doku içinde uzunlamasına seyreden daha çok kapiller ve postkapiller venülleri içeren kanallardır. Volkmann kanalları, periosttan endosteuma uzanan, periosttan alınan damarları içeriye ulaştıran, aynı zamanda Havers kanallarıyla bağlantılı olan kanallardır (1). Kemik dokusu kemik lamellerinden oluşmaktadır. Bu lameller paralel olarak birbiri üzerine dizilirler ve lamellerin dizilişi sert ve süngerimsi kemikte farklılık gösterir (1).



Şekil 2.1. Kemiğin yapısı (2).

Sert kemikteki lameller üç ayrı şekilde görülmektedir. Bunların büyük kısmı Havers kanalları etrafında iç içe yerleşmiş halkalar şeklindedir. Bir Havers

kanalı ve bunun etrafındaki 4-20 adet lamelin oluşturduğu silindirik yapıya Havers sistemi veya osteon denir. Bu sistem, sert kemik yapısının temel birimidir. Havers sistemleri aralarında bulunan alanlar ara lamel sistemi (interstiyel sistem) olarak adlandırılır. Bu lameller değişik büyüklükte, düzensiz şekilli ve köşeli kemik alanları şeklindedir. Havers sistemi ve ara lamel sisteminin sınırları yapıştırıcı çizgi denilen keskin bir hat ile birbirinden ayrılır. Sert kemiklerin dış ve iç yüzleri (periosteumun ve endosteumun hemen altı) üçüncü tür lamellerle çevrilidir. Bu lamellere dış ve iç çembersel lameller adı verilir. Bunlar kemiğin gövdesinin dışında ve içinde iç içe daireler şeklinde uzanır (1).

Süngerimsi kemikteki lameller, sert kemik dokusunda olduğu gibi düzenli değildir. Süngerimsi kemik ince trabeküllerinden oluşmaktadır. Bu trabeküllerde Havers ve Volkmann kanalları neredeyse hiç bulunmaz, beslenme kanallıkları yoluyla endosteumdan gerçekleşir (1).

2.1.4. Kemik Zarları

2.1.4.1. Periosteum

Periosteum iki tabakadan oluşmaktadır. Dış tabaka nispeten hücresiz sıkı bir bağ dokusundan oluşmuştur. Bu tabakada periosteum ile alttaki kemik doku arasındaki ilişkiyi sağlayan çok sayıda kan damarı bulunur. Periosteumun dış tabakasından çıkan kalın kollajen liflere Sharpey lifleri denilmektedir. Bunlar içeride kemiğin lamellar sistemine kadar girerek periosteumu kemik matrikse bağlarlar. Periosteumun daha gevşek ve hücresel yönden zengin iç tabakası osteoblastlara dönüşebilme özelliğine sahiptir (1,6).

2.1.4.2. Endosteum

Endosteum, kemik iliği stromasının periferik tabakasıdır. Kemik üretim potansiyeli açısından periosteuma benzer ancak daha incedir. Genellikle tek kat yassı hücrelerden oluşur ve bağ dokusu fibrilleriyle ilişkilidir. Kemikte bulunan tüm boşlukları, Havers kanalları, Volkmann kanalları ve süngerimsi kemiğin ilik boşluklarını tamamen örtmektedir (1).

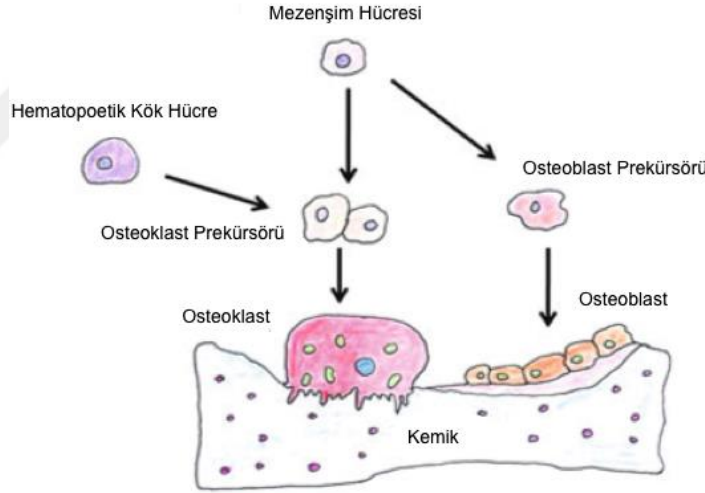
2.1.5. Kemik Hücreleri

2.1.5.1. Osteoprogenitör Hücreler

Kemiğin esas hücrelerini oluşturan osteoprogenitör hücreler, oval çekirdekli, yassı hücrelerdir (29). Mezenşim kaynaklı osteoprogenitör hücreler endosteumda ve periosteumda bulunurlar. Büyüme sonrasında pasif hale geçen bu hücreler, kemiğin internal reorganizasyonunda ve kırık iyileşmesinde aktive olurlar (21-27).

2.1.5.2. Osteoblastlar

Osteoblastlar, organik kemik matriksini sentezleyen, kalsifikasyona yardımcı olan, kalsiyum ve fosfat metabolizmasını düzenleyen kemik yapıcı hücrelerdir ve osteoprogenitör hücrelerden gelişirler (Şekil 2.2) (22,33).



Şekil 2.2. Osteoblast ve osteoklastların oluşumu (23).

Sık endoplazmik retikulum, gelişmiş golgi cisimciği ve içleri kollajenle dolu salgı kesecikleri içeren osteoblastlar, 20-30 mikrometre (μm) çapındadırlar, büyük bir çekirdek ve hücre uzantılarına sahiptirler (22,33). Kollajen ve kollajen olmayan matriks proteinlerinin yanında, büyüme faktörleri sitokinler, alkali fosfataz, prostaglandinler ve nötral proteazları da üretirler (22).

Osteoblastlar, kemik trabeküllerinin yüzeyinde yer alarak organik kemik

matriksini üretirler. Kollajenden oluşturulmuş yapı üzerine hidroksiapatit kristalleri çökerek inorganik kısımlar meydana gelir. Bu sırada bazı osteoblastlar kemik içinde kalarak osteosite dönüşür, bir kısmı ise periost ve endosteumda varlığını sürdürmeye devam ederler (28).

2.1.5.3. Osteositler

Kemik yapımı sırasında lakünler içinde kalan osteoblastlar, organellerinin çoğunu kaybederek osteositlere dönüşürler. Osteositler kemiğin esas hücreleri olan olgun kemik hücreleridir (12,18).

Osteositler, kalsiyum akışını kontrol ederek kemiğin mineral düzeyini dengeler, hasarları tespit eder ve hücrelerarası ilişkiyi sağlayarak bükülme kuvvetlerinin büyüklük ve dağılımına göre kemiğin yeniden şekillendirilmesini düzenler (34).

Osteoblastlar, kanaliküller aracılığıyla diğer hücrelerle sitoplazmik uzantıları ile iletişim halindedirler. Bu şekilde metabolik faaliyetleri için gerekli olan molekül ve iyonların transferini sağlarlar (20). Osteositlerin, osteoblastlara nispeten endoplazmik retikulum ve golgi cisimciği içerikleri daha az, çekirdek kromatinleri ise göre daha yoğundur. Osteositler kemik matriksinin devamlılığından sorumlu hücrelerdir ve osteoklastların yürüttüğü kontrollü apoptoza uğrarlar (30).

Osteositler olgun kemikte en fazla bulunan hücre tipidir. Yaşlanmayla, östrojen hormonunun azalmasıyla ve glukokortikoid yapısındaki hormonların artmasıyla osteositlerin sayısı azalır (32). Osteositerin kemiğin diğer hücre tiplerine dönüşebilme özellikleri vardır. Gerekli durumlarda lakünlerinden dışarı çıkan osteositler dinlenme halindeki osteoprogenitör hücrelere, bunlarda osteoblastlara dönüşebilirler (1).

2.1.5.4. Osteoklastlar

Osteoklastlar kemik dokunun yıkımından sorumlu esas hücrelerdir. Özellikle kemik yıkımının olduğu bölgelerde bulunan çok çekirdekli dev hücrelerdir. Kemiğin yeniden şekillendirilmesinden sorumlu olan osteoklastlar, kalsiyumun kemik dokusundan kana salınmasında ve vücut sıvılarında kalsiyum miktarının düzenlenmesinde rol oynarlar (1). Osteoklastların sitoplazmaları genellikle asidofiliktir, çok sayıda lizozomları, mitokondirileri ve iyi gelişmiş bir golgi cisimcikleri vardır. Bu hücreler Howship lakünası adı verilen boşluklarda yerleşmişlerdir. Duruma göre aktif veya pasif durumda bulunan osteoklastlar, kemik matriksine ait organik ve mineral bileşenleri çözerek işlev görürler. Aktif osteoklastlar yıkım yapılacak kemik yüzeyine doğru parmaksı uzantılar yaparlar. Osteoklastlar, kemik matriksi yüzeyine tutunduğu bu parmaksı sitoplazma uzantılarından salgıladıkları proteolitik enzimler ve asitler aracılığı ile organik matriksi ve kemik tuzlarını eriterek, kemik rezorpsiyonunu gerçekleştirirler (24)

Yaşam süreleri 3-4 hafta olan osteoklastların etkinlikleri bifosfonatlar, kalsitonin ve östrojen hormonunu gibi etkenlerle azalır, paratiroid, tiroksin hormonları ve D vitamini ile artar (19).

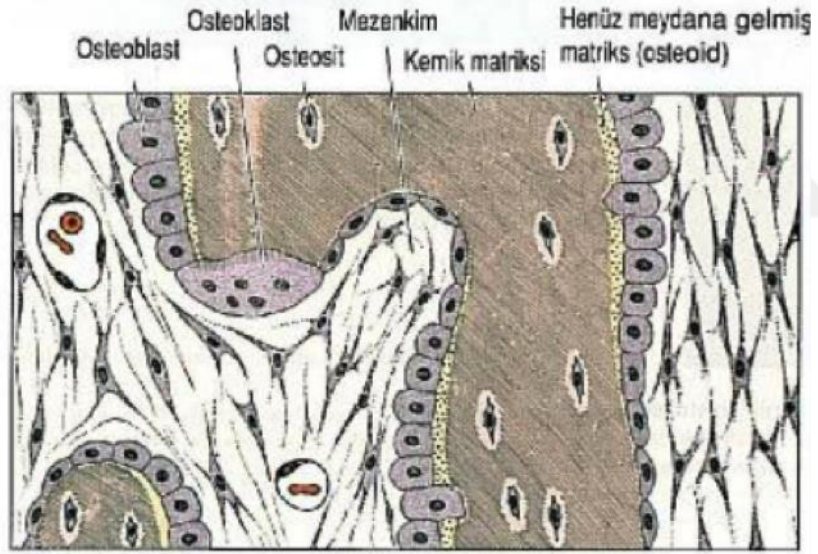
2.1.6. Kemik oluşumu

Kemik doku, ilgili bölgede bulunan bağ dokunun farklılaşmasıyla oluşmaya başlar. Embriyoda meydana gelen kemik oluşumu iki şekilde tanımlanmıştır. Kemik doğrudan bağ dokusundan meydana geliyorsa intramembranöz kemikleşme, önceden ortamda bulunan kıkırdak dokusu içinde gerçekleşiyorsa endokondral kemikleşme olarak adlandırılır. Bazı patolojik durumlarda kemik dokusu dışındaki dokularda da kemik oluşumu görülebilir, bu oluşuma ektopik kemik oluşumu adı verilir (1,49,50).

2.1.6.1. İnamembranöz Kemikleşme

Intramembranöz kemikleşme mezenşim kökenli yoğun embriyonel bağ dokusunun içinde oluşumuna başlar (14). Kemiğin oluşacağı bölgelerde mezenşim hücreleri yoğunlaşıp sitoplazmik uzantılarıyla birbirleriyle iletişime

geçer. Hücreler arasındaki boşluklar ince kollagen fibril demetleriyle doldurulur. Damarlar bir ağ oluşturarak, ilk oluşan trabeküller de dallanarak, birbirleriyle anastomoz yapan bir yapı meydana getirirler. Oluşan bu ilk şekillenme yanında, etraftaki bağ dokusu hücrelerinde de değişiklikler görülmeye başlar. Trabeküllerin yüzeylerinde toplanan bu hücreler de yavaş yavaş büyüyüp genişler ve sonunda osteoblast haline dönüşürler (1). Bu dönüşümden sonra osteoid maddenin mineralizasyonu gerçekleşir. Osteoid madde mineralize oldukça lakünalar içinde hapis kalan osteoblastlar osteoklastlara dönüşürler ve birbirleriyle iletişim kurarlar (25). Oluşan kemik üniteleri, kemikleşme merkezinden dışa doğru yer değiştirme mekanizmasıyla büyürler. Osteoblastların ve osteositlerin yeni kemik yapımına devam etmesiyle trabeküller büyüyüp, ağ şeklinde yapılanarak kansellöz kemiği oluştururlar (Şekil 2.3) (13,16).



Şekil 2.3. İntramembranöz kemikleşme (15).

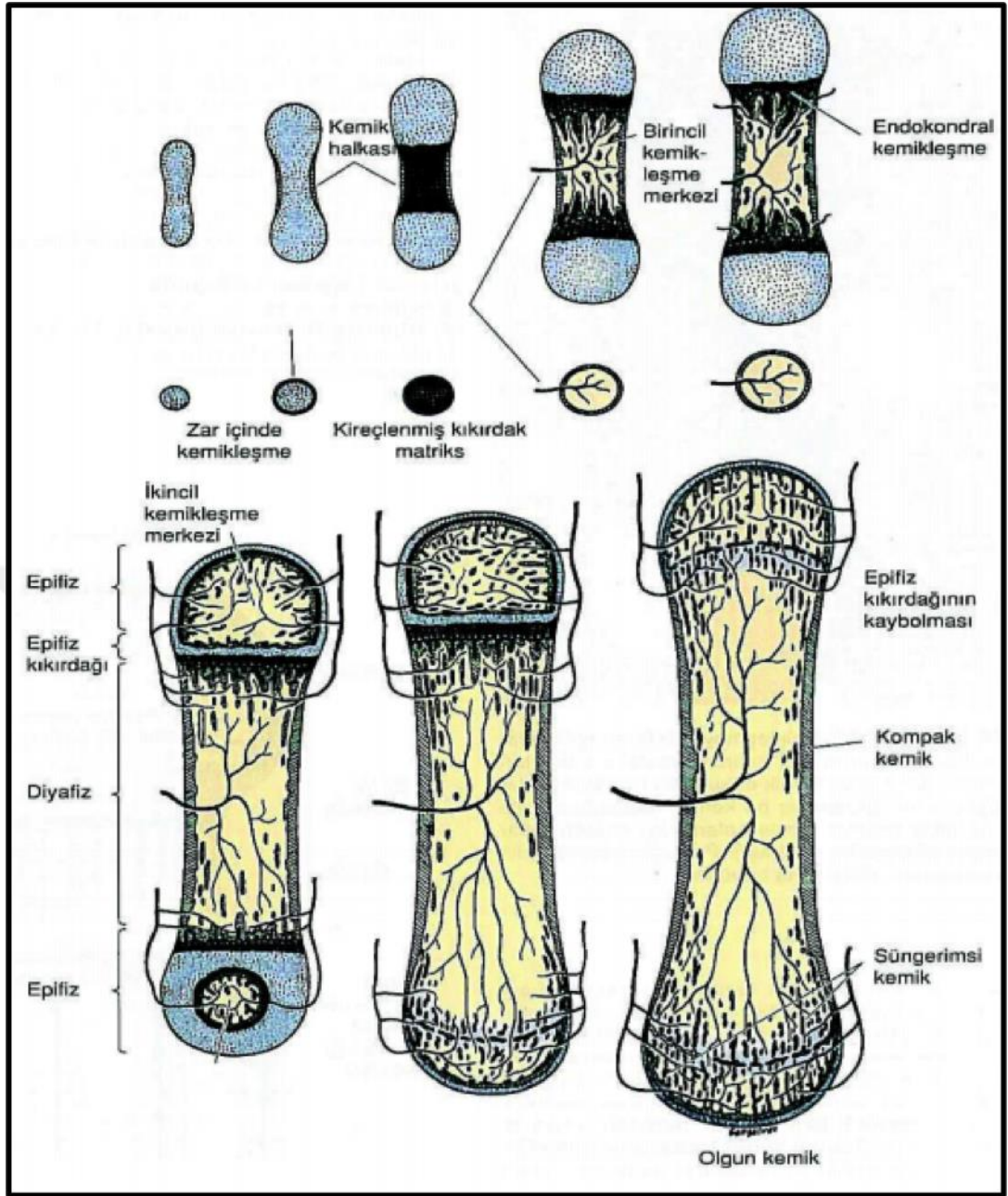
Frontal, parietal, oksipital ve temporal kemiklerin bir kısmı, mandibula ve maksiller kemiklerin bazı kısımları intramembranöz kemikleşme ile meydana gelirler (14).

2.1.6.2. Endokondral Gelişim

Embriyogenik yaşamda iskeletin büyük bir kısmı kıkırdaktan oluşur. Bu doku daha sonra rezorbe olur ve kemik ile yer değiştirir. Bu olaya endokondral kemikleşme adı verilir.

Endokondral kemikleşmede ilk önce kemiğin mezenşim dokusundan hyalin kıkırdak yapıda küçük bir taslağı oluşur (26). Daha sonra kıkırdak taslak apozisyonel büyüme ile uzunluğunu arttırır, diafiz ve epifizler oluşur. Kıkırdak modelde yer alan kondrositler kıkırdak dokuyu rezorbe ederek, geride trabeküllü kıkırdak matriksi bırakır. Bu taslağın üzerinde periost ince bir tabaka yeni kemik dokusu oluşturur. Yine bu kıkırdak taslakta ilkel mezenşim dokusu ve kan damarları çoğalır. İlerleyen dönemlerde ilkel mezenşim dokusu osteoblastlara ve kemik iliği hücrelerine dönüşür. Bu osteoblastlar da ağısı kemiği oluştururlar (17).

Kıkırdak taslağın uç kısımları orta kısımdan primer kemikleşme merkezi denilen geniş bir alanla ayrılır ve kıkırdağın her iki ucu büyümesine devam ederek yavaş yavaş kemikleşmeye başlar. Devam eden süreçte uzun bir diafiz ve bunun her iki ucunda kıkırdak dokudan oluşmuş epifizlerden meydana gelmiş yapı ortaya çıkar. Diafiz ile her iki epifiz arasında kalan bölge kemiğin boyunun uzamasını sağlar. Genel iskelet sisteminin tamamlanmasıyla ve hormonal etkenlerle kıkırdak oluşumu durur, diafiz ile epifiz arası kemikleşerek birleşme tamamlanır (Şekil 2.4) (17).



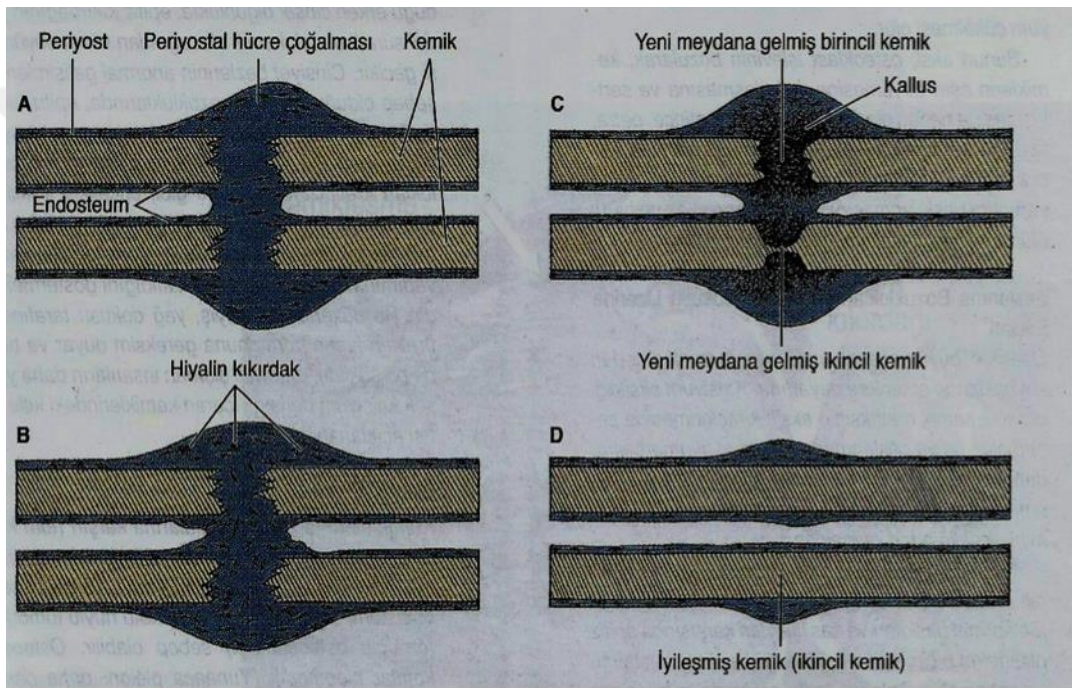
Şekil 2.4. Endokondral kemikleşme (24).

Kemiğin fonksiyona girmesi onu yeniden şekillendirerek kompakt yapıda bir dış tabaka ve kansellöz yapıda bir iç tabaka oluşmasını sağlar. Yaşlanma ile birlikte orta kısım rezorbe olarak kemik iliği ile dolu geniş bir boşluk haline gelir. Kemikte meydana gelen bu remodeling hayat boyunca devam eder (17,31).

Vücuttaki uzun kemiklerin oluşumu endokondral kemikleşme ile gerçekleşir.

2.1.7. Kemik İyileşmesi

Kemik doku, yapısal gerilim ve vücudun kalsiyum ihtiyacı gibi etkenlerden ötürü sürekli olarak yapım ve yıkıma maruz kalan dinamik bir dokudur. Kemik iyileşmesi, iskelet gelişimi ve büyümenin belirli evrelerinin tekrarlandığı, hücreler, büyüme faktörleri ve hücre dışı matrisin etkisinde gerçekleşen kompleks bir süreçtir. Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında kemik iyileşmesi, pratikte birbirinden ayrılması zor karma görüntü veren, histolojik olarak tanımlanabilmiş dört aşamadan oluşmaktadır (Şekil 2.5) (10).



Şekil 2.5. Kırığın iyileşmesi (24).

2.1.7.1. İnflamasyon Fazı

Travma sonrası 12-14 saat içinde, bölgede vasküler yapıların parçalanması ile trombosit agregasyonu ve pıhtı oluşumu başlar. Oluşan pıhtı enflamasyon hücrelerine, endotelial hücrelere ve fibroblastlara matris sağlar (11).

Akut enflamatuvar yanıt 24 saatte pik yapar, 7.günde tamamlanır. Bölgeye ilk önce nötrofiller göç eder daha sonra makrofaj, lenfosit ve plazma hücreleriyle yer değiştirirler. Makrofajlar hem bölgedeki nekrotik dokuları ortadan kaldırır hemde salgıladıkları sitokinler ve büyüme faktörleriyle iyileşme sürecini başlatırlar. Trombositler, makrofajlar ve kan hücreleri tarafından, transforme edici büyüme faktörü (TGF- β), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), trombositten türetilmiş büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörleri (FGFs), interlökin-1 ve 6 (IL-1, IL-6), tümör nekroz faktör (TNF- α), kemik morfogenetik proteinleri (BMPs), insülin benzeri büyüme faktörleri-1 ve 2 (IGF-1, IGF-2) ve makrofaj koloni uyarıcı faktörler salgılanır. Kemiğe uygulanan mekanik gerinimler, mezenşim hücreleri uyararak kondroblast ve osteoblastlara dönüşümünü sağlar. Yapım ve onarımda rol alan hücreler, kemik iliği, periost ve kan damarlarında köken alır (10).

2.1.7.2. Yumuşak Kallus (Granülasyon) Fazı

Bölgede oluşan fibrinden zengin granülasyon dokusu, yaralı kemik dokuları arasında kallus adı verilen ve bölgenin stabilitesini sağlayan kıkırdaktan bir çatı oluşturur. Bu aşamada bölgede hakim doku avasküler kıkırdak kallustur, ilerleyen safhalarda kemikleşme gerçekleşirken damarlanma da izlenir (11).

Bu aşamada bölgeye, hücresele seviyede kondroblast ve fibroblastların hakim olduğu görülür (10). Kondroblastların sentezlediği kollajen ve glikozaminoglikanlar sayesinde kıkırdak bir matris oluşur. Özellikle hyaluronik asit, kondrotin sülfat ve dermatan sülfat gibi glikozaminoglikanların yüksek su tutma kapasiteleri sayesinde matrisin boyutları artar. Kallus içinde kondrositlerin artmasıyla birlikte kıkırdak kallusta mineralizasyon başlar.

2.1.7.3. Sert Kallus Fazı

Primer kemik oluşumu olarak adlandırılan bu safha osteojenezin en etkin dönemidir. Yüksek osteoblast aktivitesi ve periferal kallus alanlarında gözlenen mineralize kemik matrisi ile karakterizedir (10). Sert kallus geliştikçe kalsifiye kıkırdak yerini non-lamellar kemiğe bırakır, mekanik açıdan daha rijit daha

sağlam hale gelir. Kalsifiye kırıkta bulunan yenilenmiş dokunun vaskülarizasyonu için uyarıcı etki yapar ve osteoblast ve osteoklastları bölgeye çeker. Osteoklastlar kırıkta bulunan matrisi rezorbe ederek yerinde non-lamellar kemiğin oluşmasını sağlar (11).

Vaskülarizasyonun artması bölge için kritik öneme sahiptir. Bölgenin damarlanması sonucu artan oksijen basıncı osteoblastların farklılaşması için gereklidir. Anjiyogenik faktörler kullanılarak damarlanmanın artırıldığı çalışmalarda kemik oluşumu ve iyileşmenin arttığı görülmüştür (11).

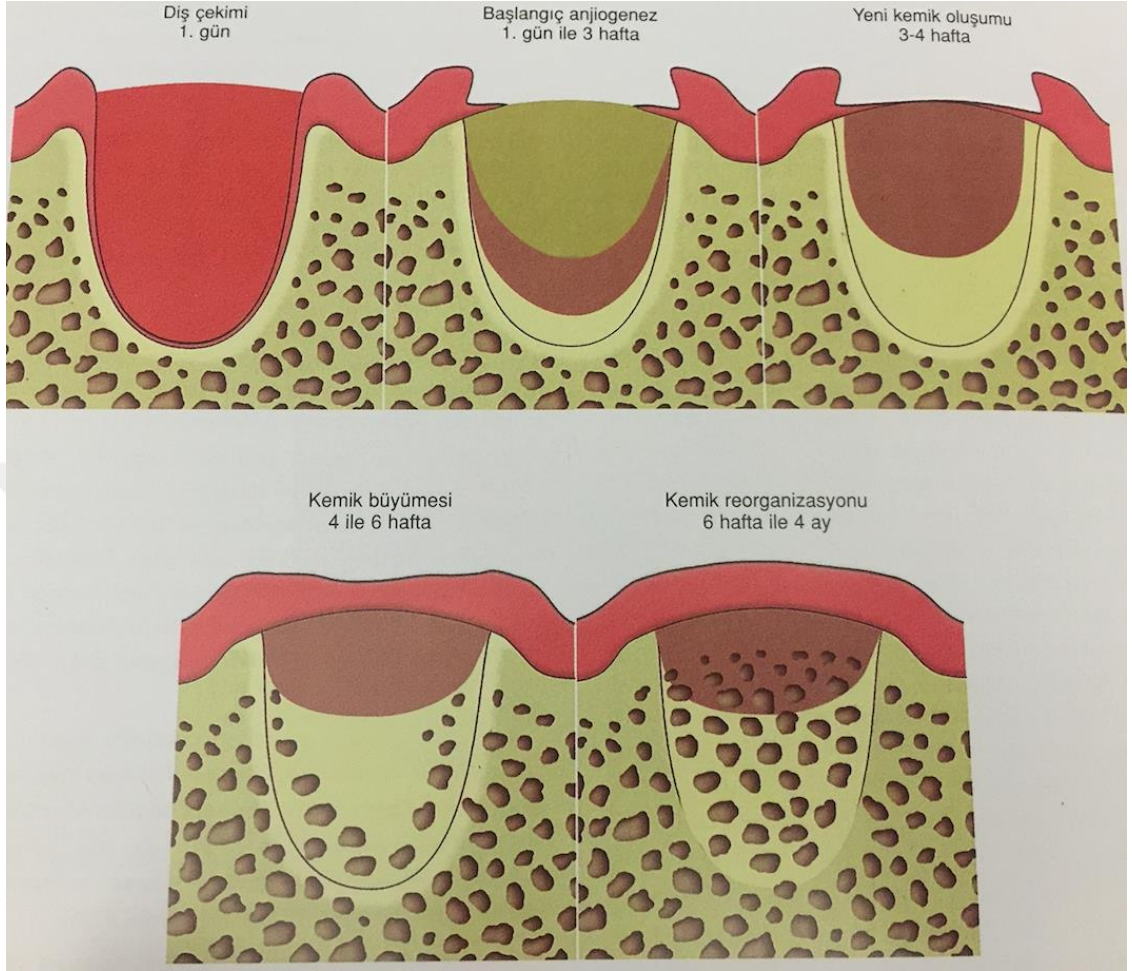
2.1.7.4. Yeniden Şekillenme (Remodeling) Fazı

Kemik iyileşmesinin son aşaması non-lamellar kemiğin lamellar kemiğe dönüşmesidir. Aşama birkaç aydan bir yıla kadar sürebilir ve damarlanma bu fazda da devam eder. Lamellar kemik kademeli olarak sert kallusun yerini alır, korteks ve medulla aşamalı olarak gelişirler. Çeşitli büyüme faktörleri, interlökinler ve sitokinler osteoklastları uyarak kırıkta bulunan dokunun rezorpsiyonunu sağlarlar. Ortadan kaldırılan kırıkta bulunan dokunun yerini osteoblastların ürettiği osteoid doku doldurur, böylece mineralizasyon sağlanır (11). Osteoklastlar yara alanındaki yeni kemiksi dokuyu yeniden şekillendirerek bozulmamış kemik anatomisini tekrar oluşturur. Osteoblastlar yeni kemikte daha fazla osteoid ve kalsiyum fosfat depolayarak mineralize matris yoğunluğunu artırırlar. Osteoklast ve osteoblastların bu aktiviteleri ile kemik çapı azalırken kemik yoğunluğu artar. Sonuç olarak kemik ağırlık taşıma ve fiziksel aktivitelere karşı koyma özelliğini yeniden kazanır (11).

2.1.8. Çekim Soketinin İyileşmesi

Diş çekim yarasının iyileşmesi kırık iyileşmesi ile benzerlik gösterir. Çekimden hemen sonra alveol kanla dolar, eritrositler küme yaparak çöker. Fibrin ağları oluşurken, periodontal membrandaki damarlar büzülür. Çekimden sonraki ilk saatler alveolün kan dolması engellenirse yara iyileşmesi gecikir ve kısmen de iyileşme olmayabilir. Alveolün kanla dolması aynı zamanda

debrislerin soket içerisinden uzaklaşmasını sağlar (51). Soketi dolduran kemiğin olgunlaşması 4-6 ay arasında gerçekleşir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Çekim soketini dolduran kemiğin olgunlaşması (52).

1. gün: 24 saat sonra vasküler değişimler başlar. Damarların vazodilatasyonu lökositlerin damar dışına çıkmasını sağlar. Alveolü dolduran fibrin iyileşmenin temelini oluşturur.

2. gün: Periodontal membrandan çıkan fibroblastlar yara çevresinden içeriye göç ederler. Yüzey epiteli proliferasyona başlar. Soketi oluşturan alveol kemiğinde osteoklastik aktivasyon belirlenir.

5. gün: Yara tabanında fibroblastlardan ve damar endotellerinden örülmüş bir yapı görülür. Sokette periodontal membran artıkları hala mevcuttur fakat yeni

yapılacak kemikle ilgili hiçbir belirti görülmez. Yara yüzeyinde kalın bir lökosit tabakası ve kenarlarda yüzey epiteli proliferasyonu vardır.

7. gün: Pıhtı formasyonu içindeki fibroblastlar çoğalmıştır. Yeni kapillerlerin sayısı artmıştır. Periodontal membran artıklarında rezorpsiyon başlamıştır. Alveol kemiğinde oldukça belirgin aşınmalar görülür. Yüzey epiteli ilerlemiştir, küçük yaralarda epitelizasyon tamamlanmış olabilir.

14. gün: Yapı iskeletin yerini olgun granülasyon dokusu almaya başlar. Yaranın periferinde henüz kireçlenmemiş genç trabeküller vardır. Genç kemik trabekülleri, periodontal membran artıklarındaki potansiyel hücrelerin osteoblasta dönüşmeleriyle meydana gelir. Dış alveolün özel kortikal kemiği yeniden yapılır. Fakat eskisi kadar yüksek değildir. Yüzeysel epitelizasyon tamamlanmıştır.

21. gün: İyileşmenin son anları ve kemikleşmenin tamamlandığı sürenin başlangıcıdır. Kısmen kireçlenen trabeküller radyografik olarak görülebilir (53).

2.1.9. Kemik İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Kemiğin gelişimi, büyümesi ve onarılması beslenme, hormonlar, sigara ve kullanılan ilaçlar gibi sistemik ve lokal birçok faktör tarafından etkilenmektedir.

2.1.9.1. Hormonlar

Paratiroid hormonunun osteoblastlar tarafından sentezlenen ve osteoklastların aktifleşmesinde rol alan bazı faktörlerin salınımında etkili olduğu görülmüştür (35). Paratiroid, bu şekilde doğrudan kemik rezorpsiyonunu arttırmaktadır. Ayrıca düşük dozlarda verildiğinde trabeküler kemik oluşumunu arttırdığı görülmüştür (37).

Kalsitonin, kan plazmasındaki kalsiyum iyonlarının düşüşü sonrasında salınarak osteoklastların kemiği rezorbe etmelerini engeller (35). Hipofizin anterior lobundan salınan büyüme hormonu, epifizeal plak gelişimini uyarır. Büyüme hormonu ve bu hormona bağımlı büyüme faktörleri, iskelet sisteminin

büyümesinde ve gelişmesinde önemli rol oynarlar. Kalsiyumun idrar ile atılmasını ve bağırsaktan emilimini de arttırmaktadır (38).

Cinsiyet hormonları, ossifikasyon merkezlerinin gelişmesi ve iskeletin olgunlaşmasına etkilerini, epifizial plak üzerinden göstermektedirler (35). Örneğin östrojenin eksikliği, osteoporozu neden olmaktadır. Overektomi yapılarak östrojen sentezi durdurulmuş hayvanlarda kırık iyileşmesinin olumsuz yönde etkilendiği gösterilmiştir (39).

Glukokortikoidler, osteoprogenitör hücrelerin osteoblastlara dönüşmesini ve kollajen üretimini engelledikleri için fazla salgılanmaları durumunda kırık iyileşmesini belirgin ölçüde olumsuz etkilemektedirler (40).

Bunun dışında birçok faktör (IL-1, tümör dejenere edici faktör, koloni uyarıcı faktör, osteoprotegerin, interferon gibi) farklı hücrelerce salınmakta ve kemik fonksiyonları üzerinde etkili olmaktadır (35).

2.1.9.2. Beslenme

Kemik yapının gelişimi için birçok besin maddesi etkin rol almaktadır. Kalsiyum ve fosfor açısından zengin içerikli besinler kemik gelişimini olumlu etkilemektedir. Özellikle kalsiyumun bağırsaklardan emilimi ancak D vitamini varlığında gerçekleşmektedir (35).

İnsan vücudunun yaşamsal fonksiyonları için önemli bir yeri olan proteinlerin, enerji üretimi amacıyla kullanıldıklarında açığa çıkan sülfat metabolitleri böbreklerden atılmaktadır. Bı işlem için de plazmadaki kalsiyum kullanılmaktadır. Sonuç olarak plazma kalsiyum miktarı azalarak kemik iyileşmesinde problemler oluşmaktadır (41).

Bağ dokusunun temel yapısını oluşturan kollajenin sentezinde C vitamini, B6 vitamini ve çinko görev almaktadır. Bu faktörlerin eksikliğinde de kemik iyileşmesi yavaşlamaktadır (42).

2.1.9.3. Yaş

Artan yaşla orantılı olarak mezenşimal hücre farklılaşması, yeni kemik dokusu gelişmesi ve kırığın yeniden şekillenmesi yavaşlar. Ayrıca artan yaşla birlikte kadın hastalarda osteoporöz riski de kemik iyileşmesini etkilemektedir.

2.1.9.4. Alışkanlıklar

Sigara, doku yenilenmesini olumsuz yönde etkilemekte ve yara iyileşmesini geciktirmektedir (45). Nikotinin vazokonstrüktör etkisi kırık bölgesine olan kan akımını azaltmaktadır (46). Nikotinin kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkilemesine neden olan diğer özellikleri ise karboksihemoglobin düzeyinde artış, platelet agregasyonunda artış, kan viskozitesinde artış ve kollajen birikmesinde azalmaya neden olmasıdır (47).

Kronik alkol kullanımının kemik yapımını azalttığı bilinmektedir. Alkol bağımlısı bireylerin iliyak kemik densitometre değerlerinin kullanmayan bireylere nazaran daha düşük olduğu rapor edilmiştir (48).

2.1.9.5. Sistemik Hastalıklar ve İlaçlar

Diyabet, anemi, raşitizm gibi hastalıklar ve beslenme bozuklukları, kemik iyileşmesini geciktirir.

Kemik iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen hastalıkların başında diyabetes mellitus gelmektedir. Diyabetes mellitusun insüline bağımlı veya bağımsız olmak üzere iki tipi mevcuttur. Her iki tipinde de plazmadaki glukoz miktarı artmaktadır. Diyabetin kemik iyileşmesi üzerine olan olumsuz etkilerinin mekanizması için birçok hipotez ileri sürülmüştür. Kabul gören mekanizmalardan birisi diyabette osteoblast aktivasyonundan sorumlu faktörlerin salgılanmasının azalması ve buna bağlı olarak kemik iyileşmesinin bozulmasıdır (43).

Glukokortikoid hormonların fazlaca salgılanması kemik iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca uzun süreli kortikosteroid ilaçların kullanılmasını gerektiren romatizmal eklem hastalıkları, otoimmün deri hastalıkları, cushing sendromu, lupus eritematozus gibi durumlarda da kemik iyileşmesi olumsuz etkilenmektedir (40).

Paget hastalığı, osteopetrozis, raşitizm, osteomalasia, osteogenezis imperfekta, Gaucher hastalığı, polistatik fibröz displazi gibi iskelet sisteminde genel bir tutulumu neden olan genetik ve metabolik hastalıklar da kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir (35).

Prostaglandinlerin bütün vücut dokularında olduğu gibi diş ve diş çevresi dokularında da bulunduğu ve iltihabi olaylarda aktivitelerinin arttığı gözlenmiştir. Diş çekimi gibi sekonder yaralarda, hücre ve doku kaybı fazla olduğundan tamir işlemi daha karmaşıktır ve iltihabi reaksiyon daha şiddetlidir. Buna bağlı olarak sekonder iyileşmede prostoglandin benzeri aktivite normal dokuya göre artmaktadır. Ayrıca sekonder iyileşmenin daha uzun bir zaman süresinde gerçekleşmesine paralel olarak prostoglandin aktivite düzeyi de anlamlı olarak yüksek bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada, non-steroid antiinflatuar ilaçların (NSAID) kemik iyileşmesini yavaşlattığı belirtilmiştir. NSAID'lerin, prostaglandinlerin osteoblastik aktiviteyi artırıcı etkisini engelleyerek kemik iyileşmesini geciktirdiği düşünülmektedir (44)

Hasta tarafından kullanılan ilaçlarında kemik oluşumunu ve iyileşmesi üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda sıkça kullanılan denosumab ve bifosfonat türü ilaçlar, kemiği ciddi şekilde etkilemektedir. Özellikle uzun yarılanma ömürleri olan bifosfonat grubu ilaçlar, kemik remodelingini olumsuz yönde etkilerler.

Osteoporöz, paget gibi sistemik rahatsızlıklardan metastaz tehlikesi bulunan malign rahatsızlıklara kadar geniş bir kullanım alanı olan bifosfonatlar osteoklastlar üzerinden fonksiyon görürler. Bifosfonata maruz kalan osteoklast hücreleri fonksiyonlarını yitirerek ölürlürl. Normal yaşam süresini dolduran fakat osteoklastlar tarafından rezorbe edilemeyen kemik dokusu nekroze olur ve ortamdaki uzaklaştırılmadığı için sağlıklı kemik dokusunun devamlılığını bozar. Bu yüzden kemik hem yeniden remodele olamaz hem de geride sağlıklı bir doku bırakır.

2.2. Bifosfonatlar

2.2.1. Tanım

Bifosfonatlar, kemik metabolizmasını düzenleyen endojen inorganik pirofosfatların metabolize olmayan sentetik analoglarıdır. Pirofosfatların vücutta hızla metabolize edilmelerini engellenmesi için türevlerinin aranması sırasında bifosfonatlar keşfedilmiştir (54).

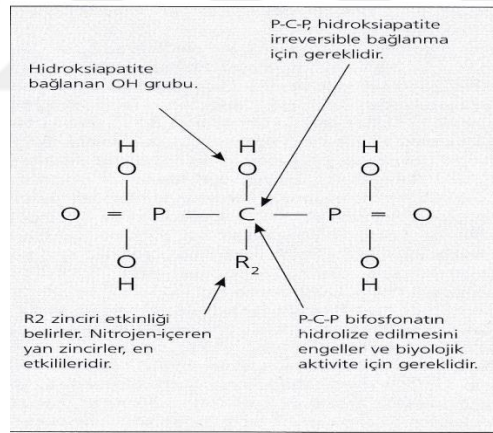
Bifosfonatlar, osteoklast metabolizmasını inhibe ederek etki gösterirler ve bu özelliklerinden ötürü osteoporöz, osteopetrozis, paget gibi kemik metabolizmasını ilgilendiren hastalıkların tedavisinin yanı sıra, maligniteye bağlı hiperkalsemi, multiple myelom, gibi malignitelerde ve malign tümörlerin kemik metastazının engellenmesinde kullanılırlar (54).

Bifosfonatlar, merkezi karbona bağlı iki fosfonat grubu içerir, pirofosfatlarda merkezde karbon yerine oksijen vardır. Bifosfonatlar, kalsiyum gibi şelasyon kapasitesine sahip iki değerlikli katyonlarla üç boyutlu yapılar oluşturduğundan, öncelikle yenilenen kemik yüzeyleri olmak üzere, kemiklere güçlü afiniteleri vardır (57).

Bifosfonatlar kemikteki hidroksiapatite merkezlerindeki karbon ile bağlanır ve değişken periferel zincirleri (R_1 , R_2) vardır (Şekil 2.7) (55,76). Kemik rezorpsiyonunu önleyici etkiden sorumlu asıl zincir azot grubu olan R_2 zinciridir (Şekil 2.8) (58).

	R1 zinciri	R2 zinciri
Etidronat	OH	—CH ₃
Klodronat	Cl	—Cl
Tiludronat	H	- S - - Cl
Pamidronat	OH	—CH ₂ —CH ₂ —NH ₂
Alendronat	OH	—(CH ₂) ₃ — NH ₂
İbandronat	OH	-CH ₂ -CH ₂ N
Risedronat	OH	
Zolendronat	OH	

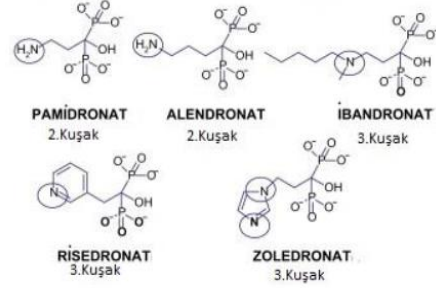
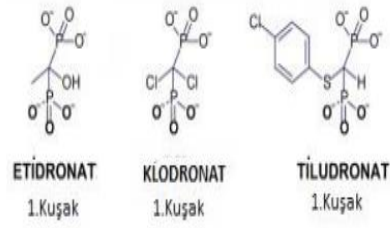
Şekil 2.7. Bifosfonatların R₁ ve R₂ zincirleri (54).



Şekil 2.8. Bifosfonatları temel kimyasal yapısı (54).

Bifosfonatların intestinal emilimi zayıftır, böbreklerden metabolik değişime uğramadan atılırlar ve hidroksiapatit kristallerine afiniteleri yüksektir (77).

Bifosfonatlar azot içeriklerine göre azot içermeyen bifosfonatlar (alkali bifosfonatlar) ve azot içeren bifosfonatlar (amino bifosfonatlar) olmak üzere iki gruba ayrılırlar (Şekil 2.9) (78).



Azot içermeyen bifosfonatlar.

Azot içeren bifosfonatlar.

Şekil 2.9. Azot içeriklerine göre bifosfonatlar (54).

Azot içermeyen bifosfonatlar birinci kuşak bifosfonatlar olarak da bilinen ilk bifosfonatlardır. R₂ zincirleri kısadır ve azot içermez. Kemik dokuya ulaştıkları zaman osteoklastlar tarafından hücre içine alınırlar, vücutta çok hızlı metabolize edilirler. (54).

Birinci kuşak bifosfonatlar ve ticari isimleri.

1. Etidronat (Didronel)
2. Tiludronat (Skelid)
3. Klodronat

Azot içeren bifosfonatların uzun R₂ zincirleri vardır (ikinci ve üçüncü kuşak bifosfonatlar). Ortadaki temel karbon molekülüne bağlı azot grubu sayesinde diğer bifosfonatlardan 100-2000 kat daha güçlüdürler. (54).

İkinci kuşak bifosfonatlar ve ticari isimleri.

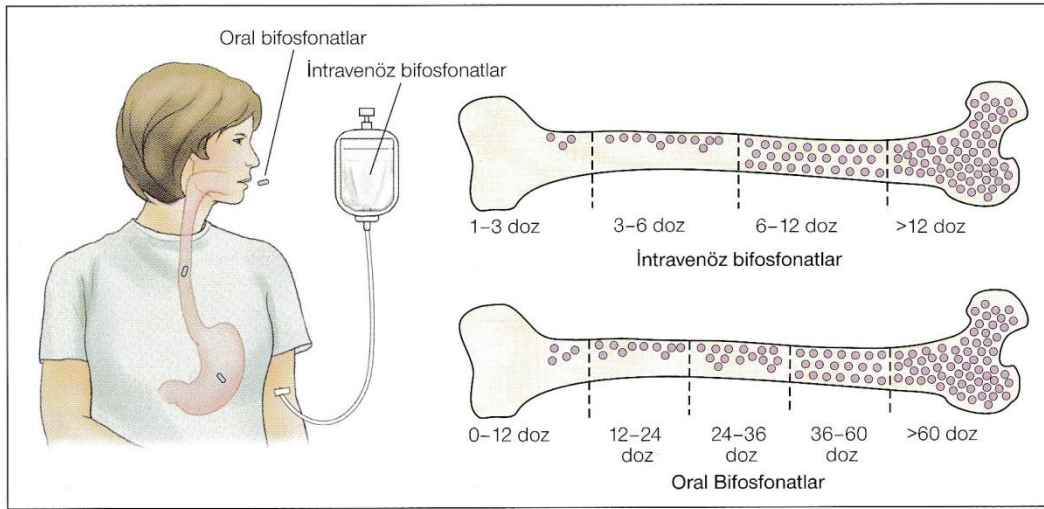
1. Alendronat (Fosamax)
2. Pamidronat (Aredia)

Üçüncü kuşak bifosfonatlar ve ticari isimleri.

1. Risedronat (Actonel)
2. İbandronat (Boniva)
3. Zoledronat (Zometa)

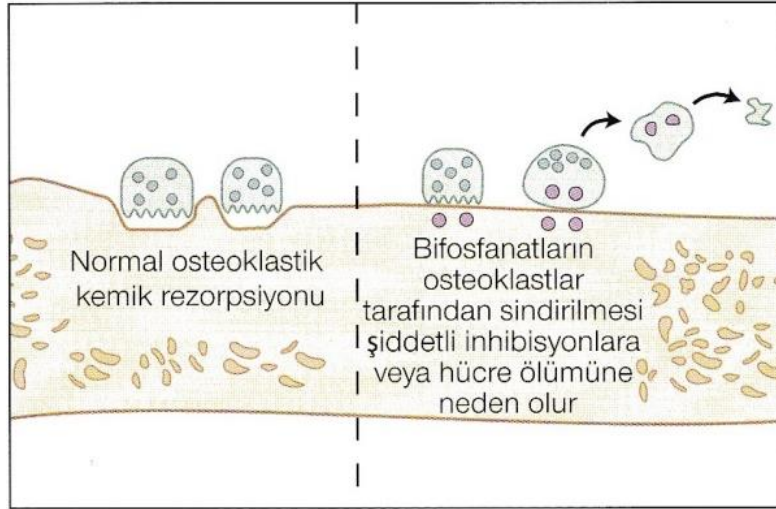
2.2.2. Bifosfonatların işleyiş mekanizması ve farmakokinetiği

Tüm bifosfonatların temel biyolojik etkisi kemik rezorpsiyonunu ve böylece kemik döngüsü ve yenilenmesini inhibe etmektir. Bu etki aynı zamanda serum kalsiyum seviyesini düşürür. Bu osteoklastik veya rezorpsiyonu engelleyici etkisinin sebebi osteoklastın inhibisyonu ve/veya irreversible hücre ölümüdür. Oral yada intravenöz yolla herhangi birinin alınması sonrasında bu bifosfonatlar tüm kemiklerin yüzeyindeki mineral kristallere kolayca tutunur. Bifosfonatların tekrarlayan dozları kemik matriksinde birikir (Şekil 2.10) (54).



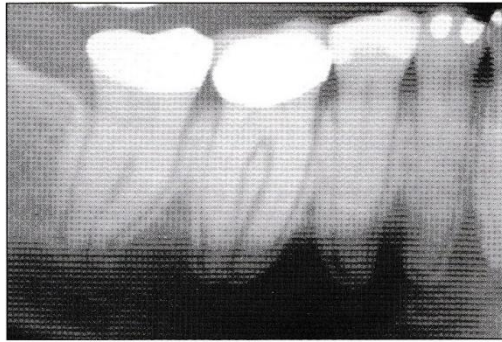
Şekil 2.10. Intravenöz ve oral bifosfonatların tekrarlayan dozları kemikte birikir (54).

Mikroskobik olarak osteoklastın, howship lakün rezorpsiyon bölgesi sınırında düzensiz sınırını kaybettiği, kemiğin yüzeyinden ayrıldığı ve öldüğü gözlemlenir (Şekil 2.11) (54).



Şekil 2.11. Bifosfonatlar osteoklast apoptozisine yol açar (54).

Kemik rezorpsiyonu ve buna eşlik eden BMP ve IL-1 ve IL-2 gibi kemik indüksiyon proteinleri olmadan eski kemik bölgeden uzaklaştırılmaz ve yeni osteoid oluşmaz. Bundan dolayı eski kemik, programlanmış hayat süresinden daha fazla ortamda kalır. Osteositler ölümsüz hücreler olmadığı için sonunda geride nekroze doku bırakarak ölürlür. Osteositin fonksiyonu yeni kemik oluşturmak değil, mevcut kemiğin mineral matriksini korumak için bir mekanoreseptör gibi davranmaktır. Bu nedenle eğer bir osteosit normal kemik remodelinginin dışında kalırsa kemiğe daha çok mineral matriksi sağlar. Benzer hipermineralizasyon, bifosfonat toksisitesine bağlı olarak alveoler kemikte daha fazla osteosklerozla devam eden lamina dura sklerozu şeklinde görülür (Şekil 2.12). Osteoklastların disfonksiyonu veya genetik eksikliğiyle karakterize osteopetroziste bunun gibi hipermineralizasyonlar daha çok görülmektedir (54).



Şekil 2.12. Erken dönem bifosfonat toksisitesinin neden olduğu lamina dura sklerozu (54).

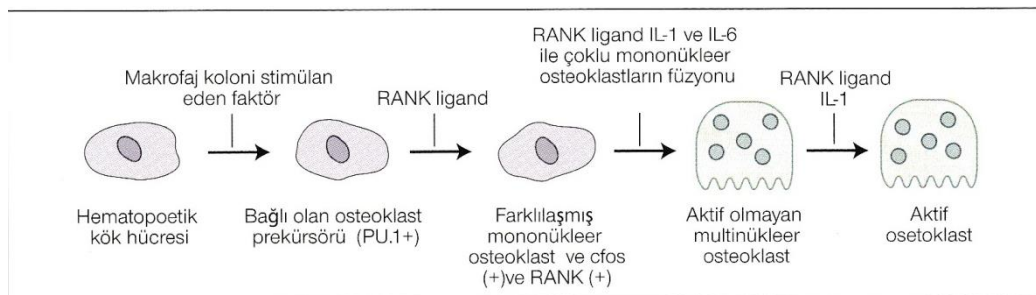
Bifosfonatların indüklediği osteonekrozun klinik problemlere katkısı kemik matriksinde kümülatif birikimidir. Oral bifosfonatların sadece %0.64'ü ince bağırsakta emilir ve bu miktarın %30-40'ı böbrekler tarafından elimine edilir. Bu nedenle sadece %0.5'i kemiğe ulaşır. Oral ve intravenöz bifosfonatların dolaşımdaki yarılanma süresi 0.5 saatten maksimum 2 saate kadar değişebilir ve bu da kemik matriksine hızlı tutulumları açıklar (54).

Tekrarlayan dozlar kemik matriksinde birikir ve sadece kemik oluşum siklusunun bir parçası olan, osteoklastlarla yönlendirilen rezorpsiyon mekanizması ile uzaklaştırılabilir. Bifosfonatlar osteoklastlara toksik etkili olduğundan ve kemik döngüsünü engellediğinden biyolojik açıdan içinden çıkılmaz bir durum ortaya çıkar. Her dozda artan osteoklast toksisitesinin etkisiyle kemiklerden özellikle çene kemiklerinden birikmiş olan bifosfonat güvenli bir şekilde uzaklaştırılamayabilir. Bu nedenle bifosfonat toksisitesi hem doz hem zamana bağlıdır (54).

2.2.3. Bifosfonatların kullanım endikasyonları

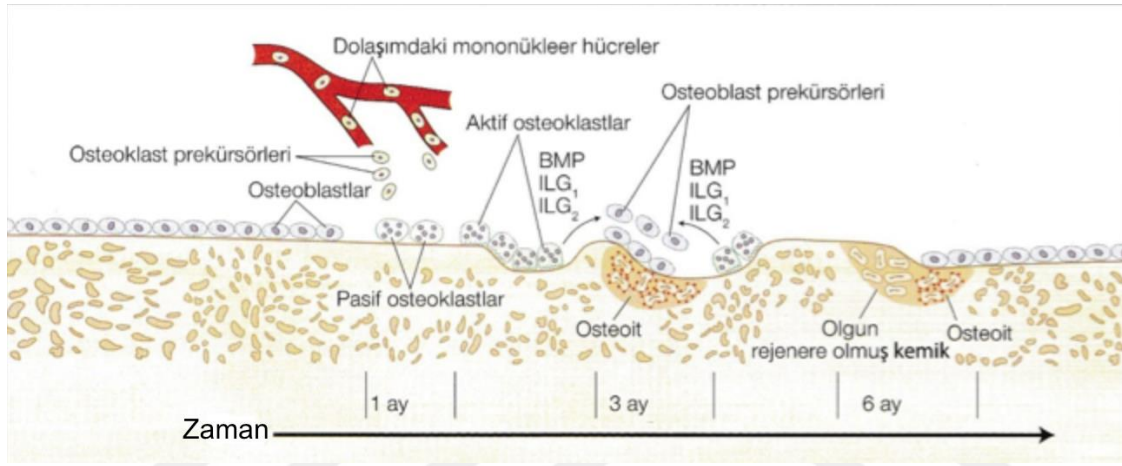
Bifosfonatların kullanım endikasyonlarını anlayabilmek için öncelikle osteoklastların işleyiş mekanizması ve osteoklastlarla osteoblastlar arasındaki ilişkinin tam olarak anlaşılması gerekmektedir (54).

Osteoklastlar, kemik iliğinde osteoklast prekürsörlerden gelişir. Bu prekürsör hücreler dolaşan mononükleer hücreler olarak kemik iliğinden ayrılır, farklılaşır (Şekil 2.13) (54).



Şekil 2.13. Osteoklastların kemik iliğinden farklılaşması (54).

Normal kemik yenilenme döngüsünde, osteoklastlar paratiroid hormona cevap olarak howship lakünlerine ph'ı 1 olan hidroklorik asit salgılayarak kemiğin yüzey alanlarında düzensiz sınırlar oluşturacak şekilde kemiği rezorbe ederler. Bu kuvvetli asit, kollojenaz enzimiyle %99'un üzerinde kollajen içeren kemik matriksinin organik komponentinin yıkımını tetikleyerek kemik mineral matriksini demineralize eder. Bu olaylar zinciri BMP, IL-1 ve IL-2'nin salınımını hızlandırır. Bu faktörler lokal dolaşımdaki kök hücrelerin osteoblastlara dönüşümünü destekler ve yeni kemik oluşumu için sitimüle eder (Şekil 2.14) (54).



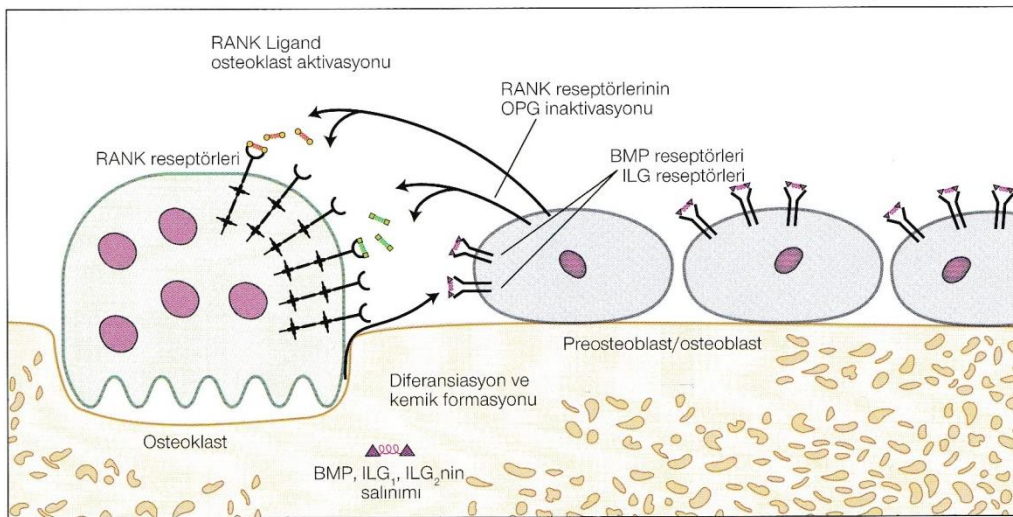
Şekil 2.14. Kemiğin remodelingi (54).

Bu yeni farklılaşmış osteoblastlar, osteoid salgılar ve ilerde olgun kemiğe dönüşecek osteositlere dönüşürler. Osteoklastik kemik rezorbsiyonu olmadan eski kemik yok edilemez ve ardından yeni, daha elastik kemik formasyonu oluşturulamaz. Yaşlanan kemik, hücre ölümünün normal sürecinden dolayı osteositlerini kaybeder. Sonuç olarak, kemiğin organik matriksi onarılamaz ve mineral matriksi elastik olmayan ve kırılgan, mikrofraktürlerle hasara uğratılmış bir hal alır. Kanaliküldeki kan damarları, volkmann kanalları ve havers sistemi içeriye kıvrılır ve kemiği ölü ve avasküler bırakır. Bu kemik, yeniden rezorbe olmalı ve yerine konmalıdır aksi halde ekspoze olur veya fraktürler gelişir (54).

Osteoklastlar ve osteoblastlar tarafından kemik yenilenmesinde ve iskeletsel homeostazda ortaya konulan faaliyetler ayırıcı ve inhibe edici geri bildirimlerle birbirini etkilerler. Fakat osteoblastlar her zaman osteoklastlara yetişememektedir. Rezorbsiyon yeni kemik apozisyonundan daha hızlı ilerlerse

fraktür, güçsüzlük ve organizmanın ölümüne yol açacak rezorbe olmuş boşluklara neden olur. Kemik rezorpsiyonunun kontrolsüz hızlı artan potansiyelinden ötürü osteoblastlar bu rezorpsiyonu kontrol etmek ve kısmen yavaşlatmak için bir mekanizmaya ihtiyaç duyarlar. Bu yüzden osteoblastlar, osteoklastların gelişim ve fonksiyonlarını kontrol eden osteoprotegerin (OPG) olarak bilinen proteini geliştirmişlerdir. Osteoprotegerin, osteoklast hücre membranına bağlanarak, osteoklastları sitimüle eden bir grup proteinle (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-b Ligand-RANKL) yarışır. OPG, osteoklast membranına bağlanarak bu proteinleri inhibe eder ve osteoklastın kemik rezorpsiyonunu uyararak her bir osteoklastın diferansiasyonunu, fonksiyonunu ve yaşamını geri dönüşümlü olarak düşürür. Osteoblastlar, osteoklastları hem açar hem kapatırlar çünkü osteoblastlar aynı zamanda osteoklastik kemik rezorpsiyonunu sitimüle etmek için RANKL da salgırlar (54).

Sonuç olarak osteoblastlar ve osteoklastlar birbirinin fonksiyon ve gelişimini hem arttırarak hem düşürerek düzenleyen karmaşık bir mekanizma ile birbirine bağlıdır (Şekil 2.15) (54).



Şekil 2.15. Osteoblast ve osteoklastların birbirini etki mekanizması (54).

Osteoklastlarla osteoblastlar arasındaki bu ilişki kemik remodeling döngüsünün temelini oluşturmaktadır ancak bifosfonatların osteoklast metabolizması üzerinden etki gösterdiği bilinmektedir. Kullanılacak bifosfonatın kullanım endikasyonu, doz ayarlaması, kullanım yolu vakalara göre değişiklik

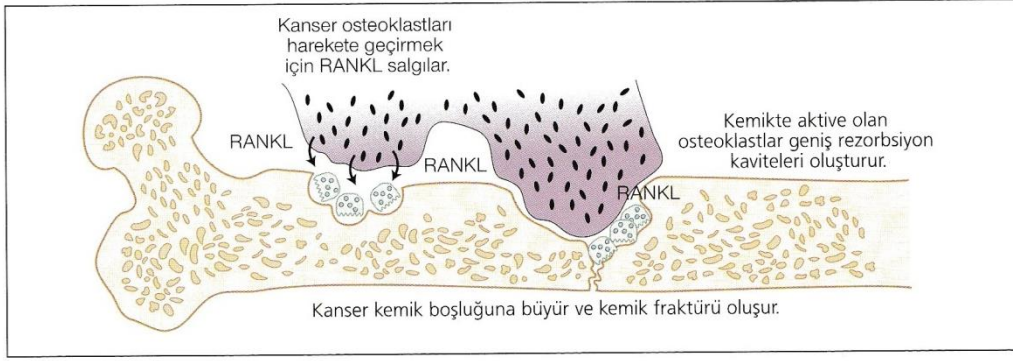
göstermektedir (Şekil 2.16) ve buna uzman hekim tarafından karar verilmektedir. (54).

Bifosfonat (Müseccel)	Primer endikasyon	Nitrojen içermesi	Doz	Kullanım yolu	Relatif etki
Etidronat (Didronel, Procter and Gamble)	Paget hastalığı	Hayır	300–750 mg/gün, 6 ay	Oral	1
Tiludronat (Skelid, Sanofi-aventis)	Paget hastalığı	Hayır	400 mg/gün 3 ay	Oral	50
Alendronat (Fosamax, Merck)	Osteoporöz	Evet	10 mg/gün; 70 mg/hafta	Oral	1,000
Risedronat (Actonel, Procter ve Gamble)	Osteoporöz	Evet	5 mg/gün; 35 mg/hafta	Oral	1,000
İbandronat (Boniva, Roche)	Osteoporöz	Evet	2.5 mg/gün; 150 mg/ay	Oral	1,000
Pamidronat (Aredia, Novartis)	Kemik metastazı	Evet	90 mg/3 hafta	IV	1,000–5,000
Zoledronat (Zometa, Novartis)	Kemik metastazı	Evet	4 mg/3 hafta	IV	10,000+
Zoledronat (Reclast, Novartis)	Osteoporöz	Evet	5 mg/yıl	IV	10,000+

Şekil 2.16. Bifosfonatların primer endikasyonları ve doz bilgileri (54).

2.2.3.1. Kanserler ve kemik metastazları

Pek çok dramatik etkilerine rağmen çoğu kanser, kendi başına kemiği rezorbe edemez. Bunu yerine bu işi osteoklastlara yaptırır. Yapılan çalışmalarda kanserlerin, kemik iliğinden osteoklast prekürsör hücreleri toplayabildiği ve onları kemiği rezorbe edebilen lokal mekanizmalar haline getirdiği gösterilmiştir (65,66). Kanser, kendisi RANKL ve diğer osteoklast stimule edici faktörleri salgılayarak kemiği rezorbe edebilir (Şekil 2.17) (54).



Şekil 2.17. Kanserlerin kemik metastaz mekanizması (54).

Osteoklast, fizyolojik cevaptan ziyade patolojik süreçten ötürü aktive edildiğinin farkına varmaz. Kemikte bir kanser odağı tarafından yapılan bu devamlı sitokin sekresyonu, içerisinde kanserin büyüebileceği, kemiğin önemli miktarlarını rezorbe eden osteoklastları stimüle eder. Bunun gibi kanser tarafından indüklenmiş rezorbsiyon yeni kemik oluşumlarını da yararsız kılar. Böylece tümör yükü artar ve/veya kemiğin bütünlüğünün kaybı, şiddetli kemik ağrısı, fraktürlere ve en sonunda hastanın ölümüne yol açabilir. Osteoklastların bu iletişime cevap vermesini engellemek için kanserler tarafından geliştirilen strateji oldukça güçlüdür. Pamidronat (aredia) ve zoledronat (zometa) , osteoklast popülasyonunu azaltır ve böylece kanserlerin salgıladığı RANKL veya diğer osteoklast aktive edici faktörlerden bağımsız olarak metastazı engellemiş olurlar. Aslen antikanser ilaç olmamalarına rağmen kemikte metastatik kanser birikimi olan hastalarda yaşam süresini ve kalitesini arttırmışlardır (65,66). Bu nedenle bu ilaçların osteonekroz komplikasyonları göz ardı edilmektedir. Günümüzde multiple myelom, metastatik meme kanseri, metastatik prostat kanseri, ve diğer kanser tiplerinde hastalar bu ilaçlardan faydalanmaktadır. Dozaj, uygulama sıklığı ve totalde biriken doz terapötik cevap için artmakta bu da “Bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws “ (BIONJ) komplikasyonuna yol açmaktadır. (54).

2.2.3.2. Malignansilerde hiperkalsemi

Hiperkalseminin semptomları, yorgunluk, patolojik uyku hali, şiddetli kemik ağrısı, kabızlık, abdominal ağrı ve bazen kalp krizine bağlı ölümü kapsamaktadır

(67). Kanserin pek çok tipi hiperkalsemiye neden olmasına rağmen intravenöz bifosfonat kullanımı en çok akciğer küçük hücreli karsinomu, multiple myelom, prostat kanseri ve nadiren orofaringeal squamoz karsinomda olmaktadır (54).

Kanserler iki mekanizma ile hiperkalsemiye neden olurlar. İlki, bir metastaza ihtiyaç duymayan, primer tümör tarafından dolaşıma paratiroid hormon benzeri peptid sekresyonudur. Bu peptid mükemmel yakın bir paratiroid hormon kopyasıdır. Böylece ince bağırsaklardan kalsiyum absorpsiyonunu artırır, kalsiyumun renal salgısını azaltır ve iyonize kalsiyumun osteoklastik rezorpsiyonunu önemli oranda artırır. Bu mekanizma akciğer ve orofaringeal kanser kaynaklı gelişen hiperkalsemide tek mekanizmadır ve endokrin benzeri etki gösterir (54).

İkinci mekanizma ise lokal kemik rezorpsiyonunu indükleyen osteoklastik kemik rezorpsiyonunu stimüle eden RANKL benzeri protein sekresyonu yoluyla. Bu mekanizma multiple myelom, metastatik meme ve prostat kanseri ve benzer kanserlerle ilişkili hiperkalsemiye neden olur ve parakrin benzeri etki gösterir (54).

Bu iki mekanizmanın ortak noktası osteoklastik kemik rezorpsiyonu olduğundan bifosfonatlar hiperkalsemiyi kolaylıkla geri çevirir. Pamidronat oral ya da intravenöz kullanımı ile hiperkalseminin tedavisinde tek doz endikedir (68,79).

2.2.3.3. Paget hastalığı

Paget hastalığı azalmış kompresyon kuvveti, artmış vaskülarite, kemik ağrısı ve genellikle oldukça yüksek serum alkalen fosfataz seviyesinin gelişimiyle sonuçlanan kemik rezorpsiyonu ve apozisyonundaki ciddi değişimi içeren kemik remodeling döngüsündeki bozuklukla karakterizedir (54).

Genelde 40 yaş üstü yetişkinlerde görülen bu hastalıkta bifosfonatların kullanımı kemik ağrısını dindirmede ve kemik ekspansiyonunu azaltmada ayrıca alkalen fosfataz seviyesini normale döndürmede etkili olmuştur. Etidronat (didronel) ve tiludronat (skelid) en çok kullanılan ilaçlar olmakla beraber tüm bifosfonatların paget hastalığında etkinliği vardır (54).

2.2.3.4. Osteoporöz

Osteoporoz, özellikle 45 yaş üzeri yetişkinleri etkileyen bir hastalıktır. Her iki cinsi etkilemesine rağmen osteoblast diferansiasyonunun adiposit karakter almasıyla sonuçlanan kök hücre diferansiasyonundaki östrojen azalması nedeniyle postmenapozal dönemdeki kadınlarda daha sık ve şiddetli görülür. Osteoporoz, trabeküler kemik yoğunluğunu harap eden artmış fibröz yağ dokusu karakterindeki kemik iliği tablosuyla karakterizedir. Kemik trabekülleri aralarında bağlantı kalmayacak kadar ayrılır ve kemik pörözlü bir hal alır (54).

Osteoporozun primer patofizyolojisi kalsiyum metabolizma bozukluğu değil kemik döngüsü ve yenilenmesindeki bozukluktur. Bu durum osteoporoz tedavisinde bifosfonatların kilit rolünü göstermektedir. Bifosfonatlar kemikte hidroksiapatit kristallerine bağlanarak kemik yıkımını azaltırlar (68,69). Alendronat (fosamax), risedronat (actonel) ve ibandronat (boniva) osteoporöz için kullanılan oral bifosfonatlardır (54).

2.2.4. İlaçlarla İlişkili Çenelerin Osteonekrozu (MRONJ)

Hangi rahatsızlık nedeniyle kullanılırsa kullanılsın bazı ilaçların, özellikle kemik dokusu üzerinde ciddi etkileri bulunmaktadır. Bu tür ilaçların çenelerdeki

kemik dokusunda meydana getirdiği osteonekroz ‐ilaç kullanımı ile ilişkili çenelerin osteonekrozu” (Medication Related Osteonecrosis of the Jaws-MRONJ) şeklinde tanımlanmıştır (54).

Yeni bir hastalık tanımlandığında bireyler yada kurumlar tarafından isimlendirilmeye çalışılır. Diğer hastalık mekanizmalarının keşfi ve tarifinden sonra bazen bu isimlendirmelerin yanlış olduğu görülmüştür. Bifosfonatlarla ilişkili çene osteonekrozu (Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws-BRONJ) Amerikan Maksilofasiyal Cerrahlar Birliği (AAOMS) tarafından bu durumu açıklamak için kullanılmış bir isimdir. Bu isimlendirmedeki ‘ilişkili’ terimi vakayı tam olarak tanımlamamaktadır. Bu terim nekrotik kemik oluşumuna neden olan mekanizmayı ve bu mekanizmanın sebebi olan bifosfonatları etken olarak göstermemektedir. Daha sonra vakalar Amerikan Diş Hekimleri Birliği tarafından ‘Bifosfonatlarla bağlantılı çene osteonekrozu’ (Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws-BAONJ) olarak isimlendirildi. Bu isimlendirme de kesin, spesifik ve bilimsel olmadığı için kabul görmedi. Osteonekroz ise literatürde kullanılan diğer bir isimlendirme oldu (54).

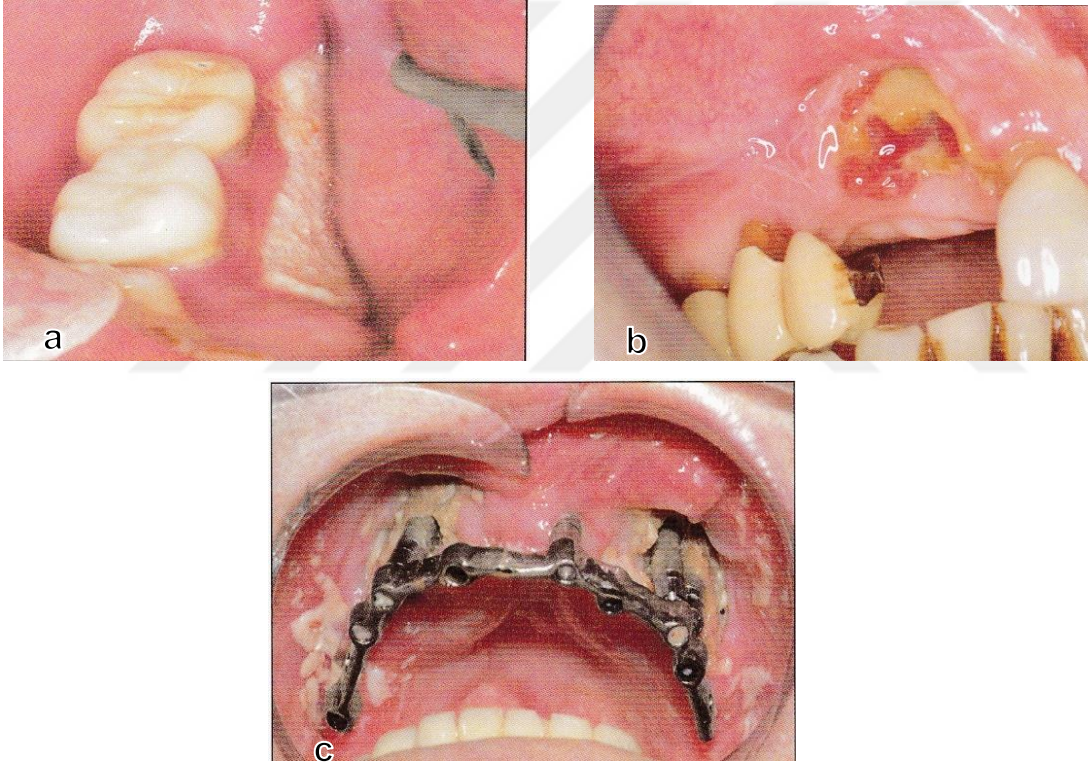
Bifosfonatların osteoklast ölümüne neden olması kemik yenilenmesinde problem oluşturur ve buda endosteal osteoblast ölümü ile sonuçlanır. Bu durum sekonder olarak da kanlanmada probleme yol açar. Avasküler kemik nekrozlarında kanlanmanın bozulması primer bir olaydır. Bifosfonatların toksik etkisinin bu mekanizmayı başlatması ve bunun primer mekanizma olması nedeniyle en nihayetinde bu vakaların isimlendirilmesindeki doğru terim bifosfonatların indüklediği çene osteonekrozu (Bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws-BIONJ) olmuştur (54).

2.2.5. Bifosfonatların indüklediği çene osteonekrozu (BIONJ)

Çenelerde bifosfonatlara bağlı osteonekroz, çenelerinde radyoterapi geçmişı olmayan, bifosfonat kullanmış veya kullanmakta olan hastalarda alt veya üst çene de 8 haftadan daha uzun süren kemik ekspozu ile karakterize durumdur. Klinik olarak bu durum spontan olarak yada diş çekimi, periodontal

cerrahi, apikal rezeksiyon veya dental implant uygulaması gibi invaziv cerrahi girişimleri takiben oluşan ekspoze alveoler kemikle ortaya çıkar (Şekil 2.18) (54).

Sadece çenelerde görülen bu hastalık iskelet sisteminin başka bir bölgesinde rapor edilmemiştir. Son kaynaklarda alendronatın uzun süreli (6 yıl ve üzeri) kullanımına bağlı femur fraktürleri yayınlanmıştır (60,61). Çenelerin osteonekrozu her zaman alveoler kemikte başlar ve ramus veya bazal kemiğe kadar uzanabilir. Bazen lamina duranın sklerozu, lamina duranın kaybı ve/veya kısmen molar dişlerle ilişkili periodontal aralığın genişlemesini içeren erken subklinik radyografik belirtiler gözlenebilir (54).



Şekil 2.18. Bifosfonat kullanan hastalarda görülen kemik ekspozu;

- a. Spontan gelişen kemik ekspozu
- b. Diş çekimi sonrasında gerçekleşen kemik ekspozu.
- c. Dental implant uygulaması sonrası gelişen kemik ekspozu (54).

İlk olarak Marx ve Stern tarafından yapılan yayında bifosfonatlarla ilişkili çene osteonekrozunu tanımladığı düşünülmesine karşın aynı hastalık 100

yıldan daha fazla bir süre önce 'phossy jaw' olarak tanımlanan mesleki bir sanayi hastalığı olarak bilinmekteydi (Şekil 2.19) (62,63,64).



Şekil 2.19. Beyaz fosfor maruz kalan işçilerde 'phossy jaw' olarak adlandırılan çenelerin osteonekrozu (54).

Bifosfonatların osteoklast ölümüne neden olması kemik yenilenmesinde problem oluşturur ve buda endosteal osteoblast ölümü ile sonuçlanır. Bu durum sekonder olarak da kanlanmada probleme yol açar. Avasküler kemik nekrozlarında kanlanmanın bozulması primer bir olaydır. Bifosfonatların toksik etkisinin bu mekanizmayı başlatması ve bunun primer mekanizma olması nedeniyle bu vakaların isimlendirilmesi BIONJ şeklinde olmuştur (54).

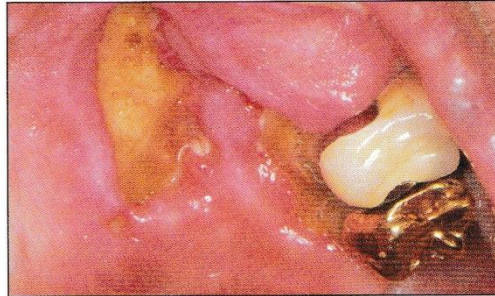
Bifosfonatların indüklediği osteonekrozun genellikle alveoler kemikte başladığı bildirilmiştir (56). Osteonekrozun görülme oranları mandibula da %60, maksilla da %30, her iki çene de %10 dur, bu oranlar kanlanma özelliklerine bağlıdır (55). Bu konuda çenelerde ekspozite kemiğin ilk olarak geliştiği alveoler süreçte dikkat etmek gerekmektedir (Şekil 2.20) (54).



Şekil 2.20. Alveoler proçes de bifosfonat kaynaklı osteonekroz (54).

Dixon ve ark. farklı bölgedeki kemik remodeling oranlarını incelediklerinde, alveoler krette tibiaya göre 10 kat, mandibulanın inferior sınırındaki kemiğe göre 5 kat ve mandibular kanal seviyesindeki kemiğe göre ise 3-5 kat daha fazla remodeling gerçekleştiğini tespit etmişlerdir (59). Sonuç olarak çene kemiklerinde daha fazla bifosfonat tutulumu olur ve daha yüksek konsantrasyonlarda birikirler. Aynı zamanda bu çalışma yetişkin iskeletindeki herhangi diğer bir kemiğe göre alveoler kemiğin daha çok osteoklastik kemik rezorpsiyon ve yenilenmesiyle remodelinge uğradığını göstermiştir (54).

Eğer remodeling devam ederken kemikte daha fazla birikim olursa ya da diş çekimi gibi bir travma oluşursa alveoler kemik, osteoklastik kemik rezorpsiyonuna yeni kemik oluşumuyla takip eden yeniden şekillenmeyle cevap veremez ve nekrotik hale gelir. Bunu takiben yüzeyi örten mukoza, altındaki kemikten gelen kan akımını zamanla kaybeder ve bütünlüğü bozulur, böylece klinik olarak ekspoze kemik dokusu gözlenir (Şekil 2.21) (54).



Şekil 2.21. Üst çene molar bölgede ekspoze kemik dokusu (54).

2.2.5.1. Bifosfonatların indüklediği çene osteonekrozunun evreleri

BIONJ da osteonekrozun başlangıcı kullanılan spesifik bifosfonatın etkinliği, kullanım süresi ve kullanım sıklığı ile ilişkilidir. En etkili olan zoledronik asit (zometa) önerilen aylık 4mg'lık dozda alındığında 3-12 ay içinde kemiğin ekspoz olmasına yol açabilir. Aynı etkiyi pamidronatın (aredia) 90mg/ay'lık dozu düzenli bir şekilde kullanıldığında 10-16 ayda göstermektedir. Kıyaslama yapıldığında oral kullanılan bifosfonatlar intravenözlere göre daha masumdurlar. Örnek vermek gerekirse, oral kullanılan alendronatın (fosamax) çenelerde osteonekroz oluşturabilmesi için günlük 10mg olan dozun 2 yıl boyunca kullanılması gerekmektedir. Çeneler, daha önce de belirtildiği gibi bifosfonatlardan vücuttaki herhangi bir kemikten 10 kat daha fazla etkilenmekle beraber, 6 yıl ve daha fazla alendronat kullanan kadınlarda femur fraktürü vakalarının sayısının arttığı bildirilmiştir. Bu yüzden osteonekroz çenelerde ekspozun oluşmadığı alanlar olabildiği gibi çenelerden başka iskeletsel alanlarda da ekspoz olmayan alanlar ortaya çıkabilir ve bu tip vakalar AAOMS tarafından 'Evre 0 BIONJ' olarak tanımlanmaktadır (54).

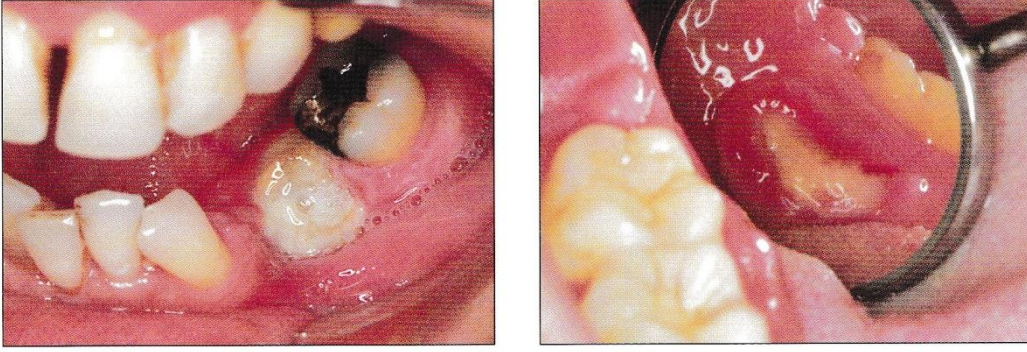
Marx (70) tarafından oluşturulmuş evreleme sistemi şöyledir:

-Evre 0: Hastalarda çenelerde ve daha başka iskeletsel alanlarda ekspoz görülmez.

-Evre 1: Alveolde osteolizis ve sinüs katılımı olmaksızın bir kadran veya daha küçük alanda ekspoz kemik (Şekil 2.22).

-Evre 2: Alveolde osteolizis veya sinüs katılımı olmaksızın iki veya daha fazla kadranda ekspoz kemik (Şekil 2.23).

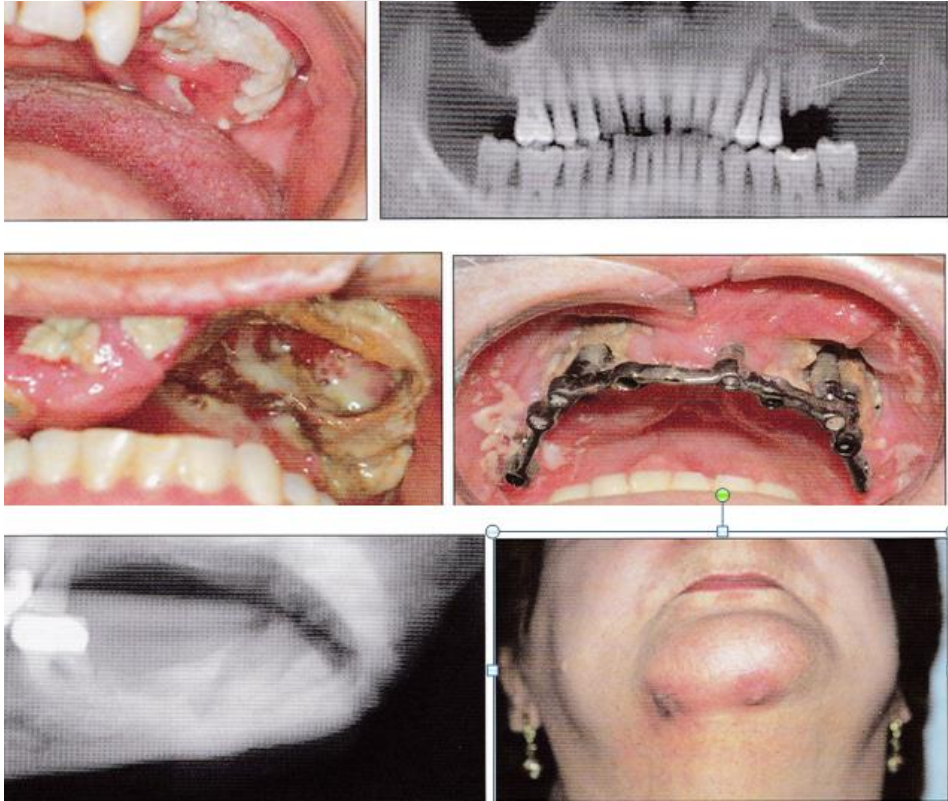
-Evre 3: Alveolde osteolizis, patolojik fraktür, ciltte fistül veya sinüs katılımından herhangi birinin varlığı (Şekil 2.24).



Şekil 2.22. BIONJ Evre 1 (54).



Şekil 2.23. BIONJ Evre 2 (54).



Şekil 2.24. BIONJ Evre 3 (54).

2.2.5.2. Tedavi

Evre 0 BIONJ hastalarında daha çok koruyucu önlemler devreye girmelidir. Bu önlemler var olan inflamatuvar dental patolojinin elimine edilmesi, periodontal olarak kurtarılamayacak durumdaki dişlerin çekilmesi, çürük kontrolü, periodontal bakım, sabit ya da hareketli protezlerin planlanması, ağız ortamı ile ilişkisi olmayan gömülü dişlerin çekilmemesi, multilobuler torusların alınması olarak sıralanabilir. Evre 1, Evre 2 ve seçilmiş Evre 3 vakalarının tedavileri sekonder enfeksiyonları ve ağrıyı kontrol etmeye ve fonksiyonu sağlamaya yöneliktir. Lokal debridman girişimleri genellikle etkisizdir hatta daha geniş ekspozite kemik sahaları ile neticelenir. Bu nedenle intravenöz bifosfonat kaynaklı çenelerde meydana gelen osteonekroz vakalarında debridman önerilmez. Bu vakalarda ağrının kontrolü, sekonder enfeksiyonun ve ekspozite kemiğin yayılmasını sınırlandırıcı adımlar esas hedeflerdir. Bu hedeflere temel olarak klorheksidin gibi bakterisid ajanlar ve antibiyoterapi ile ulaşılmaya çalışılır (Tablo 2.1) (54).

Antibiyotik rejimi bu şekilde uygulanır.

Tablo 2.1. Antibiyotik tedavi.

-Penisilin alerjisi yoksa	4x1 500mg penisilin vk (penisilin v nin potasyum tuzu)
-Penisilin alerjisi varlığında	1x1 500mg levofloksasin, 1x1 500mg azitromisin veya 1x1 100mg doksisilin
-Penisiline cevap vermeyen vakalarda	3x1 500mg metronidazol (penisiline ilave olarak)

Patolojik fraktür veya tekrarlayan alevlenmeler görülen Evre 3 hastalarda alt çene rezeksiyonu gerekebilir. Üst çenede bu rezeksiyon, bir çeşit

hemimaksillektomi ile birlikte yapılan enfekte sinüs membranının debridmanıdır. Hemimaksillektomi sonrası oluşan defekt küçükse bukkal yağ dokusu transferi ile defekt büyükse temporal kas flebi ile kapatılmalıdır aksi halde oroantral-nazal ilişki üst çene obtüratörü gerektirecektir. Alt çenede nekroz meydana gelmesi halinde alveolektomi ve rezeksiyon yapılabilir. Mukoza ve ciltte anlamlı nekroz olduğunda yumuşak doku flebi de gerekebilir (54).

Hiperbarik oksijen tedavisi çenelerdeki osteonekrozun önlenmesinde ve tedavisinde etkili bir yaklaşımdır. Ancak BIONJ'un önlenmesinde ve tedavisinde hiperbarik oksijen tedavisinin faydaları hakkında daha fazla literatür çalışmasını gerekli olduğu düşünülmektedir. Radyoterapi sonrasında gelişen osteonekrozda, ilgili kemik bölgesinde iyileşmeyi ve tedaviyi sağlayan hücre türleri ve sayısında azalma meydana gelir. Radyasyona maruz kalan bölge hipoksiktir ve hipoksi çoğunlukla doku merkezinde yoğunlaşmıştır. Oksijen bu bölgedeki az sayıda kalmış olan hücreleri aktive ederek bölgenin hızla iyileşmesini sağlamaktadır. BIONJ'da, radyoterapide olduğu gibi fiziksel bir yaralanma olmadan, osteoklastlara direkt kimyasal toksisitenin sonucunda meydana gelen osteoklast ölümü ve buna bağlı olarak kemik remodelinginde sorun vardır. Doğal olarak oksijenin bu bölgede tedaviye herhangi bir katkısı yoktur (54).

Coşkun (71), sinüs lift uygulaması yapılmış diyabetik tavşanlarda hiperbarik oksijen tedavisinin yeni kemik oluşumu üzerine etkilerinin histomorfometrik ve immünokimyasal değerlendirilmesini amaçladığı deneysel çalışmada, deneklerde yeni kemik oluşumunu arttığını ve diyabetin olumsuz etkilerini azalttığı bildirmiştir.

Görülen vakalarda molar bölge %88 ile her iki çenede de en çok etkilenen bölgedir. %65.5'ini üst çene molar bölge, %22.5'ini ise alt çene molar bölge oluşturmaktadır. Molar bölgelerdeki bu yatkınlık, üzerlerine gelen doğal oklüzyon kuvvetinin, kron-köprü restorasyonların yada hareketli protezlerin uyguladığı baskı kuvvetlerinin kemik oluşum döngüsüne olan etkilerinden kaynaklanmaktadır (72).

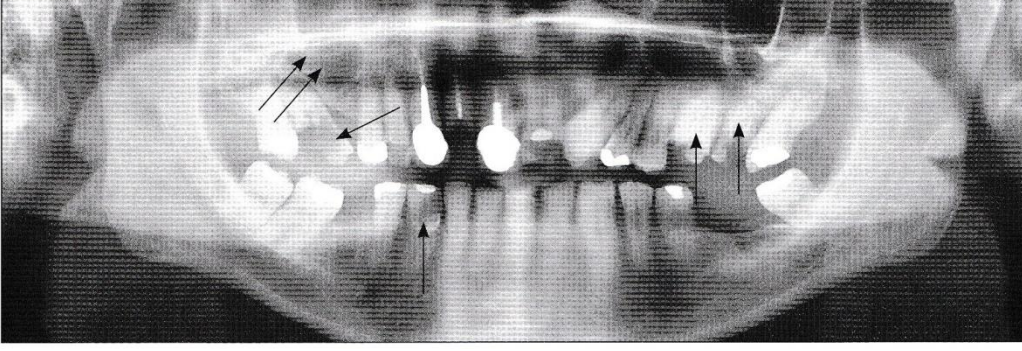
Kemik bir kere ekspoz olduğunda intravenöz bifosfonat bırakılsa ve/veya lokal debridman uygulansa bile ekspozun kalıcı olabileceği beklenmelidir. Aslında lokal debridman denemelerinin çok büyük bir kısmı ilave kemik ekspozları ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle tedavi de genel yol cerrahi olmayan yöntemle semptomları kontrol altına almayı ve problemin yayılmasını sınırlandırmayı amaçlamalıdır (54).

2.2.5.3. Diş hekimi yaklaşımı

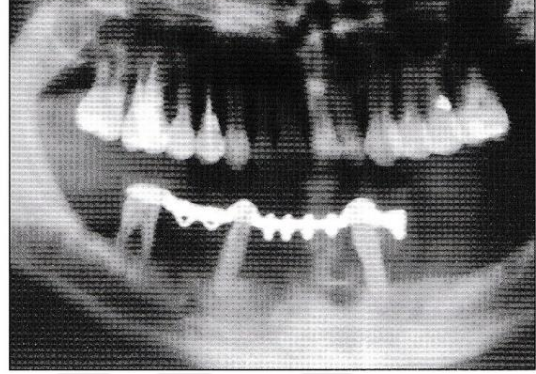
Yapılan çalışmalarda tedavi edilmiş osteonekroz vakalarının %25'inin spontan geliştiği, %75'inin ise dental problemlerin çözümü sırasında uygulanan invaziv işlemlerden kaynaklandığı bildirilmiştir (72). Marx ve ark. yaptığı bu çalışmada invaziv işlemler sonucu oluşan osteonekrozun %36'sı diş çekimlerinden sonra, %16.5'i restore edilmemiş çürüklere bağlı olarak, %17.1'i ilerlemiş periodontal rahatsızlığa bağlı olarak, %2.6'sı başarısız kanal tedavisi sonucu, %2.6'sı dental implant yerleştirilmesi sonrası, %0.7'si apikal rezeksiyon sonrası oluşmuştur (72).

Vakaların %75'i cerrahi dental travma, kontrol altında olmayan oklüzal travma veya dental inflamatuvar hastalığa cevap olarak geliştiğinden BIONJ'u önlemenin en etkin stratejisi bifosfonat tedavisi başladıktan sonra invaziv dental cerrahi gereksiniminin önlenmesi ve oluşan inflamatuvar dental patolojilerin elimine edilmesidir (54).

Herşeyden önce tedavi daha önce de bahsedildiği üzere koruyucu önlemleri içermelidir. Apseli ve restore edilemeyen dişler (Şekil 2.25) ve periodontal olarak kurtarılamayacak dişler (Şekil 2.26) bifosfonat tedavisine başlamadan önce çekilmeli ve kemiğe iyileşmesi için zaman tanınmalıdır (54).



Şekil 2.25. Apseli ve restore edilemeyecek dişler (54).



Şekil 2.26. Periodontal sorunlu dişler (54).

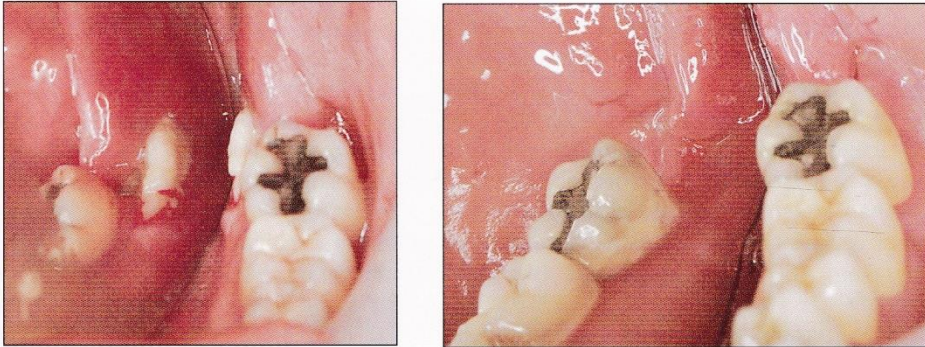
Öncelik çürük kontrolüne, diş restorasyonuna, kök kanal tedavisine ve periodontal cerrahi içeren tedavilere verilmelidir. Daha sonra sabit veya hareketli protezlere ve konvansiyonel doku destekli tam protezlere geçilebilir. Dental implantlar uygun değildir çünkü implant osteointegrasyonu için gereken kemiğin remodeling döngüsü bozulmuştur. Yapılan çalışmalarda intravenöz bifosfonat kullanan hastalarda implant tedavilerinin başarısız olduğu görülmüş, oluşan BIONJ'un tedavisinden sonra protetik restorasyonların yapılması gerekliliği savunulmuştur (80). Gömülü dişler tamamen kemik yada yumuşak dokuyla örtülü ise dokunulmadan bırakılabilir, ağız ortamıyla ilişkili olanlar bifosfonat tedavisi öncesinde çekilebilir. Küçük tek bir torusun çıkarılması gerekmez, büyük ve/veya multilobüler lingual torusların ve ince bir mukoza ile örtülü palatinal torusların bifosfonat kullanımı öncesi çıkarılması önerilir (Şekil 2.27) (54).



Şekil 2.27. Lingual ve palatinal toruslar (54).

İnvaziv işlemler için profilaksi gerekmesede invaziv dental işlemler için profilaksi önerilir çünkü intravenöz bifosfonat kullanan hastalar (metastatik kanserler gibi) yüksek enfeksiyon riski taşırlar. Bifosfonat tedavisi alan hastalara ilacın etkileri anlatılmalı ve ileride çenelerde meydana gelebilecek osteonekroz için hastalar bilgilendirilmelidir (54).

Oral bifosfonatların neden olduğu osteonekrozlar, intravenöz bifosfonatların neden olduğu osteonekrozlardan üç farklı şekilde ayrılmaktadır (72,73). İlki, kemiğin ekspoz olması için bifosfonatın daha uzun süreli kullanılmış olması gerekmektedir. İkincisi, oral bifosfonat kullanımı sonucu kemikte oluşan ekspoz daha küçük ve daha az semptomlar içerir. Sonuncusu, oral bifosfonatların kullanımına ara verilmesi halinde artan bir iyileşme sağlanmakta, 6-12 ay sonra lokal debridmanlara daha duyarlı olan kemikte spontan iyileşmeler görülebilmektedir (Şekil 2.28) (54).



Şekil 2.28. Oral bifosfonat kullanımına ara verilmesinden sonra ekspoz kemiğin iyileşmesi (54).

Kullanılan oral bifosfonatların osteonekroz oluşturma riskini arttıran üç faktör bulunmaktadır. Bu faktörlerden ilki, devam eden bifosfonat tedavisinin kullanım süresidir. Oral bifosfonatları 7 yıl ve daha uzun süre kullanan hastalarda ekspoz olmuş kemik miktarı hem artmış hem de semptomlar ağırlaşmıştır. Ortopedistler, özellikle alendronatın (fosamax) kullanıldığı bu vakalarda sıklıkla spontan yada çok küçük kuvvetlerle femur kırıkları görmektedir. İkincisi, ek olarak steroid kullanılması, bifosfonatın özellikle prednizonla birlikte kullanımınıdır. Genelde kadınlarda romatoid artrit, polimyozit, sistemik lupus eritematozis gibi romatolojik vakalarda prednizon kullanımı gerekmektedir. Üçüncü faktör, romatoloji hastalarında otoimmün problemlerde kullanılan methotreksatın bifosfonatla birlikte kullanımınıdır (54).

Alendronatın (fosamax) 70 mg/hafta olan dozu osteonekroz oluşturma riski açısından diğer oral bifosfonatlardan daha fazladır (Şekil 2.29). Alınan dozların günlük, haftalık yada aylık olarak düzenlenmesi yarılanma ömrü 11 yıl olan bifosfonatların osteonekroz oluşturma riskini etkilememektedir. Genel olarak bakıldığında 2 yıldan daha az kullanılan oral bifosfonatlar minimal riskli kabul edilir (54).

İlaç ismi (müseccel)	Primer endikasyon	Nitrojen içermesi	Önerilen doz	Rölatif etki	Osteonekroz için rölatif risk
Etidronat (Didronel)	Paget hastalığı	Hayır	300–750 mg/gün 6 ay	1	0
Tiludronat (Skelid)	Paget hastalığı	Hayır	400 mg/gün 3 ay	50	0
Risedronat (Actonel)	Osteoporöz	Evet	5 mg/gün; 35 mg/hafta	1,000	1
Alendronat (Fosamax)	Osteoporöz	Evet	10 mg/gün; 70 mg/hafta	1,000	12
Ibandronat (Boniva)	Osteoporöz	Evet	2.5 mg/gün veya 150 mg/ay	1,000	bilinmiyor

Şekil 2.29. Oral bifosfonatların primer endikasyon ve doz bilgileri (54).

İntravenöz bifosfonat kullanan hastalarda olduğu gibi periodontal hastalıklar, dental apseler, travmatik oklüzyon BIONJ'a neden olan patolojilerdir. Yine, diş çekimi, dental implant yerleştirilmesi, periodontal cerrahiler, apikal rezeksiyon, alveoler kret ve sinüs ogmentasyonu, özellikle multiloküler

mandibuler torus ve ince bir mukozaya sahip maksiller toruslar osteonekroz oluşma riskini arttırır (73).

Oral bifosfonatların osteonekroz oluşturma riskinin değerlendirilmesinde laboratuvar testlerinden faydalanılabilmektedir. Bu testlerden en çok kullanılanı C-terminal telopeptid X (CTX) olarak bilinen serum testidir. CTX, kemikte bulunan tip-I kollajen karşıt zincirindeki C-terminal telopeptid fragmanının serum seviyesini ler. Rosen ve ark. CTX'in kemik rezorpsiyonu ve antirezorbtif tedavinin etkisiyle yakın ilişkisi olduğunu göstermişlerdir (74). Bu test kemik yapım döngüsünün baskılanma derecesini belirlemede yararlıdır ve böylece çene osteonekrozu riski ve oral bifosfonatların ilişkisini belirlemede de kullanılabilir (54).

Normal CTX değerleri 350-500 pg/ml (pikogram-pg=10⁻¹²gr) olmakta, 100 pg/ml'nin altındaki değerler çene osteonekrozunda yüksek risk içermektedirler. 100-125 pg/ml arasındaki değerler orta riskli, 126-149 pg/ml arasındaki değerler minimal riskli, 150 pg/ml üzerindeki değerler kabul edilebilir olarak değerlendirilmektedir (şekil 2.30) (54).

C-terminal çapraz bağlı telopeptit (CTX) değeri	Osteonekroz riski
≥150 pg/mL	Yok
126-149 pg/mL	Minimal
100-125 pg/mL	Orta
<100 pg/mL	Yüksek

şekil 2.30. Serum CTX değerleri ve risk değerlendirmesi (54).

Serum CTX değerleri sadece bir klavuzdur, kesin bir test değildir ve özellikle osteopeni veya osteoporöz nedeniyle oral bifosfonat kullanan hastalarda baskılanmış olan kemik yapım döngüsünün seviyesini ölçmek için kullanılır. CTX testi kanser hastalarında geçerli değildir çünkü kanserlerin kendisi kollajen bozulmasına yol açacağından sonuç normalden fazla çıkacaktır. Yine romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis, dermatomiyozit gibi hastalarda

kullanılan steroidlerin kollajen sentezini inhibe etmesi ve bu hastalıklarda kullanılan methotreksatin osteoklastları negatif etkilemesinden ötürü CTX değerleri doğru sonuç vermeyecektir (54).

İntravenöz bifosfonatların neden olduğu BIONJ oral bifosfonatların neden olduğu osteonekroza göre çok daha dramatiktir. Oral bifosfonatların neden olduğu BIONJ'u sınıflamasında ağır vakalardan bahsetmek pek mümkün değildir. Çünkü bu kadar ilerlemiş vakalarda hastanın doktoruyla konsulte edilip bifosfonata ara verildiğinde semptomlar geriye dönebilmektedir. Bifosfonat kullanımına 6 ay-1 yıl ara verildiğinde oral bifosfonatların indüklediği osteonekrozda lokal debridman başarılı olmuştur. Kemik iliğindeki preosteoklast popülasyonunun genellikle yenilediği belirtilmektedir. Tedavi prosedürü intravenöz bifosfonatların neden olduğu osteonekrozda izlenen prosedürle aynıdır, sekonder enfeksiyon gelişmesi halinde de yine aynı tedavi rejimi izlenir (54).

Bağırsaklardan yetersiz bir şekilde absorbe edilen oral bifosfonatlar, intravenöz bifosfonatlara göre kemikte daha yavaş birikirler. Bu nedenle çoğu hastada 2 yıla kadar devam eden kullanımlarda ekspozite kemiğin gelişim riski düşüktür ve dental sağlığın düzenlenmesi için yeterli süre bulunmaktadır. Yine de tedavi edilemeyecek dişler çekilmeli, multilobuler toruslar kaldırılmalıdır. Tüm periodontal ve endodontik tedavileri mütakiben protetik ve restoratif tedaviler yapılmalı eğer karar verildiyse dental implant yerleştirilmesi de bu sürede yapılmalıdır. Ancak implant tedavisi yapılacaksa potansiyel implant kaybı ve kemikte osteonekroz oluşma riski hakkında hasta bilgilendirilmelidir (75).

Oral bifosfonatı iki yıldan az bir süre kullanan ancak osteonekroz riski taşıyan hastalar için ilaç kullanımına 6 ay ara verilmesi, bu süre sonunda serum CTX değerinin ölçülmesi önerilir. CTX değeri 125 pg/ml'nin altında ise planlanan cerrahi müdahale durdurulmalı ve ilaç tatili üç ay daha uzatılmalıdır. CTX değeri 125 pg/ml'nin üstünde ise planlanan cerrahi müdahale yapılabilir ancak osteonekroz riski az olmakla birlikte hala vardır. Cerrahi müdahale ve 3 aylık bir iyileşme periyodunun ardından ilaca tekrar başlanabilir (54).

Oral bifosfonatı 3 yıldan uzun bir süre kullanan ancak osteonekroz riski olmayan hastalar için CTX değeri 125 pg/ml'nin üzerinde olmak şartıyla 3 ay ilaç kullanımına ara verilmesi, cerrahi operasyonun yapılması ve 3 aylık iyileşme periyodundan sonra ilaca tekrar başlanması önerilir. Dikkat edilmesi gereken diğer önemli nokta hastanın doktoru tarafından reçete edilen bifosfonata müdahale edilmemesi, ilaca ara verilip verilmemesine doktorun karar vermesi gerekliliğidir (54).

Semptomatik tedavilerin sonuç vermeyip hastanın enfekte dişinin çekilmesi, ağrının azaltılması, enfeksiyon kontrolü için apse drenajı yapılması ve işlemler için acil müdahale gerekiyorsa 6 ay ve daha fazla süreyle bifosfonat kullanımının faydalarından vazgeçilerek osteonekroz riski göze alınabilir, ancak hasta meydana gelecek komplikasyonlar konusunda uyarılmalı ve onayı alınmalıdır. (54).

BRONJ vakaları üzerinde lazerin biyostimulasyon özelliğinden yararlanan çalışmalar mevcuttur. Çalışmacılar, medikal tedavi ile kombine yürüttükleri lazer tedavi grubundaki hastalarda, daha çok maksillada görülen lezyonlarda iyileşmenin daha hızlı gerçekleştiğini bildirmişlerdir (183).

2.3. Lazerler

2.3.1. Lazerin Tanımı

“Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation” kelimelerinin baş harflerinin birleştirilmesiyle oluşan LASER, “radyasyonun uyarılmış emisyonu ile ışığın güçlendirilmesi” anlamına gelmektedir ve LAZER olarak türkçeleştirilmiştir. Lazer ışığı, atom veya moleküllerdeki fazla enerjinin depolanması ve uyarılması ile açığa çıkarılan yüksek yoğunlukta, paralel hareket eden, aynı dalga boyundaki elektromanyetik radyasyondan oluşan özel bir ışıktır.

2.3.2. Lazerin Tarihçesi

Günümüz modern lazerinin temeli Einstein'in 1917'de yayınladığı "Zur Quantum Theorie Der Strahlung-Kuantum" teorisinde bahsettiği, maddenin uyarılarak radyasyon yayılımı yapabileceği ifadesine dayanmaktadır (81).

1950'li yıllarda Kolumbiya Üniversitesi'nden Charles Townes, Maryland Üniversitesi'nden Joseph Weber ve Lebedev Laboratuvarları'ndan Alexander Prokhorov ve Nikolai G Basov, uyarılmış emisyon yoluyla enerji üretimi alanında ciddi çalışmalara başlamışlardır. Schalow ve Townes 1958'de bu teoriye dayanarak tüm lazerlerin temel kuralı olan MASER'i "Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation"ı öne sürmüşlerdir (82).

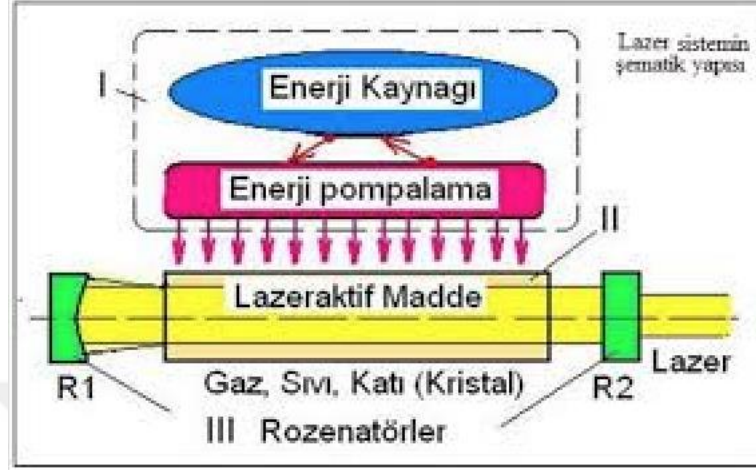
Prokhorov ve Townes'in öncülük ettiği çalışmalara rağmen, ilk lazer 1960 yılında Theodore H. Maiman tarafından yoğunlaştırılmış ışık üretmek için yakut kullanılmasıyla bulunmuştur. 1964 yılında ise, Prokhorov ve Townes Nobel ödülüne layık görülmüştür (103).

İlk kez 1964 yılında diş sert dokularında yakut lazerin kullanımı ile lazer diş hekimliğinde kullanılmaya başlanmış, 1985 yılında da Nd:YAG lazerler in vivo olarak diş çürüklerinin temizlenmesinde kullanılmıştır. İlerleyen yıllarda Nd:YAG lazerin yumuşak doku cerrahisinde kullanımı da yapılmıştır. Sert doku lazerleri ise 1997'de diş hekimliği alanında kullanıma girmiştir (104).

2.3.3. Lazerin Çalışma Sistemi

Lazer oluşturmak için kullanılan maddenin atomlarında bulunan elektronlar lazeri oluşturan sistem tarafından enerji yüklemesi yapılarak uyarılırlar. Uyarılan atomlar sistem tarafından yüklenen enerjiden daha fazlasını alamayacağı için sistem içindeki bir ışık dalgasıyla çarpıştığı zaman enerjisi ışık dalgası olarak yayılır. Daha çok yayılım için daha çok çarpışma gerekmektedir ve bu amaçla lazer sisteminin içinde birbirine paralel iki ayna bulundurulur. Işık dalgası, bu aynalardan birine dik bir açıyla çarptırılarak iki ayna arasında sürekli gidip gelmeye başlar. Işık dalgası lazer de kullanılan materyalin içinden geçerken

daha önce uyarılarak enerji seviyeleri yükseltilmiş atomlara çarpmaya zorlanır ve çarpışmalar sonucu enerji ışık olarak yayılım yapar. Bunun sonucunda sistemde sürekli çarpışmalar ve sürekli ışın yayılımları gerçekleşir. Lazere ismini veren de bu sürecin kendisidir (Şekil 2.31).



Şekil 2.31. Lazer kaynağının şematik yapısı (105).

Lazer cihazı içinde aynaların kullanıldığı bir optik sistem ve üretilen ışınların karakterini oluşturan katı, sıvı veya gaz halinde lazer ortamı bulunur. Lazer cihazı, lazer ortamının oluşturulması için kullanılan bu materyallere göre isimlendirilir. Cihazın içinde lazer ortamını üretmek için organik solvent sıvı kullanılıyorsa Dye, asal gazlar (argon, kripton veya xenon) ile reaktif gazların (flor, klor) karışımı kullanılıyorsa Excimer olarak isimlendirilir. Lazer ortamı için gaz kullanılıyorsa kullanılan gazın ismi ile isimlendirilir. Örneğin karbondioksit kullanılıyorsa CO₂ lazeri, argon kullanılıyorsa argon lazeri, helyum ve neon kullanılıyorsa He-Ne lazeri gibi. Yarı iletken aluminyum-galyum-arsenid (AlGaAs) levhalarından oluşan bir mikroçip kullanılıyorsa Diyod lazer adını alır. Katı ortam için kristal kullanan sistemler, kristalin optik özelliklerini arttırmak için düşük konsantrasyonlarda kristale katılan madde ismi (Neodmiyum, Holmiyum, Erbiyum, Erbiyum-Krom) ve kristal ismi olan İtriyum-Aluminyum-Garnet (YAG) yada İtriyum-Skandiyum-Galyum-Garnet (YSGG) birlikte kullanılarak Nd: YAG, Ho: YAG, Er: YAG ve Er, Cr: YSGG gibi çeşitli isimler alır.

2.3.4. Lazerin Karakteristiği

Lazer ışınlarını diğer ışık türlerinden ayıran kendine özgü üç özelliği bulunmaktadır.

2.3.4.1. Koherentlik (Aynı fazda olma)

Üretilen lazer ışığının elektromanyetik alanının zaman ve yön bakımından belirli bir faz içerisinde olmasıdır. Üretilen ışındaki tüm foton dalgalarının en üst ve en alt noktalarının aynı zamanda ve aynı evrede olması özelliğidir. Koherentlik, lazeri oluşturan tüm fotonların dalga boylarının aynı olması anlamına gelir. Bu özellik lazerlere monokromatiklik (tek renkli) ve kolimasyon (paralellik) olmak üzere iki özellik daha kazandırır (110).

2.3.4.2. Monokromatiklik (Tek renklilik)

Kohorentliğin bir sonucu olarak lazerin belirli bir frekans aralığında tek renkli ve belirli bir dalga boyu oluşturma özelliğidir. Diğer ışık kaynakları içerisinde birden fazla dalga boyu bulundurabilir. Örneğin görünür ışığın prizmadan geçirilmesiyle farklı renk ve dalga boyunda ışık oluşturmaları gibi.

2.3.4.3. Kolimasyon (Paralellik)

Lazer ışınını oluşturan tüm dalgalar birbirine paraleldir. Tek bir çizgi gibi, dağılmadan gidebilir. Işığın hüzmesi yoğun ve güçlüdür. Etrafa gelişigüzel dağılmaması sayesinde son derece küçük bir odaklanma alanına dahi yüksek enerji uygulayabilecek yapıya sahiptir.

2.3.5. Lazerlerin Sınıflandırılması

Lazerler;

1. Aktif maddesine göre,
2. Dalga boyuna göre sınıflandırabiliriz.

2.3.5.1. Aktif Maddesine Göre Lazerler

- 1.Katı lazerler (Nd: YAG, Ho: YAG, Er: YAG, Ruby, Er,Cr:YSGG).
- 2.Gaz lazerler (CO₂, Argon, Excimer, He-Ne).
- 3.Sıvı lazerler (Rhodamine, Coumarine).
- 4.Yarı iletken lazerler (Diode).

2.3.5.2. Işının Dalga Boyuna Göre Lazerler

- 1.Mor ötesi spektrum (< 400 nanometre (nm)): Excimer.
- 2.Görünür spektrum (400-700 nm): Argon (488 nm), Ruby (694.3 nm).
- 3.Kızılötesi spektrum (700 nm ve üzeri): Alexandrite (720–780 nm), Diode (850 nm), Nd: YAG (1064 nm), Ho: YAG (2100 nm), Cr: YSGG (2780 nm), Er: YAG (2940 nm), CO₂ (10600 nm).

2.3.6. Lazerlerin Dokularla Etkileşimi

Lazer ışını hedef dokunun özelliklerine bağlı olarak dört farklı fiziksel etkileşim gösterir. Işın dokudan yansiyabilir, doku içinde saçılma gösterebilir, hiçbir etkileşime girmeden dokuyu geçebilir (transmisyon) veya doku tarafından emilebilir (absorbsiyon).

Yansıma, lazer ışını ile uygulandığı dokunun kırılma indeksleri ile ilgili olarak değişir. Kırılma indeksleri arasındaki fark ne kadar fazlaysa yansıma o kadar fazla olur. Gözlerin dokulardan yansıyan ışığa maruz kalması sakıncalıdır.

Lazer ışını dokuyu geçerek doku içinde saçılma gösterir. Saçılma, ışının doku içinde daha geniş bir alana yayılmasına neden olacağı için doku da oluşturması istenilen etkiyi yaratmaz, enerji kaybına neden olur. Restoratif diş hekimliğinde kompozit dolguların polimerizasyonunda yararlı bir etkisi vardır.

Transmisyonda lazer ışını dokuları geçerek hedef doku aralığında etkisini gösterir. Transmisyon daha çok lazer ışınının dalga boyu ile ilişkilidir. Örneğin, yüksek dalga boyuna sahip erbiyum ve CO₂ lazerler doku sıvıları tarafından

emilebilirken, kısa dalga boyu aralığındaki argon, diyot ve Nd: YAG lazerler su için geçirgendirler.

Genel olarak yüksek dalga boyundaki erbiyum lazerler dokuların yüzeysel tabakalarında etkileşim gösterirken, erbiyum lazerlere göre kısa dalga boyundaki diyot lazerler dokulara daha fazla penetre olurlar. Başka bir örnek diyot ve Nd: YAG lazerlerin lens, iris ve korneadan geçerek retina tarafından emilmesidir (83).

Absorbsiyon, lazer ışınının dokulardaki emilimini tarif etmektedir. Absorbsiyon sonucu dokuda hedeflenen etki oluşturulur. Dokular tarafından absorbe edilen enerji miktarı, pigmentasyon, su içeriği gibi dokuların fiziksel özelliklerinin yanında lazerin dalga boyu ve yayılım tipine de bağlıdır.

Pigmentler ve nükleik asitler gibi makro moleküller dalga boyuna göre değişik şiddette lazer ışını absorbe ederler. Proteinler ve diğer bir çok organik molekül mor ötesi dalga boyunda (200-400 nm) kuvvetli absorbsiyon yaparken hemoglobin görülen ışık ve ultraviyolenin yeşil ve sarı rengine kadar (800 nm) kuvvetli absorbsiyon yapar.

CO₂ ve Er:YAG lazerlerin ışını büyük oranda su tarafından absorbe edilir. Canlı dokuların büyük oranda su içermesi durumu bu lazerlerin enerjiyle suyu buharlaştırmalarını dolayısıyla dokuyu buharlaştırmalarını sağlar. Nd: YAG lazerler yüzeysel sıcaklığını fazla arttırmadan derin dokulara penetre olabilirler. Argon-İyon, Argon-Dye, Nd: YAG lazerler melanin, hemoglobin ve diğer organik dokularca daha iyi absorbe edilirler, bu özellikleriyle koagülasyon oluşturmada kullanılırlar (84).

Lazerin hedef dokudaki etkisini belirleyen faktörler, kullanılan lazer ve uygulanan dokuya göre değişiklik gösterir (84).

Lazere bağlı faktörler

- Dalga boyu,
- Enerji yoğunluğu,
- Işınlama süresi,
- Işının uygulama tarzı (sürekli, nabızsal vb.).

Dokuya bağlı faktörler

- Dokuya olan uzaklık,
- Dokunun absorpsiyon miktarı,
- Dokuda uygulanacak alanine boyutu,
- Dokunun pigmentasyon derecesi,
- Dokunun yoğunluğu,
- Dokunun su içeriği,
- Dokunun mineralizasyon derecesi,
- Dokunun kalınlığıdır.

2.3.7. Lazerin Canlı Dokulardaki Etki Mekanizması

Lazer ışınının canlı dokulardaki etkileri şu yollarla oluşur;

- Fototermal Etki,
- Fotoablasyon,
- Fotokimyasal Etki,
- Fotodinamik Etki,
- Biyostimülasyon.

2.3.7.1. Fototermal Etki

Lazer ışınının enerjisinin ısıya dönüştürülerek dokuyu tahrip etmesidir. Lazer ışınının termik etkisi koagülasyon ve buharlaşmadır. Lazer dokuya

uygulandığında gücü azalarak daha alt tabakalara ulaşır, kısmen absorbe olur, kısmen yansır. Işının termal etkisinde ilk temas noktasında ısının 300 °C'nin üzerinde olması halinde buharlaşma meydana gelir. Bu noktanın altında 150 °C'den fazla ısı içeren bölge karbonize olur. Bundan sonraki tabakada ısı daha düşüktür ve koagülasyon oluşur. Sonraki tabakalarda meydana gelen değişiklikler geri dönüşümü olabilen hafif değişimlerdir (84).

2.3.7.2. Fotoablasyon

Lazer ışınının komşu dokulara zarar vermeden hedef dokunun moleküler bağlarını koparmasıdır. Lazerin meydana getirdiği ısı artışı dokunun buharlaşma ısısından yüksek olduğunda patlama şeklinde dokunun buharlaşması meydana gelir. Buna fotoablasyon denir. Restoratif diş hekimliğinde çürük diş dokularının tedavisi için bu etki kullanılmaktadır. Bu etkinin oluşabilmesi için kısa lazer atımları ve minimum derinlik gerekmektedir (84).

2.3.7.3. Fotokimyasal Etki

Lazer ışınının termal etki göstermeden hedef dokunun fiziksel ve kimyasal özelliklerini değiştirmesidir. Dokuların iyileşme ve tamir gibi işlemlerinde uyarıcı rol oynar. Enerji yoğunluğunun daha da artması halinde fototermal etkiye dönüşebilir. Bu etkiye en güzel örnek fotosentezdir. Klorofil molekülü ışık enerjisini kimyasal enerjiye çevirerek CO₂ ve su ile besin üretimi gerçekleştirir. Fotokimyasal etki, fotodinamik etki ve biyostimülasyonun da temelini oluşturur (85).

2.3.7.4. Fotodinamik Etki

Oksijenin reaktif halinin yani serbest oksijenin oluşturulması etkisidir. Serbest oksijen sitotoksiktir ve dokulardaki bazı önemli bileşenleri oksitleyerek yıkımı gerçekleştirir. Bu etki daha çok kanserli dokularda kullanılmaktadır (85).

2.3.7.5. Biyostimülasyon

Düşük enerji düzeyli lazerler ile ağrının azaltılması, sinir hasarının tamiri, yara iyileşmesinin uyarılması gibi biyolojik olayları tanımlar. Akut patolojik olgularda kısa sürede yanıt alınmasına karşın kronik olgularda olumlu cevap daha uzun sürelerde ortaya çıkabilmektedir.

2.3.8. Diş Hekimliğinde Kullanılan Lazerler ve Kullanım Alanları

2.3.8.1. Karbondioksit (CO₂) Lazer

Dalga boyu 10600 nm'dir. Atımlı ve devamlı dalganın her ikisi de kullanılır. 1970 yılından beri yumuşak doku cerrahisinde kullanılmaktadır. Ağız cerrahisinde sıklıkla yumuşak dokuya yönelik işlemlerde; kesme, hemostaz ve vaporizasyon (termal hasara uğrayan dokunun buharlaşması) amacıyla kullanılır. Güçlü hemostatik ve bakterisidal etkili olduğu ve minimal skar dokusu oluşturduğu belirtilmiştir (106,107).

Postoperatif hasta diskonforu azalır, şişlik ve skar oluşumu minimize olur. Dokuya değdirilmeden uygulandığından görüş ve yaklaşım oldukça iyidir. Sütür atmaya gerek kalmayabilir. Konvansiyonel yöntemlere göre 10 kat daha kesin sonuçlar verir (108). CO₂ lazer sert dokunun mineral komponentleri, özellikle de fosfat iyonları tarafından absorbe edilir. İnorganik komponentlerde ısı depolar ve organik komponentlerde karbonizasyon oluşturur (106,107). CO₂ lazerin koagülasyon yaptığı tabaka 100-300 µm kalınlıktadır. Doku penetrasyonu güce bağlı olarak 0.5 mm derinliktedir.

CO₂ lazer ile gerçekleştirilen işlemler :

- Biyopsi (Dokuyu kesme ve çıkarma),
- Erken dönemde ve hafif şiddetteki lezyonların çıkarılması (Fibroma, Papilloma, Nikotin stomatiti, Liken planus, Epulis),
- Malign lezyonların çıkarılması,
- Aşırı miktarda oluşan keratozun çıkarılması,

- Labial ve lingual frenektomi,
- Gingivektomi, hipertrofik lezyonların çıkarılması (Örn: Dilantin, siklosporin hiperplazileri),
- Gingivoplasti,
- Yumuşak doku içerikli tuberosite cerrahisi,
- Operkülektomi,
- Aftöz ülserler,
- Kron ve köprülerin etrafında hijyenik koşulların sağlanması, yanak ısırma sonucu oluşan ve büyüyen dokuların çıkarılması,
- Transplant yapılan alanlarda koagülasyon,
- Hemanjiom ve piyojenik granuloma gibi vasküler lezyonların cerrahisi,
- Kanama diyatezi olan hastalarda kanama kontrolü sağlanması,
- İmplant etrafında yumuşak doku revizyonları (108).

2.3.8.2. Diyet Lazer

Dalga boyu 800-980 nm arasındadır. Katı, yarı iletken lazerdir. Elektrik enerjisini ışık enerjisine çevirmek için alüminyum, galyum, arsenid, indiyum gibi elementlerin kombinasyonu kullanılır. Esnek fiberoptik sistem ile dokuya temas ettirilir. Hemoglobun ve pigmentler tarafından yüksek oranda absorbe edilir. Yumuşak doku cerrahisinde kullanımı tercih edilir (104).

Bu lazerler diş yapısı tarafından pek iyi absorbe olmazlar ve bu nedenle yumuşak doku cerrahisinde güvenli bir şekilde mine, dentin ve semente yakın kullanılabilirler. Gingivektomi, hemostaz, yumuşak doku küretajı, sulkular temizleme, frenektomi, eksizyon, aftöz ülser tedavisi için kullanılabilen yumuşak doku cerrahi lazeridir. Hedef dokudaki hızlı ısı artışından dolayı devamlı salınım modu dikkatli kullanılmalıdır. Operasyon bölgesinde kalın bir pıhtı tabakası oluşur. Kullanımı elektrokoterizasyona benzer. Diyet lazerin doku penetrasyonu Nd: YAG lazerden daha azken, ısı oluşum oranı daha fazladır (106).

Diyet lazerin önemli bir avantajı cihazın küçük olması, parçalarının kompakt, taşınabilir olması ve kolay, hızlı kuruluma sahip olmasıdır. Fiyatı diğer lazerlere göre daha düşüktür.

2.3.8.3 Nd:YAG Lazer (Neodymium-Doped: Yttrium-Aluminum-Garnet)

1064 nm dalga boyu ile elektromanyetik spektrumun kızıl ötesi ve iyonize olmayan bölümündedir. İyonize olmadığı için dokularda karsinojenik ve mutajenik bir etki göstermez. Oral kavitede koagülasyon amacıyla kullanılmış ilk lazerdir. Patolojik lezyonların eksizyonu ya da düşük dozlarda sağladığı sterilizasyon ve örtme etkisi nedeniyle de kullanılmaktadır. Absorpsiyonu Er:YAG lazerden 10.000 kat daha yavaş olduğundan sert dokulara yönelik işlemlerde kullanılamamaktadır. Hemoglobinin ve melaninin gibi kromoforlarda absorbe edilir. Absorpsiyondan sonra ısı oluşması, vaporizasyon ve ablasyonla sonuçlanır (108).

Nd:YAG lazerin avantajları:

- Kuru operasyon sahası,
- Postoperatif memnun edici sonuçlar sağlanması,
- Düşük invaziv özellikte oluşu,
- Kesin sonuç elde edilmesi,
- Güvenli ve hasta tarafından memnun edici olmasıdır (108).

Dozları:

- Kanama kontrolü
Güç: 3-4 W Frekans: 50 Hz,
- Fibroma ve hiperplazik lezyon eksizyonu
Güç: 2 W Frekans: 30 Hz,
- Gingivektomi
Güç: 3-8 W Frekans: 50 Hz (108).

2.3.8.4. Er:YAG Lazer (Erbium-Doped: Yttrium-Aluminum-Garnet)

Dalga boyu 2940 nm'dir. Suda en iyi absorbe olan lazerdir. Er: YAG lazer enerjisi su molekülü ve hidröz organik komponentler tarafından absorbe edilir ve ısı etkisinden dolayı bu komponentlerde buharlaşmaya neden olur. Buna fototermal buharlaşma denir. Ancak sert doku prosedürlerinde, su buharı yapımı doku içine internal basıncı artırır ve mikropatlama denilen patlayıcı genişleme ile sonuçlanır. Bu dinamik etkiler mekanik doku kollapsına neden olur ve termomekanik ya da fotomekanik ablyasyon ile sonuçlanır. Bu fenomene su aracılığı ile patlayıcı ablyasyon da denir (104,106).

Er: YAG lazer, sert doku lazeri olarak da bilinir. Mine, dentin, sement ve kemik preparasyonunda etkilidir. Su, hidroksiapatit ve kollojende yüksek miktarda absorbe edilir. Frenektomi, gingivektomi ve stomatit tedavisi amacıyla yumuşak doku cerrahisinde kullanılmaktadır. Küçük ve derin kesiler elde edilebilir. Odaklanmamış modda sığ ve geniş kesiler oluşturulabilir. Karbonizasyon oluşmaksızın minimal hasarla doku iyileşmesi bir hafta kadar sürer. Küçük lezyonlarda lokal anesteziye gerek duyulmaz (108).

Tedavi parametreleri:

- Enerji: 50 -350 mJ,
- Frekans: 20-30 Hz,
- Dalga boyu: VSP (Çok kısa), LP (uzun) (108).

Er:YAG lazer ile fibroma eksizyonu parametreleri:

- 200 mJ, LP(uzun) dalga boyu (108).

2.3.8.5. Er,Cr: YSGG Lazer (Erbium, Chromium-Doped: Yttrium-Scandium-Gallium-Garnet)

Dalga boyu 2780 nm olan ve sadece sert dokuda kullanılan lazer tipidir (104). Bu lazer sistemi, atımlı ışınım modunu kullanır ve enerji, ucuna 0.4 – 0.6 mm çapında safir uçların eklendiği özel esnek yapı vasıtasıyla iletilir. Işınım sırasında ve atımlar arasında, dokular su spreyi ile yıkanır ve bu sprey, mine, dentin ve kemik kesiminin yanı sıra, çoğu yumuşak doku cerrahi işlemlerinde de tercih edilir. Dental sert dokularda su spreyli Er, Cr: YSGG lazer sistemi kullanıldığında, dokuların soğutulmasıyla olumsuz termal etkiler baskılanır. Su spreyi kullanımı aynı zamanda lazerin kesme etkinliğini de artırır (109).

2.3.8.6. Argon Lazerler

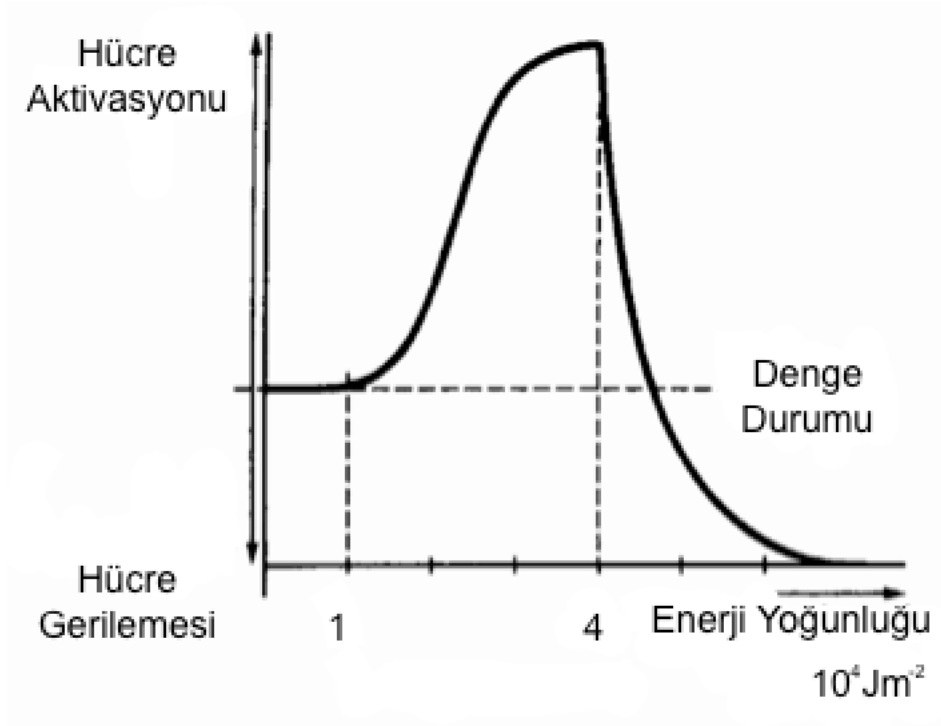
Argon lazerlerin 488 nm (mavi) ve 514 nm (yeşil) olmak üzere iki dalga boyu vardır. Argon lazerin 488 nm dalga boylu olanı yaygın olarak kompozit rezin uygulamalarında, diş beyazlatma ve çürük koruma çalışmalarında kullanılmaktadır (106). Nispeten düşük doz seviyelerinde (12 Jul/santimetre kare (J/cm²)), mine ve kök yüzeylerinde yüzey altı lezyonları azaltmada etkili bulunmuştur.

2.3.9. Düşük Doz Lazer Terapisi (DDLTT)

Düşük doz lazer (DDLTT) terapi (low level laser therapy, LLLT), terapötik lazer tedavisi veya lazer biyostimülasyonu olarak da adlandırılmaktadır. DDLTT'nin en önemli avantajı noninvaziv olması ve yara iyileşmesini hızlandırmasıdır. Yapılan çalışmalarda DDLTT'nin yenilenmekte olan dokunun hücre kültürü örneklerindeki kan dolaşımını artırıcı etkisi belirlenmiştir (88). Bu çalışmaları takip eden laboratuvar ve hayvan çalışmaları sonucunda, en önemli bulgu olarak DDLTT tedavisi uygulanan hayvanlardaki yaraların, kontrol gruplarına oranla daha hızlı iyileştiği ortaya konmuştur.

Yapılan çalışmalar sonucunda Arndt-Schultz kanunları denen bir dozaj formülü ortaya konmuştur (Şekil 2.32). Buna göre; düşük dozların bir etkisi

olmadığı, tedavi edici bir doz aralığının bulunduğu, ve bu aralıktan daha yüksek dozların ise aksine inhibitör etkisinin olduğu öne sürülmüştür (86) . Açık yaralar için optimum dozun 1 ile 2 j/cm² olduğu görülmüştür. Lazer-yara mesafesinin 2-4 mm olması gerekmektedir.



Şekil 2.32. Arndt-Schultz kanunları dozaj grafiği (87).

2.3.9.1. DDLT'de Kullanılan Lazerler

DDLDT tedavisinde farklı dalga boylarında ve farklı güçlerde birçok lazer kullanılmaktadır. Genellikle tedavi edici güç aralığı 1 ile 500 mili watt (mW) aralığındadır, fakat cerrahi lazerler de enerji düzeyi düşürülerek aynı etkiyi yaratırlar (91). 1960'larda biyostimülasyon üzerine çalışılan ilk lazer olan Ruby lazeri 632,8 nm dalga boyunda 1 ile 5 mW gücünde He-Ne lazer izlemiştir. 1970'ler de aynı amaçla HeNe lazer kullanılmaya başlamıştır (92). Yine biyostimülasyon için 1990'ların sonunda 500 mW çıkış gücüne yükseltile GaAlAs (gallium-aluminum- arsenide; 780–890 nm) lazerler kullanılmıştır. Başlangıçta 10 ile 30 mW çıkış gücüyle üretilen bu lazerler 1990'ların sonlarına doğru 500 mW çıkış gücüne kadar yükseltilmiştir.

GaAIAs diyot lazerler, hemoglobin ve suda emilimlerinin az olması nedeniyle yüksek doku penetrasyonuna sahip lazerlerdir. Cilde ve oral mukozaya uygulanan GaAIAs lazerin dokulara penetre olarak oral mukoza ve kemiğin altında 4-8 mm derinliğe ulaşabilmektedir. Bu özellikleri nedeniyle GaAIAs lazerler trigeminal sinir parestezilerinin tedavisinde de kullanılmaktadır (93).

2.3.9.2. DDLT'nin Etki Mekanizması

DDLT'nin etki mekanizması temelde belirli dalga boylarındaki görünür ve kızılötesi ışınların hücresel fotoreseptörler tarafından absorbe edilerek mitokondriye iletilmesi esasına dayanmaktadır.

DDLT, yara iyileşmesi üzerindeki etkilerinden birini uygulandığı dokularda enerjiyi arttırarak meydana getirmektedir. Lazerin ışınları hücrelerde fotokimyasal reaksiyonlara yol açmaktadır. Fotonlar hücre fotoreseptörleri ve hücre zarı tarafından emilir ve hücreler arasında birkaç milimetre penetre olur.

Penetre olan enerji mitokondride ATP'ye çevrilir (100). ATP, hücrenin yaşamı için gerekli moleküllerin en önemlilerindedir. Hücre içinde ATP artışı, hücrenin enerji gerektiren metabolik faaliyetlerinin yerine getirilmesini sağlar. ATP üretimindeki artış, fibroblastlar gibi doku iyileşmesinde rol oynayan hücrelerin aktivitesini arttırır. Böylelikle yara iyileşmesinde önemli rol oynayan kollajen liflerin sentezi de artmış olur. Bunun yanında lazer ışığının bakterisit etkisi de yara iyileşmesinin hızlanmasına yardımcı olmaktadır.

DDLT'nin bir diğer etkisi ağrı eşiği ile ilgilidir. Yapılan çalışmalar ışınların, membran potansiyelini değiştirerek ağrı toleransını arttırdığını, serotonin, asetilkolin, histamin gibi nörotransmitterlerin sentez ve salınımını etkilediğini, bradikinin seviyesinin de düşürülmesini sağladığını öne sürmektedir (96).

DDLT hasar gören bölgeye gelen kan akımını ve hasarlı dokuda yeni kılcal damar oluşumunu arttırır (98). Bu sayede doku daha çok oksijenle beslenir. Eski hasarlı hücreleri yenilerken yeni ve normal hücrelerin oluşmasını sağlayarak hasarlı dokuların iyileşmesini gerçekleştirir. Böylece doku kendini daha çabuk onararak iyileştirmektedir (99).

2.3.9.3. DDLT nin Yumuşak ve Sert Dokulardaki Etkileri

2.3.9.3.1. Yara İyileşmesinde DDLT

Yara iyileşmesi genel olarak fibroblastlarla ilgilidir ve epitelizasyon epidermal hücrelerin proliferasyonuna bağlıdır. Fibroblast aktivitesindeki artış kollajen ve retikulum liflerinin üretimini büyük oranda artırır. Yapılan çalışmalar doğru dalga boyu ve çıkış gücünde uygulanan DDLT'nin fibroblast proliferasyonunu uyardığını göstermektedir (111).

Gingivektomi, gingivoplasti, detertraj ve küretaj uygulamalarından sonra DDLT uygulanan bölgede anlamlı derecede yara iyileşmesinin daha iyi olduğu gözlenmiştir (112). Yapılan bir çalışmada DDLT uygulanan bölgede (4J/cm²) kontrol bölgelerine göre cerrahiden 3, 7 ve 15 gün sonra daha hızlı yüzey epitelizasyonu gözlenmiştir (112). DDLT kullanılarak yapılan kök hücre çalışmalarında DDLT'nin doku iyileşmesine katkıda bulunarak kök hücre proliferasyonunu etkilediği görülmüştür (113) .

2.3.9.3.2. Kemik İyileşmesinde DDLT

İmplant cerrahisi başta olmak üzere günümüz diş hekimliğinde kemik kaybı önemli bir problemdir. Kemik dokusunun yapısal ve mekanik restorasyonu sağlandığında iyi bir rejenerasyon yapılmış olur. Bu kapasitedeki bir tamir zayıf kan akımı, mekanik stabilite yokluğu ve diğer dokuların daha aktif proliferasyonu nedeniyle zordur. Son yıllarda lazerle biyostimulasyon uygulaması kemik defektlerinde iyileşmeyi stimüle etmek amacıyla rejeneratif metodlarla kombine olarak uygulanmaya başlamıştır. Bazı yazarlar klinik ve deneysel çalışmalarında lazer ışınlamasının kemik rejenerasyonuna pozitif etkisinden bahsetmişlerdir (114). DDLT kemik kırığı iyileşmesinde, osteoblast proliferasyonunda, kemik nodül formasyonunda pozitif etkiye sahiptir. Ancak DDLT'nin kemik üzerindeki etki mekanizması tam olarak açığa kavuşmamıştır.

Büyük kemik defektlerinin iyileşmesini hızlandırmak için DDLT uygulaması üzerine çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. DDLT ile stimulasyon iyileşmeyi artırmaktadır ve in vivo ve in vitro çalışmalarda kemik defektinin iyileşmesini hızlandırmaktadır, DDLT'nin yumuşak ve sert doku tamirinde bir katkısı

olmadığını söyleyen yazarlar da bulunmaktadır (115).

2.3.9.4 DDLT nin Diş Hekimliğinde Kullanım Alanları

Genel kural olarak DDLT intraoral kullanımlarında 2-4 j/cm² lik dozlar, ekstraoral tedavilerde ise 4-10 j/cm² dozlar uygulanmaktadır.

DDLT tedavisinin diş hekimliği alanındaki uygulamaları şu şekilde sıralanabilir;

-TME rahatsızlıklarında (TME kaynaklı ağrılar ve trismus),

-Dentin hipersensivitesinin giderilmesinde,

-Sistemik sorunlar nedeni ile (immünsüpresyon, bifosfanat kullanımı, radyoterapi-kemoterapi hikayesi vb.) yara iyileşmesinin sorunlu olduğu hasta gruplarında oral cerrahi girişim sonrası kemik iyileşme hızını arttırmak amacıyla,

-Ortodontik tedavide, başlangıç gerilimine bağlı ağrının azaltılmasında ve diş hareketlerinin hızlandırılması amacıyla,

-Herpes labialis, aftöz ülser ve parestezi tedavisinde (94),

-Trigeminal nevralji tedavisinde, (Yapılan bir çalışmada hastaların çoğunda ağrıların geçtiği veya hissedilir derecede azaldığı gösterilmiştir) (101).

-Periodontal tedavide, (DDLTL'nin periodontitisin semptomlarını ve ilerleyişini durdurduğu izlenmiştir) (102).

2.4. Ozon

Üç oksijen atomunun birleşmesinden oluşan ozon (O₃), iki atomlu atmosferik oksijenin (O₂) çok daha yüksek enerjili olan formudur. Oda sıcaklığında karakteristik bir kokusu olan ozon gazı, O₂ den daha yoğun ve suda O₂ den 10 kat daha fazla çözünür olmasının yanında çok güçlü bir oksidasyon ve dezenfektan etkiye de sahiptir (116).

2.4.1. Ozonun Tarihçesi

Van Marum, 1785'de elektrostatik makinası kıvılcımlar çıkardığı sırada garip bir kokunun varlığını fark etmiştir. Cruickshank 1801'de suyun elektrolizi sırasında anot terminalinden yine aynı kokunun geldiğini fark etmiştir. Aynı kokuya neden olan gaz ilk defa 1840 yılında Christian Friedrich Schonbein tarafından tespit edilmiş ve Yunanca'da 'koklamak' yada 'tanrının nefesi' anlamına gelen 'ozone' adı verilmiştir. Daha sonra Soret 1865 yılında ozon gazının formülünü bulmuştur (121).

W. Turska 1948'de kendi tasarladığı jeneratör ile ozonu damar içi uygulamalarda kullanmıştır. 1961-1964 yılları arasında H. Wolff, minör ve majör otohemoterapi yöntemlerini geliştirmiş (116), I. Dünya Savaşı'nda kangrene yol açan ayak rahatsızlıklarının ve kangrenin tedavisinde, ayrıca zehirli gazların etkisiz hale getirilmesinde kullanmıştır.

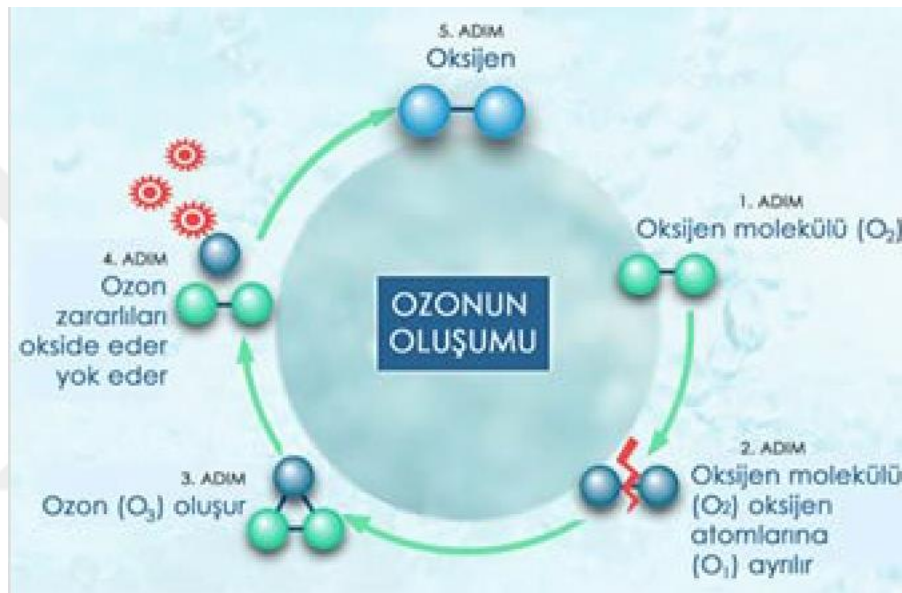
Diş hekimliğinde ozon, ilk olarak 1933'de diş hekimi E. A. Fisch tarafından, enfekte yara yüzeylelerini ve kronik periodontal enfeksiyonları tedavi etmek amacıyla ve gangrenöz pulpitin tedavisinde sıvı formda kullanılmıştır (122,124).

2.4.2. Ozonun Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Oda sıcaklığında mavi renkli bir gaz olan ozonun havada 2 ppm (parts per million, milyonda bir birim) konsantrasyona ulaşması durumunda karakteristik kokusu hissedilebilir.

Ozon gazı, atmosferin üst tabakalarında ekolojik açıdan iki önemli tabakada yer almaktadır. Bunlardan ilki görece daha az bulunduğu, yeryüzüne yakın, çeşitli atmosfer olaylarının yer aldığı, atmosferin ilk tabakası olan troposfer tabakası (10-15 kilometreye kadar), diğeri ise yoğun olarak bulunduğu, (yaklaşık 20-30 km yükseklikteki) diğeri atmosfer tabakası olan stratosferdir.

Stratosfer tabakasında atmosferdeki toplam ozon gazının %90'ı bulunmaktadır. Burada ozon molekülü güneş ışınlarının etkisiyle bir yandan ozon tabakasını oluştururken, bir yandan da parçalanarak moleküler oksijene dönüşmektedir. Bu tabakadaki ozon gazı güneşten gelen zararlı ultraviyole (UV) ışınlarının çoğunu soğurmakta ve kalkan görevi görmektedir. O₂ atmosferin üst tabakalarına çıktıkça güneşin UV ışınlarına maruz kalmakta ve ozona dönüşmektedir (Şekil 2.33). Oluşan ozon tabakası, UV ışınlarını filtre eden bir kalkan görevi görmektedir (124).



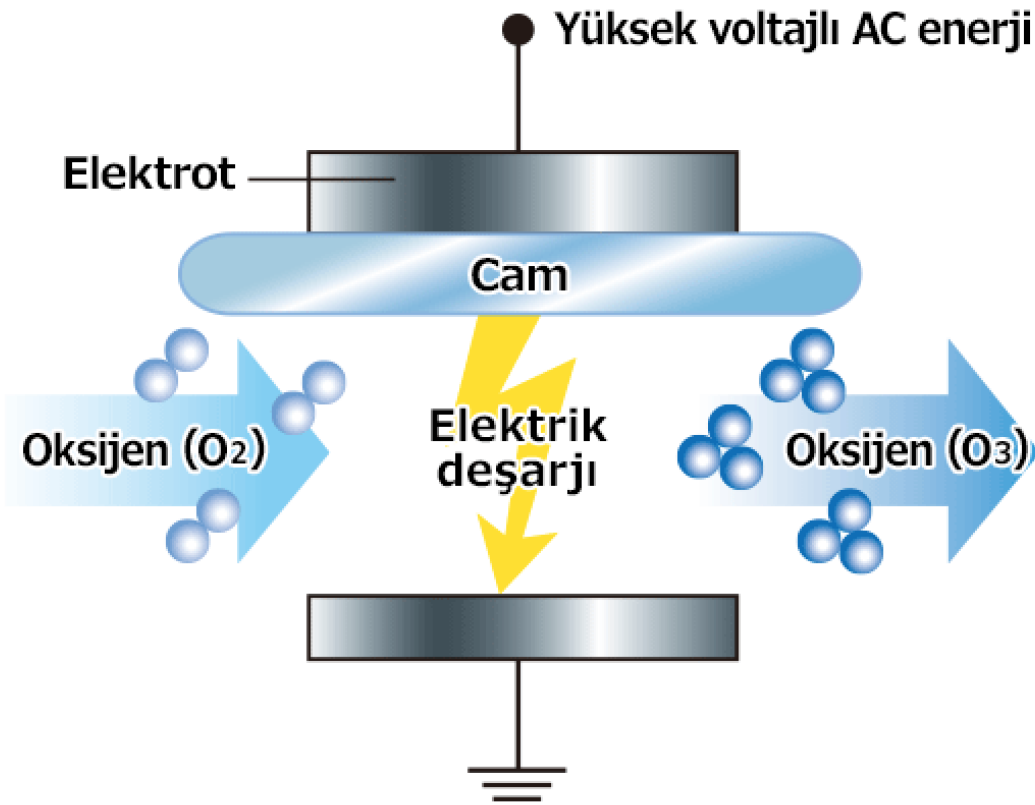
Şekil 2.33. Ozonun oluşumu (125).

Ozon , molekül ağırlığı 47.98 gr/mol olan üç atomlu oldukça kararsız bir oksijen bileşiğidir. Kısa yarılanma (20 C⁰ de 40 dk.) ömrü yüzünden ısı ve basınç gibi çevresel faktörlere bağlı olarak moleküler oksijenden atomik oksijene dönüşür. Kimyasal yapısından ötürü radikal özelliği taşımamaktadır ancak flor ve persülfattan sonra bilinen en güçlü oksidandır ve atmosferik O₂ den daha yüksek enerjiye sahiptir (117).

Bozunmasıyla birlikte atmosferik O₂ nin yanında güçlü bir radikal gibi davranarak soy metaller dışında birçok metale ve çok sayıda organik moleküle etki edebilen atomik oksijen açığa çıkarır. Bu yüzden ozon üretiminde kullanılan materyaller dikkatli seçilmelidir.

2.4.3. Ozon Üretim Yöntemleri

Yapay ozon üretimi, O_2 molekülünün parçalanarak oksijen atomu oluşturulması ve bu oksijen atomu ile O_2 molekülünün birleştirilerek ozon üretilmesi esasına dayanmaktadır. Medikal amaçlar için ozon hazırlanırken saf medikal oksijen kullanılmalıdır. Çünkü solunan hava %78 oranında azot içerir ve eğer bu hava ozon üretimi için kullanılırsa oksijen ve ozonun yanısıra yüksek oranda toksik azot bileşiği de açığa çıkmaktadır. Oluşan ozonun konsantrasyonu voltaj, elektrotlar arasındaki mesafe ve oksijen akışına bağlı olarak değişir. Ozonun meydana geliş reaksiyonu aşağıdaki gibi özetlenebilir (Şekil 2.34).



Şekil 2.34. Ozon üretimi (118).

Bu yöntemle üretim yapan araçlara ozon jeneratörü denmektedir. Ozon jeneratörleri 3 farklı yöntemle çalışırlar;

2.4.3.1. UV Ozon Jeneratörleri

220 nm den kısa dalga boyuna sahip UV lambaların etrafından hava geçirilmesi ile üretim yapılır. Hastane ve otel odalarının ortam havasının temizlenmesinde ve gıda maddelerinin korunması amacıyla bu yöntemle üretilen ozon gazı kullanılmaktadır. Üretilen ozon gazı miktarı yüksek konsantrasyon gerektiren su dezenfeksiyonu ve arıtma işlemleri için yeterli değildir (119).

2.4.3.2. Düşük Frekans Ozon Jeneratörleri

Aynı miktarda ozon gazı üretmek için diğer yöntemlerden iki kat daha fazla enerji harcarlar (119).

2.4.3.3. Corona-Discharge Ozon Jeneratörleri

Elektrik enerjisi kullanarak O₂ molekülleri arasındaki bağı koparılması ile fonksiyon görür. Açığa çıkan oksijen atomu O₂ molekülü ile reaksiyona girerek ozonu oluşturur. Bu yöntemle daha yüksek konsantrasyonda ve daha kontrollü olarak ozon üretimi gerçekleştirilir. Medikal tedavi için en çok kullanılan ozon üretim tekniğidir (123).

Bu yöntemde ozon üretiminde iki tip cihaz kullanılmaktadır. İlki plaka tip ozon jeneratörüdür. Ozon üretimi için dielektrik kalın düz plaklar ve metal elektrotlar kullanılmaktadır ancak kullanım zorluğu nedeniyle tercih edilmemektedir. Diğer cihaz tüplü tip ozon jeneratörüdür. Bu cihazda ozon üretimi için daha az kalınlıkta cam tüpler kullanılmaktadır.

Ozonytron (Mymed, Almanya), Cytozon (Hasnter, Almanya), Healozone (Curozone, ABD), Neo Ozone Water-S (Korm Electronics, Japonya), Ozi-Cure (Centurion, Güney Afrika), Sander Ozonizer (Eltze, Almanya) dış hekimliğinde kullanılan ozon jeneratörleridir (120).

2.4.4. Ozonun Etki Mekanizması

Ozon, vücutta analjezik etkiden dezenfeksiyon ve detoksifikasyona, dolaşım sisteminden canlı dokuların metabolik faaliyetlerine kadar bir çok olayı olumlu anlamda etkilemektedir.

Ozon oksijene göre 1,6 kat daha yoğun ve suda çözünürlüğü 10 kat daha fazla olan bir moleküldür. Çözünürlüğü ısıya, basınca ve konsantrasyonuna bağlıdır. Doku ve hücreler üzerinde hiçbir hasar verici etki oluşturmaz. Biyolojik sıvılarda ise ozon, hızlıca biyomoleküller ile reaksiyona girerek kan dolaşımını hızlandırır. Açığa çıkan oksijen, oksijen basıncını artırır, hemoglobinin oksijenden zengin hale gelir, böylece kanın oksijen konsantrasyonunu artırır (143,144,150).

Ozon, doymamış yağ asitleri ile etkileşime girerek hidroperoksitleri oluşturur. Üretilen hidrojen peroksitin ozonun tedavi edici etkinliklerinin bir kısmından sorumludur. Diğer bir etkisi ise ozonun oksijen-hemoglobin arasında gerçekleşen birleşme-ayırılma reaksiyonlarının ayrılma tarafına kaymasını sağlamasıdır. Böylece kan desteği yetersiz olan dokulara, ilaç uygulamalarıyla elde edilenden daha fazla oksijen bırakılmaktadır (117,142,150).

Ozon, altın ve platin dışında tüm metalleri ve diğer elementlerin çoğunu okside edebilir. Ozon doymamış hidrokarbonlar, aminler, sülfhidril grupları ve aromatik bileşikler ile tepkimeye girer. Ozonun lipid, karbonhidrat ve proteinlerin karaciğerdeki ara metabolizmaları üzerinde düzenleyici etkileri vardır. Ozon terapisinden sonra enerji metabolizması uyarılarak karaciğer hücrelerinde çekirdek aktivitesi artar, yeni glikojen oluşumu meydana gelir, hepatosit rejenerasyonu uyarılır ve karaciğer üzerinde koruyucu etki görülür (143,145).

Ozon, kandaki lipidlerle direk etkileşime girer ve vücuttaki antioksidan sistemi uyararak aktive eder. Özellikle aterosklerotik damar hastalıklarında arter ve ven duvarındaki fibrin birikiminin ve aterosklerotik plaklarının yıkılmasını sağlar. Membran akışkanlığının, kan akışının ve membrana bağlı yapıların normal işlevini sağlar, kan glukoz seviyesini düşürür (117,124).

Ozon bilinen her türlü virüs, bakteri, mantar ve çeşitli hastalık etkenlerinin dezenfeksiyonunu sağlar. Ozon, oksidasyon gücü çok yüksek olan bir gaz ve bilinen en kuvvetli doğal dezenfektandır. Yüksek oksidasyon kuvveti, ozonun bakterilerin tahribatında tam etkin bir rol oynamasını sağlar. Bir gr ozon, 1 m³ suda bulunan mikroorganizmaların tamamını ortalama 5 dakika içinde yok eder. Bakteri, virüs, mantar, protozoon ile bunların spor ve kistlerine karşı kullanıldığı zaman klordan 1.5 kat daha etkilidir. Ayrıca havada bulunan oksijenin parçalanması yoluyla elde edildiği için kararsız yapısı nedeniyle dezenfeksiyon görevini tamamladıktan sonra daima hammaddesi olan oksijene dönüşür. Ozonun bu özelliği, gıda sanayisinde kullanımını, diğer dezenfektanlara göre avantajlı kılmaktadır (135,146,148).

Ozon canlı dokulardaki etkisini ortaya çıkardığı hidrojen peroksit gibi okside edici ajanlar üzerinden yürütür. Çok hücreli organizma hücrelerinin antioksidan savunma sistemleri olduğundan, ozon dokular üzerinde hasar verici ve irrite edici bir etki oluşturmaz. Ozon, fosfolipidlerin ve lipoproteinlerin oksidasyonu nedeniyle bakteriyel hücrelerin membran bütünlüğünü bozar. Mikroorganizmanın sitoplazma maddeleri ile reaksiyona girer ve kapalı DNA plazmidlerini açık DNA'ya dönüştürür. Terapötik dozlarda lokal, enteral ve parenteral ozon uygulamasının insan vücudunda toksik etki oluşturduğu görülmemiştir.

Ozonun virusidal etkisi membran polipeptid zincirlerinin yıkımıyla virüsün hedef hücreye bağlanmasını engelleyerek olur. Kapsüllü olanlar diğerlerine göre daha duyarlıdır. HIV-1 ile enfekte lenfositlerin kültüründe ozonun anti-viral etkisi keşfedilmiştir (141).

Ozonun detoks etkisi insan vücudunda üretilen zararlı maddelerin uzaklaştırılması yoluyla, olası zararlardan korunması şeklinde gerçekleşir. Kanın yıkanması olarak adlandırılan ozonun detoksifikasyon etkisi karaciğer hücrelerinin filtrasyonu ve mikrozomal sistem atkivasyonu ile gerçekleşir.

Ozonlu serum fizyolojik infüzyonu, kan viskozitesini ve koagülasyonunu azaltarak kan ve lenf damarlarındaki mikrodolaşımı ve bu damarlardaki kan hücrelerinin özelliklerini, kan koagülasyon özelliklerini, transkapiller

metabolizma özelliklerini iyileştirir. Bir yandan damarların genişlemesini diğer yandan kan hücrelerinin yapımını hızlandırmak yoluyla kanlanmayı artırır. Bu yolla çeşitli damar hastalıklarının tedavisine yardımcı olmaktadır. Ozon, tam olarak anlaşılamayan mekanizması ile vazodilatasyon etkisi gösterir (151).

İmmün yanıtı uyarıcı kapasitesi de vardır. Ozon düşük dozlarda immünoestimülasyon, yüksek dozlarda immünosüpresyon yapar. Ozon tedavisi sayesinde fagositozun bozulmuş tüm evreleri düzelir (141,149).

Ozonun etkisi ile periferik kandaki mononükleer hücrelerin aktivasyonu gerçekleşir, spesifik ve non-spesifik immün cevap yoğunlaşır. Canlı vücudundaki immünolojik mekanizmalar oksijen bağımlıdır. Kemotaksis ve fagositoz oksidatif metabolizmanın yoğunlaşmasını sağlar. Bu da mononükleer kan hücrelerinde termorezistan proteinlerin sentezinde artışa yol açar. Bu proteinler TNF'ün olumsuz etkilerini artırır ve immün sistemi uyararak defansı sağlar (124,141)

Ağrıya yol açan nedeni ortadan kaldırmanın yanında ağrıya neden olan kimyasalların uzaklaştırılması ile ağrı hissini yok eder. Ozonun antiinflamatuvar etkisi hücre reaksiyonlarını düzenleyen prostaglandinleri modüle edici etkisinden kaynaklanır (141,147).

2.4.5. Ozon Terapi Uygulama yöntemleri

Ozon tedavisi belirli bir miktarda oksijen/ozon karışımının vücut boşluklarına ya da dolaşım sistemine uygulanmasıdır. Bu karışım intravenöz (IV), intramuskuler (IM), intraartiküler, intraperitoneal, intrarektal, intradiskal ve topikal olarak uygulanabilir (126).

2.4.5.1. Majör Otohemoterapi

Bu yöntemde, hastadan alınan 50-270 mililitre (ml) kan, vücut dışında, ozona dayanıklı bir şişede 5 ile 10 dakika oksijen/ozon karışımıyla temas ettirildikten sonra tekrar aynı kişiye geri verilir (ototransfüzyon) (127).

Bu tedavi yapılmadan önce kanın antikoagülan verilerek hazırlanması gerekir. Çünkü ozon doza bağlı olarak trombosit fonksiyonlarının artışına neden olmaktadır (128).

Ozonun konsantrasyonuna bağlı olarak artan kuvvetli okside edici özelliği nedeniyle belli bir orandan sonra vücut içinde toksik etki meydana getirecektir ancak organizmadaki antioksidan savunma sistemleri ozon oksidasyonuna karşı koyacaktır.

2.4.5.2. Minör Otohemoterapi

Bu yöntem daha çok alerjik durumlarda, kanser tedavisinde destek amacıyla kullanılır. Hastadan alınan 5 ml kan ve aynı miktarda 80-100 mikrolitre/mililitre ($\mu\text{l}/\text{ml}$) konsantrasyonundaki oksijen/ozon karışımı karıştırılarak 1 dk beklenir. Bu sırada ozonun, yine aynı şekilde kanda önce çözünüp sonra da biyolojik moleküller ile reaksiyona girmesi beklenir. Daha sonra bu kan, intramüsküler (IM) olarak hastaya geri verilir. Ozonun meydana getirdiği etkiden ötürü bölgeye nötrofil ve monositler gelerek denatüre proteinleri ve parçalanmış eritrositleri fagosite ederler. Hastanın kanında HCV, HBV ve HIV gibi virüsler var ise, ozon tarafından inaktive edilip parçalanmış virüs atıkları bölgeye gelen immün sistem hücreleri tarafından ortadan kaldırılır. Böylece bu işlem bir çeşit aşı etkisi yaratır ve immün sistemi bu antijenlere karşı uyarır (117).

2.4.5.3. İntraperitoneal Uygulama

Operasyon bölgesi dezenfekte edilerek sağ alt kadrandan belirli konsantrasyon ve hacimde intraperitoneal enjeksiyon yapılır. Bölgeden geçen nörovasküler yapıların sağlam olduğu koşullar altında gerçekleştirilmelidir. Bu nedenle ozonun intraperitoneal enjeksiyonu sırasında periferik sinir blokajını engellemek için denek/hasta anestezide olmamalıdır. İğne yavaşça uygulanmalı ve doğrudan sinire girişi, mekanik hasarı veya sinir liflerinde ozonun meydana getirebileceği hasarı engellemek için deneğin ya da hastanın tepkileri gözlemlenmelidir (160).

2.4.5.4. Rektal Uygulama

Genellikle intestinal sistemin enflamatuvar hastalıklarında kullanılır. Ozon gazı direkt olarak intestinal mukoza tarafından emildiği için hastaya herhangi bir rahatsızlık vermez. Kullanılan tüp ve torbalar tek kullanımlıktır ve hasta kendi kendine uygulayabilir (129).

2.4.5.5. İntraartiküler Uygulama

Eklem içi enjeksiyonu adından da anlaşılacağı gibi ozon gazının yavaşça eklem içine enjekte edilmesidir. 5-20 µl/ml konsantrasyonda ozon, eklem fonksiyon ve büyüklüğüne bağlı olarak değişen miktarda uygulanır (155,158,159). Enjeksiyon artrit ve rekurrent artroz gibi ağrılı enflamatuvar rahatsızlığı olan hastalara uygulanabilir (130,131).

2.4.5.6. Subkutan Uygulama

Kullanılacak ozon konsantrasyonu 5-10 µl/ml'dir. 30 gauge (G) iğneyle ve düşük hacimde (1-2 ml hacim) gazla birlikte uygulanır. Nöropatik ağrıların tedavisinde de etkilidir (152,153,154,155).

2.4.5.7. Ozon Torbalama

Ozon gazı, kapalı bir sistemde özel bir bot içerisinde (ayaklar ve bacaklar için) sirküle edilerek ya da vücudun farklı bölgeleri için uygun torbalar ve folyolar ile tatbik edilebilmektedir (131).

2.4.5.8. Ozonize Serum Fizyolojik

Ozonize serum fizyolojik, %0.9'lük 200 ml serum fizyolojik içerisinde 20 µl/ml konsantrasyonundan 200 µl/ml konsantrasyonuna kadar uzanan yeterli çözelti saturasyonunu elde etmek için 10 dk. boyunca ozon gazı geçirilerek elde edilir. Ardından, 25-30 dakika boyunca hastaya bir serum setiyle bu çözeltinin transfüzyonu yapılır, çözeltideki konsantrasyonu korumak için sürekli ozon

kabarcıklarının oluşması sağlanır, bunun için özel bir ozon ekipmanı bulunmaktadır (156,157).

2.4.5.9. Ozonlu Su,Yağ

Ozonlama için bir veya iki kere distile edilmiş su kullanılması önerilir. Ozonlu distile suyun 20 °C sıcaklıkta, pH 7 iken yarılanma ömrü 25 ile 30 dk'dır. Düşük sıcaklıkta çözülmüş ozon, su içinde daha uzun süre korunur. Suyu ozonlamak için 2500 ile 10000 µl/L arasında ozon konsantrasyonları kullanılır. Bir litre suyun ozonlanması için gereken süre 20 dk'dır. Daha uzun süre ozonlama su içindeki çözülmüş ozonun miktarını artırmaz. Suyu ozonlamak için cam veya plastik bir kap kullanılır. Yeni hazırlanmış ozonlu distile su buzdolabında yaklaşık 1 saat saklanabilir (124).

Ozonlu yağ, üretim için özel geliştirilmiş sistemle saf zeytinyağının içinden ozon geçirilerek elde edilir. Mantar ve bakteri öldürücü etkisi nedeniyle başta yaygın fungoid/mikotik deri enfeksiyonları olmak üzere, lezyonların lokal dezenfeksiyonu ve iyileştirilmesi için kullanılmaktadır. Yatak yaraları, uçuklar, böcek ısırıkları ve cilt hastalıklarının tedavisi amacıyla da kullanılır (122) Çalışmalarda ozonize zeytinyağının stafilokoklar, streptokok, enterekok, pseudomonas, e. coli ve mikobakterilere etkili olduğu bildirilmiştir (122,132).

Ozonlu zeytinyağı canlı dokuya zarar vermeden patojenlere direkt olarak etki eder, pH sabit kalmak şartıyla -10 ile +8° C sıcaklıkta 1 yılı aşkın süre saklanabilir. Oda sıcaklığında 6 aydan daha fazla stabil olarak kalabilir (133).

2.4.6. Ozonun Ağız, Diş ve Çene Cerrahisinde kullanımı

Güçlü bakterisit, virüsit ve fungusit etkiye sahip olması, ozonun enflamatuar ve enfeksiyöz hastalıklarda kullanılmasını sağlamıştır. Oral cerrahide, hemostazı sağlamak, bölgeye lokal oksijen sağlanmasını artırmak ve bakteriyel proliferasyonu inhibe etmek amacıyla ozonize su kullanılmaktadır. Ayrıca ozonize suyun, osteotomi sonrası enfeksiyona karşı profilaktik olarak kullanılması da önerilmiştir (131).

Ozon avasküler nekroz ile ilgili patolojilerde etkilidir. Etkilerini şu şekilde göstermektedir:

-Endojen antioksidan sistemi koruyarak ve/veya stimüle ederek serbest radikal sentezini aktive eder (134),

-Kırmızı kan hücrelerini ve hemoglobin konsantrasyonunu artırır, fagositozu arttırarak mononükleik fagositik sistemi stimüle eder. Bu değişiklikler, mandibulada ve daha çok maksillada fazla miktarda bulunan kapiller damarlarda daha fazla gözlenir. Damarlar hızlı bir şekilde kan elemanlarıyla dolar ve dolaşımda gözle görülür bir artış meydana gelir (116),

-Tüm biyolojik reaksiyonları, bölgesel doku oksijenizasyonunu, kalsiyum, fosfor ve demir metabolizmasını ve bakterisit olayları stimüle eder. Ozon tedavi üzerine yapılan çalışmalarda, ozon ile kanın teması sonrasında interferonların, interlökinlerin, tümör nekroz faktörün ve büyüme faktörünün salınımında azalma gözlenmiştir (116).

Çene yüz bölgesine alınan radyoterapi sonrası özellikle maksilla ve mandibulada oksijenin oldukça azaldığı alanlarda, damarlanmanın bozulması sonucu spongioz medullar bölgelerde yetersiz damarlanma meydana gelmekte ve bu nedenle aseptik osteonekroz oluşmaktadır. Diş çekimi veya implant uygulaması gibi cerrahi işlemlerde hasarlı alanın iyileşmesi sağlıklı kemiğin iyileşmesinden daha uzun sürmektedir. Benzer şekilde radyoterapi sonrası iyileşmesi bozulmuş yara yüzeylerinde ozon uygulaması başarılı sonuçlar vermektedir (135).

Yeterli kemik dokunun oluşturulması için çenelerde yapılan ogmentasyonlarda da ozon tedavinin etkilerini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Arıcı (136) yaptığı çalışmada, tavşan modelinde sinüs lifting uygulaması sırasında kullanılan greft materyalinin ozonize kan ile kombine edildiğinde sinüs kavitesinde oluşacak yeni kemik oluşumu üzerine etkileri histomorfometrik,

immunohistokimyasal ve mikrotomografik yöntemler kullanarak incelemiştir. Uygulama öncesinde ozonize edilen kanla kombine greft materyalinin yeni oluşan kemik yoğunluğu ve yeni damar sayısında artış sağladığını bildirmiştir (136).

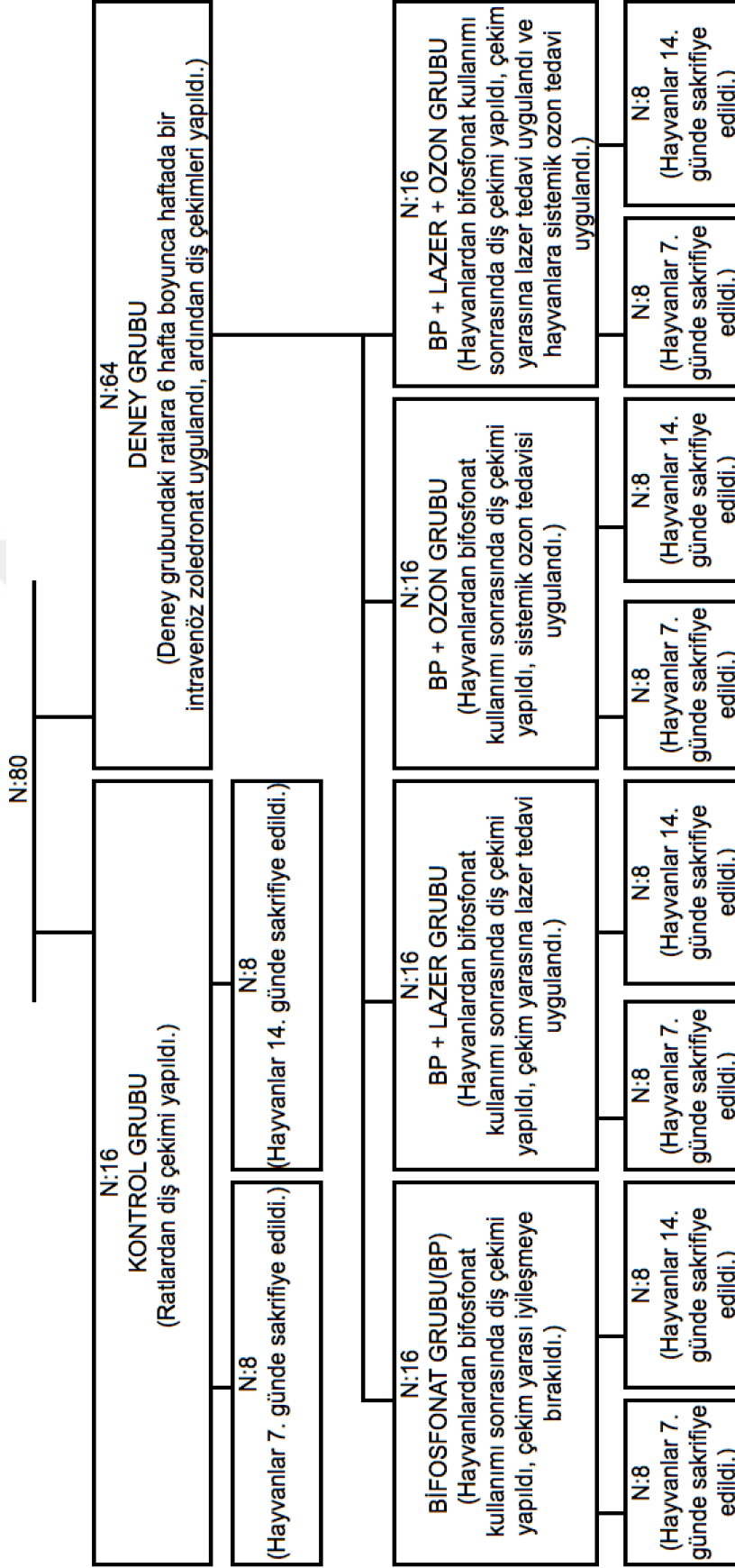


3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız prospektif, randomize ve kontrollü deney olarak tasarlandı. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Komutanlığı Hayvan Deneyleri Etik Kurulunun 10 Nisan 2015 tarih ve 15/42 nolu kararı ile etik kurul onayı alındı. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Komutanlığı AR-2015/17 sayı ve 27 Kasım 2015 tarihli kararı ile projelendirildi ve maddi destek sağlandı.

3.1. Deney Hayvanları ve Grupları

Çalışmamızda toplam 80 adet wistar rat kullanıldı. Power analizi ile deney ve kontrol grubundaki rat sayıları tespit edildi. Ağırlıkları 200-300 gram (gr) arasında değişen 80 adet dişi wistar rat, kontrol (K), bifosfonat-kontrol (BK), bifosfonat-lazer (BL), bifosfonat-ozon (BO) ve bifosfonat-lazer-ozon (BLO) olarak 5 gruba ayrıldı. Her grup 7. ve 14. günlerde sakrifiye edilmek üzere iki alt gruba ayrıldı. İstatiksel olarak her alt grupta 8 denek olması planlandı (Şekil 2.35). Farklı aşamalarda toplam 16 adet denek kaybedildi, çalışma 64 denekle bitirildi.



Şekil 2.35. Deney grupları.

3.2. Deney Hazırlığı

Rastgele seçilen ağırlığı 200-300 gr arasında değişen 12 haftalık 80 adet dişi rat, çalışma gruplarına uygun olacak şekilde 8'erli olarak paslanmaz çelik kafeslere yerleştirildi. Ratlar, %30-70'lik nem koşullarındaki kontrollü odalarda barındırıldı. Denekler, çalışma öncesinde standart ışık (12 saat gün ışığı/12 saat karanlık), sıcaklık (20 ± 2 °C) bekletilip, standart yem ve su ile beslendi. Odanın temizliği günlük, kafeslerin temizliği hafta bir yapıldı. Yeni ortama adaptasyonları sağlamak amacıyla çalışmaya başlamadan önce 1 hafta beklendi.

3.3. İntravenöz Zoledronik Asit Uygulaması

Kontrol grubu dışındaki dört grupta bulunan (BK, BL, BO, BLO) 64 deneğe IV zoledronik asit uygulaması için kiloları ölçüldü. 6 hafta boyunca her seferinde ratların kiloları ölçülmeye devam edildi, uygun doz hesaplandı ve deneklerin kuyruk veninden uygulandı. Ratların herbirine uygulanacak zoledronik asit miktarı 0.04 miligram/kilogram (mg/kg) olacak şekilde hesaplandı (Şekil 2.36) (161). Kontrol grubunda bulunan deneklere ise deney grubu ile aynı süre boyunca 0.1 ml serum fizyolojik, kuyruk veninden IV olarak verildi.



Şekil 2.36. Kuyruk veninden zoledronat uygulaması.

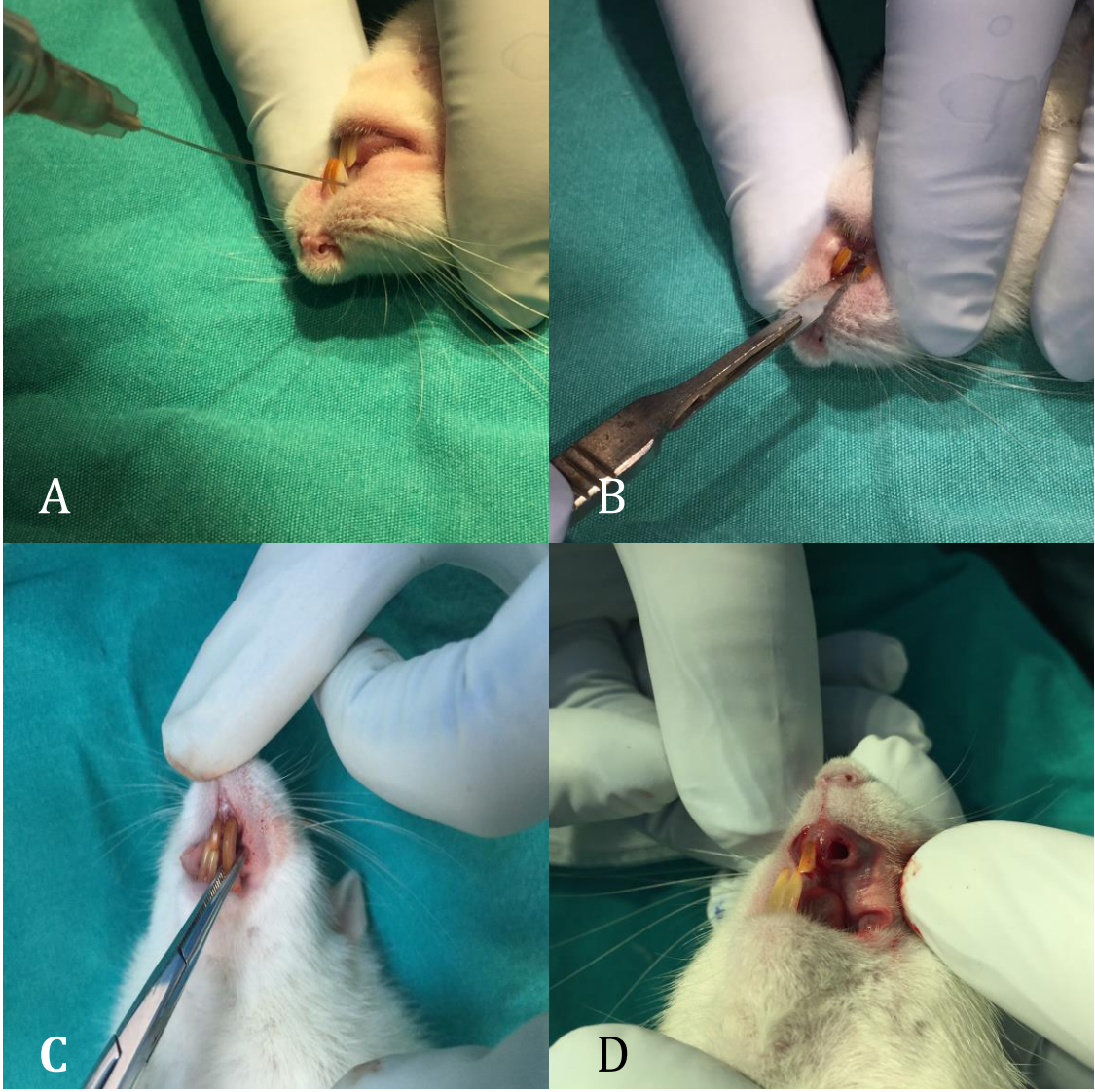
3.4. Diş Çekimi

6 hafta boyunca IV bifosfonat uygulanan 64 deneğin ve bifosfonat uygulanmayan, sadece IV serum fizyolojik verilen kontrol grubundaki 16 deneğin, ketamin HCl (Alfamine %10) 90 mg/kg IM ve xylazin HCl (Alfazyne %2) 10 mg/kg IM ile genel anestezisi sağlandı (Şekil 2.37). Deneklere 0.1 ml'lik artikain HCl (Fullcain Ampul, Onfarma) ile lokal anestezi uygulandı.



Şekil 2.37. Anestezik solüsyonlar.

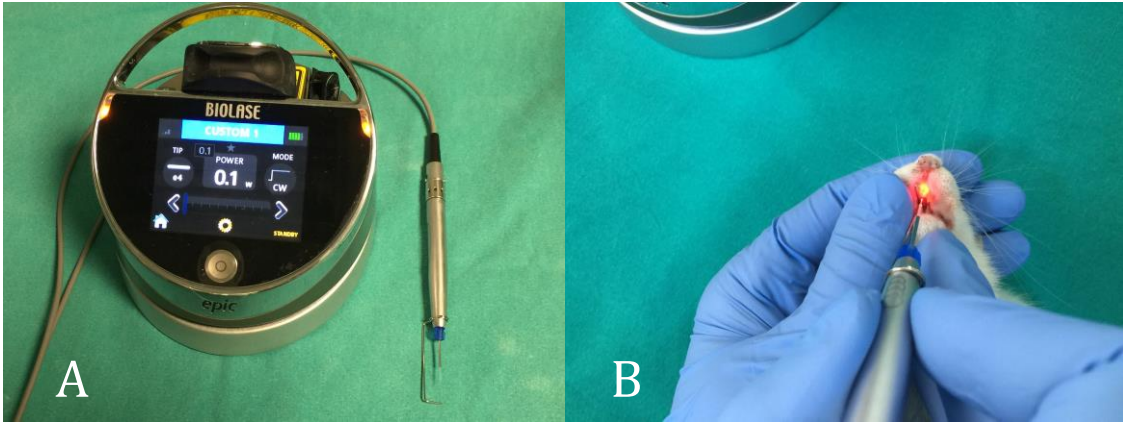
15 no lu bistüri ucu ile üst keser dişler arasına girilip elevasyon yapıldı, hareketlendirilen diş hemostat yardımıyla soketten çıkarıldı (Şekil 2.38). Deneklerin 7 ve 14. günlerde sakrifikasyonları gerçekleştirildi.



Şekil 2.38. Diş çekimi aşamaları, A. Anestezi enjeksiyonu, B. Bistüri ile dişin elevasyonu, C. Hemostatla dişin soketten çıkarılması, D. Çekim soketi.

3.5. Çekim Soketine Lazer Uygulaması

Bifosfonat verilmiş lazer uygulanacak gruptaki (BL) deneklere, çekim günü dahil olmak üzere üç günde bir lazer uygulaması yapıldı. Lazer uygulama, Biolase Epic 10 (Indiyum Galyum Arsenid Fosfor (InGaAsP) Semi-conductor diode, Biolase Inc. 4 Cromwell Irvine CA 92618 USA) diyot lazer cihazı ile 5 mm uzaklıktan 5 sn. boyunca yaklaşık 4 j/cm^2 doz olarak uygulandı (Şekil 2.39). Lazerin kümülatif etkisinden ötürü uygulama süresi ve gücü bu şekilde ayarlandı (162). Lazer uygulaması sonunda denekler 7 ve 14. günlerde sakrifiye edildi.



Şekil 2.39. A. Diyot lazer cihazı ve aparatı, B. Lazer uygulama.

3.6. İntraperitoneal Ozon Uygulaması

Bifosfonat verilmiş sistemik ozon alacak gruptaki (BO) deneklere, çekim yapılan gün dahil olmak üzere Longevity Ozone Generator EXT50 model (Longevity Resources Inc, Sidney, Kanada) ozon cihazıyla üretilen ozon gazı, 2 günde bir 0.7 mg/kg intraperitoneal olarak uygulandı (Şekil 2.40) (163). Sistemik ozon uygulaması sonunda denekler 7 ve 14. günlerde sakrifiye edildi.



Şekil 2.40. İntraperitoneal ozon uygulaması.

Bifosfonat verilmiş lazer ve sistemik ozonun kombine uygulanacağı gruba (BLO), BL ve BO gruplarında uygulanmış lazer ve ozon tedavi, aynı doz ve aynı takvimle uygulandı. Bu gruptaki denekler de diğer gruplarda olduğu gibi 7 ve 14. günlerde sakrifiye edildi.

3.7. Histolojik Değerlendirme ve Kesitlerin Hazırlanması

Sakrifikasyon sonrası elde edilen örnekler, %10'luk tamponlanmış formalin solüsyonunda (neutral phosphate-buffered formalin) 24–72 saat fikse edildikten sonra %10'luk formik asit içinde dekalsifikasyonları sağlandı. İki günde bir %10'luk formik asit solusyonları değiştirilmek suretiyle, bir haftada dekalsifikasyonları tamamlanan örnekler bir gece boyunca akar suda yıkanıp, rutin doku takip prosedürünü takiben parafin bloklara gömüldü. Dokulardan, adheziv lamlara (Surgipath, X-tra Adhesive Microslides, Illinois, USA) rutin hemotoksilen-eozin boyaması için yaklaşık 4-5 µm kalınlığında, sagittal düzlemde kesitler alındı.

Kesitler, 65°C'de etüv içinde bir saat deparafinize edilip, sırasıyla 30'ar dakika ksilol ve alkolde bekletildikten sonra çeşme suyunda yıkanıp boyama işlemine tabi tutuldu.

Histopatolojik inceleme için rutin Hematoksilen-Eozin (HE), Masson's Trikrom (Trc) ve Light Green Periyodik Asit Schiff (PAS) histokimyasal boyaları ile boyanan kesitler, Leica DM 4000 B (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Germany) ışık mikroskopunda histopatolojik ve histomorfometrik olarak değerlendirildi.

3.8. Histomorfometrik ve Histopatolojik Değerlendirme

Her grupta her bir çekim soketi yeni kemik dolumu ve enflamasyon yoğunluğu açısından değerlendirilmiştir. Yeni kemik dolumu semikantatif yöntemle, oküler grid kullanılarak X 10 büyük büyütme alanında tüm socketin içinde oluşan bağdoku/yeni kemik oranının yüzdesi hesaplanarak saptanmıştır.

Hematoksilen-Eozin ve Masson's Trikrom boyamalar, soketteki kemik doku ve bağ dokunun değerlendirilmesi için kullanıldı. Özellikle kollajenize yapıları ayırt etmek için kullanılan Masson's Trikrom boyama çekim soketlerinde oluşan genç bağ doku ve yeni kemik oluşumunun değerlendirilmesini sağlamıştır

Çekim soketlerinde actinomyces, gram (+) ve gram (-) bakteri kolonileri ve kandida gibi bakteriyel ve fungal mikroorganizmaların varlığı Light Green Periyodik Asit Schiff (PAS) boyama yöntemi ile incelenmiştir.

İnflamasyon yoğunluğu ise skorlama yapılarak değerlendirilmiştir. İnflamasyon skorlaması şu şekildedir: 0: enflamasyon yok; 1: Hafif enflamasyon; 2: Orta enflamasyon ve 3 : yoğun enflamasyon, apse ve/ veya nekroz (164).

3.9. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 20 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL) paket programı ile analiz edilmiştir.

Değişkenlerin normal dağılımdan gelme durumları araştırılırken birim sayıları nedeniyle Shapiro Wilk's'den yararlanılmıştır. Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmış olup, $p < 0,05$ olması durumunda değişkenlerin normal dağılımdan gelmediği, $p > 0,05$ olması durumunda ise değişkenlerin normal dağılımdan geldikleri belirtilmiştir.

Gruplar arasındaki farklılıklar incelenirken değişkenlerin normal dağılımdan gelmemesi durumunda Kruskal Wallis-H Testinden yararlanılmıştır. Kruskal Wallis-H Testinde anlamlı farklılıkların görülmesi durumunda Post-Hoc Çoklu Karşılaştırma Testi ile aralarında farklılık olan gruplar belirlenmiştir.

İki bağımlı değişken arasındaki farklılık incelenirken değişkenlerin normal dağılımdan gelmemesi durumunda Wilcoxon Testi kullanılmıştır.

Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmış olup $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı bir farklılığın olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise anlamlı bir farklılığın olmadığı belirtilmiştir.



4. BULGULAR

Deneyisel çalışmamızda 14 adet denek cerrahi aşamada, 2 adet denek ozon uygulaması sırasında kaybedilmiş olup, geriye kalan 64 adet deneğin cerrahi işlemi iyi tolere ettiği, lazer ve ozon uygulamasına bağlı herhangi bir komplikasyon gelişmediği görülmüştür. 7 ve 14. günlerde sakrifiye edilecek ratlar rastgele seçilmiştir. Elde edilen materyaller deneyimli tek bir patoloğ tarafından yorumlanmıştır.

4.1. Histolojik Bulgular

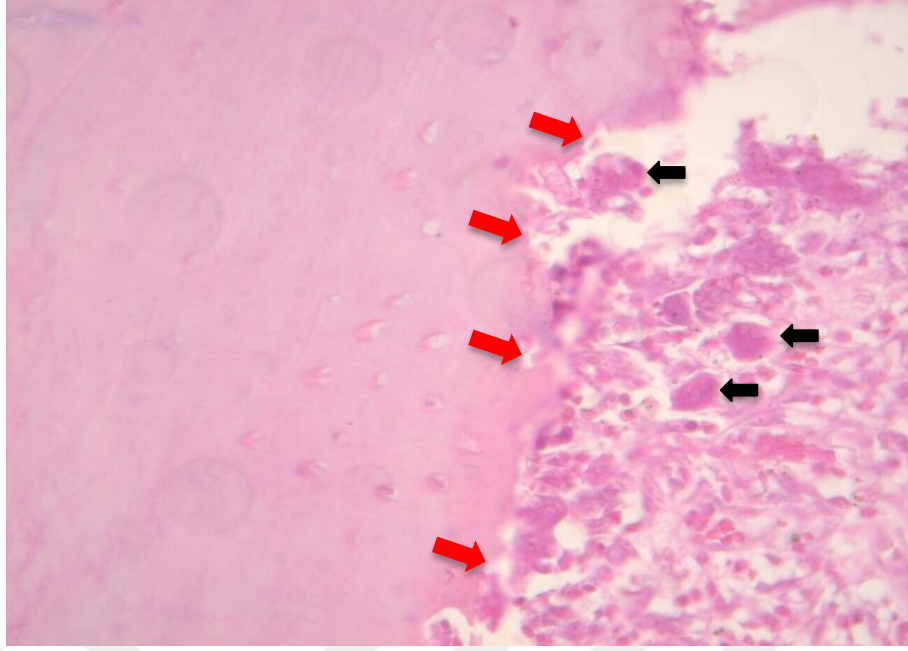
4.1.1. Yeni Kemik Oluşumu ve İnflamasyon Bulguları

4.1.1.1 Kontrol Grubu 7. Gün

Tablo 4.1. Kontrol grubunun 7. gün kemikleşme oranları ve inflamasyon skorları.

7. Gün			
Grup	Denekler	Kemikleşme Yüzdesi (%)	İnflamasyon Skoru
K	k-7-1	30	2
	k-7-2	3.75	3
	k-7-3	27	3
	k-7-4	30	2
	k-7-5	32.5	3
	k-7-6	35	2

Kaviteler vaskülerize bağ doku ile doluydu. Örneklerin bir kısmında serbest kanama odakları, yarısında apse odakları izlendi. Apsel olmayan örneklerde mononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttu. Soket ağzında epitel örtücülüğü izlenmekle birlikte, soket duvarları vitaldi. Apsel olan örneklerde tek taraflı kavite ağzına yakın alanlarda rezorbsiyon ve dev hücreler izlendi (Şekil 2.41). Tüm örneklerde kavite tabanında %10-20 oranında osteoid formasyon görüldü. Örneklerin hepsinde soket duvarlarında osteoid yığılmaların varlığı ve bağ dokusunun miksoid tipte ve ödemli olduğu tespit edildi (Tablo 4.1).



Şekil 2.41. Osteoklastlar (siyah oklar) ve rezorpsiyon (kırmızı oklar) (HE x400).

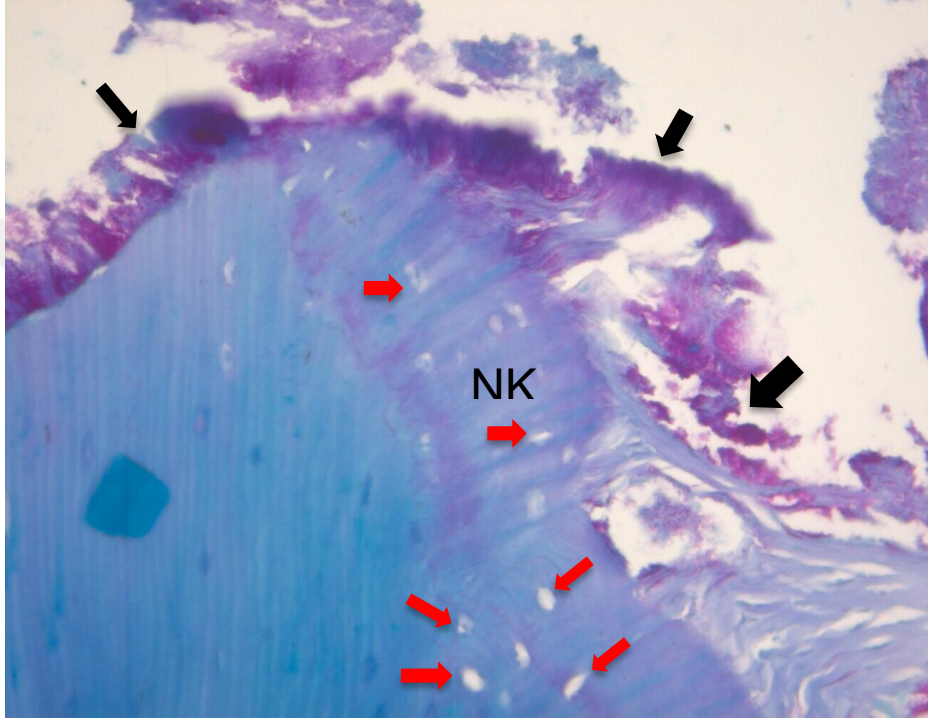
4.1.1.2. Bifosfonat-Kontrol (BK) Grubu 7. Gün

Tablo 4.2. BK grubunun 7. gün kemikleşme oranları ve enflamasyon skorları.

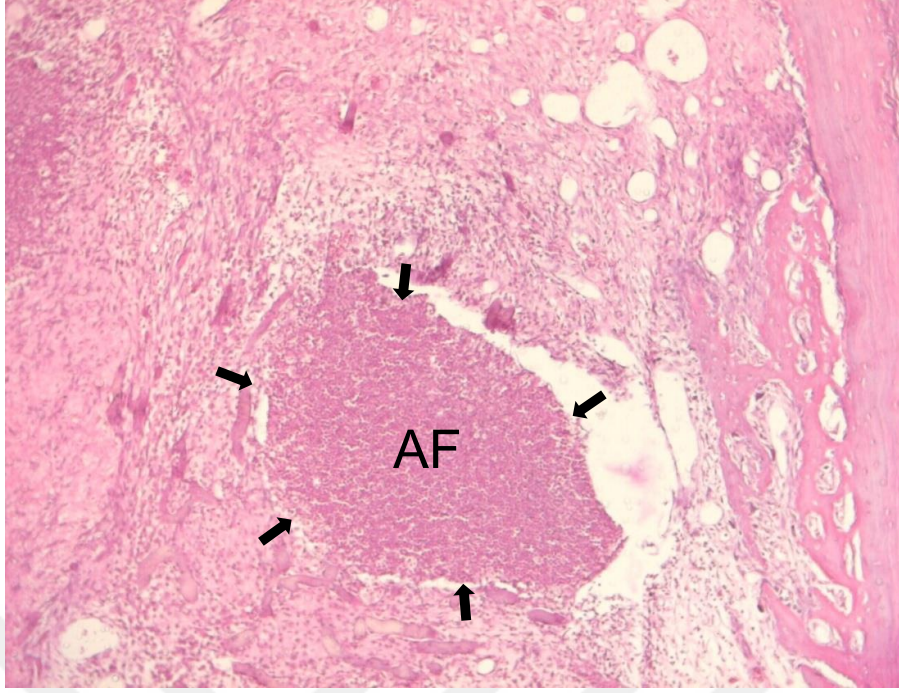
7. Gün			
Grup	Denekler	Kemikleşme Yüzdesi (%)	İnflamasyon Skoru
BK	bk-7-1	22.5	1
	bk-7-2	22.5	3
	bk-7-3	16.25	3
	bk-7-4	20	3
	bk-7-5	22	3
	bk-7-6	22.5	2

Çok az örnekte çekim kavite ağzında çok katlı yassı epitel örtücülüğü bulunmaktaydı. Genel olarak gruptaki deneklerin büyük kısmının çekim soketinin vaskülerize bağ doku ile dolu olduğu görüldü. Örneklerin birkaçı dışında hemen hemen tüm deneklerde çekim soketi tabanından başlayarak yaygın serbest kanama alanları ve apse formasyonu izlendi. Örneklerin %80'inde mikroorganizma kolonizasyonu bulunurken, hiçbirinde aktinomiçes topluluklarına rastlanmadı (Şekil 2.42). Apsenin yanısıra örneklerin hepsinde

mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu mevcuttu (Şekil 2.43). Soketi oluşturan kemik duvarları vital izlenirken örneklerin yarısında soket girişindeki konak kemikte rezorbsiyon alanları ve osteoklastların varlığı gözlemlendi. Hiçbir örnekte nekroz izlenmezken, bir örnekte nekrotik kemik trabekülü (sekestr) bulunmaktaydı. Osteoid formasyonu (yeni kemik oluşumu) örneklerin %60'ında soketin 1/3 tabanından itibaren görüldü (Tablo 4.2).



Şekil 2.42. Mikroorganizma kolonizasyonu (NK: Nekroze kemik, Kırmızı oklar: Boş kemik lakünleri, Siyah oklar: Fırçamsı görüntüde bakteri kolonileri) (LGP x400).



Şekil 2.43. Apse oluşumu (AF: Apse formasyonu.) (HE x100).

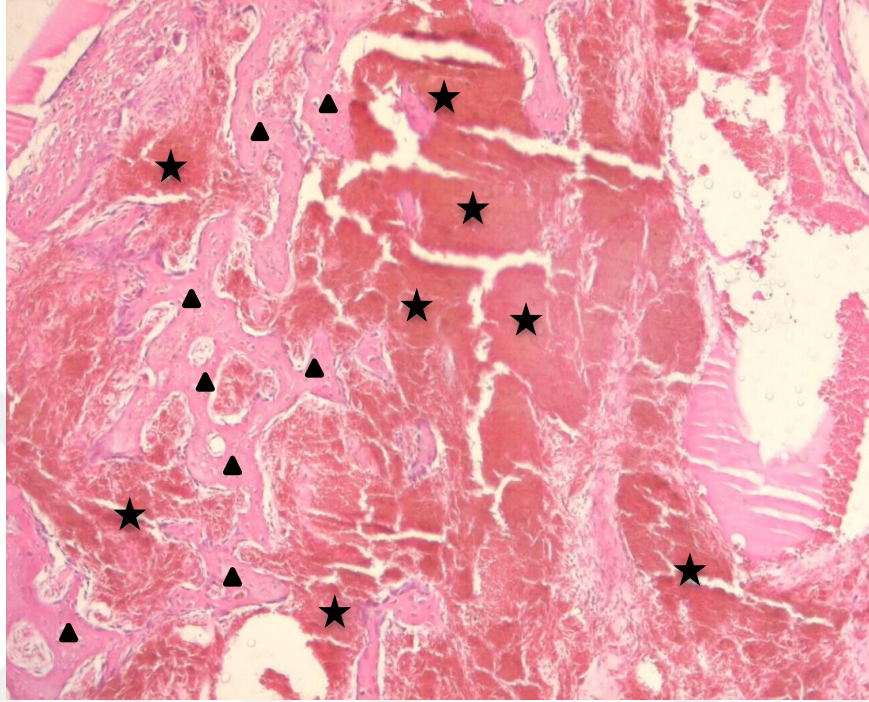
4.1.1.3. Bifosfonat-Lazer (BL) Grubu 7. Gün

Tablo 4.3. BL grubunun 7. gün kemikleşme oranları ve enflamasyon skorları.

7. Gün			
Grup	Denekler	Kemikleşme Yüzdesi (%)	İnflamasyon Skoru
BL	bl-7-1	6.25	1
	bl-7-2	5	2
	bl-7-3	7	2
	bl-7-4	8	1
	bl-7-5	7.5	3
	bl-7-6	10	2
	bl-7-7	31.25	2

Örneklerin 1/3'ünde çekim soketi ağzının birkaç sıralı çok katlı yassı epitel ile kapandığı görüldü. Gruptaki deneklerin büyük kısmının çekim soketi vaskülerize bağ doku ile dolmuştu. Örneklerin büyük çoğunluğunda çekim soketi tabanından başlayarak yaygın serbest kanama alanları ve apse formasyonu izlendi (Şekil 2.44). Örneklerde mikroorganizma kolonizasyonu ve özellikle de aktinomiçese rastlanmadı. Örneklerin 1/3'ünde mononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttu. Örneklerin büyük kısmında soketi oluşturan kemik duvarları vitaldi.

Ancak örneklerin %85'inde soket girişinde rezorbsiyon izlenirken, sadece %15'inde osteoklastlar (çok çekirdekli dev hücre) gözlemlendi. Örneklerin %80'inde nekroz mevcutken, hiçbir örnekte kemik sekestırı görülmedi. Örneklerin hepsinde soket tabanında osteoid formasyon izlendi (Tablo 4.3).



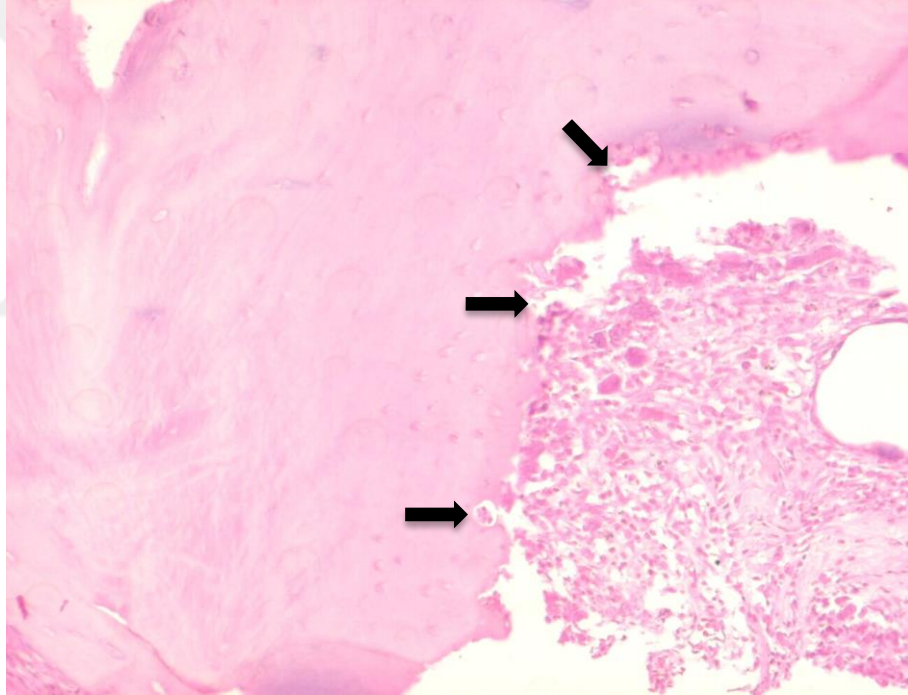
Şekil 2.44. Çekim soketinde kanama alanları (Yıldız: Serbest kanama alanları, Üçgen: Yeni kemik oluşumu.) (HE x100).

4.1.1.4. Bifosfonat-Ozon (BO) Grubu 7. Gün

Tablo 4.4. BO grubunun 7. gün kemikleşme oranları ve enflamasyon skorları.

7. Gün			
Grup	Denekler	Kemikleşme Yüzdesi (%)	İnflamasyon Skoru
BO	bo-7-1	0	3
	bo-7-2	18.75	3
	bo-7-3	8.75	0
	bo-7-4	12	3
	bo-7-5	10	2
	bo-7-6	31.25	3

Örneklerin 2/3'sinde epitel örtücülüğü görüldü. Gruptaki örneklerin 2/3'sinde çekim soketi vaskülerize bağ doku ile dolmuştur. Örneklerin %65'inde soket tabanında serbest kanama alanları, %85'inde ise apse formasyonu mevcuttu. Örneklerin hiçbirinde mikroorganizma kolonizasyonu ve aktinomiçese rastlanmadı. Hiçbir denekte mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonuna rastlanmadı. Örneklerin %85'inde soketi oluşturan kemik duvarları vitaldi. Örneklerin büyük bölümünde soket girişinde rezorbsiyon izlenirken, sadece %15'inde osteoklast varlığı gözlemlendi (Şekil 2.45). Örneklerin 1/3'ünde nekroz mevcutken, hiçbir örnekte kemik sekestırı görülmedi. Tek örnekte sokette kalmış kök artıkları görüldü. Örneklerin 1/2'sinde soket tabanından başlayan osteoid formasyon izlendi (Tablo 4.4).



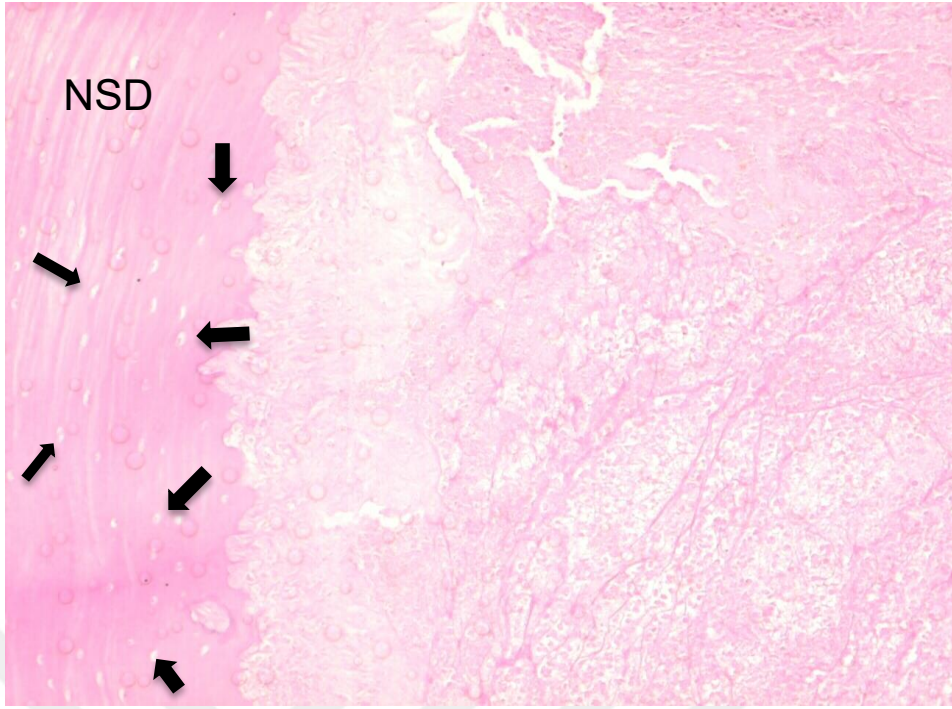
Şekil 2.45. Soket duvarında rezorbsiyon alanları (HE x200).

4.1.1.5. Bifosfonat-Lazer-Ozon (BLO) Grubu 7. Gün

Tablo 4.5. BLO grubunun 7. gün kemikleşme oranları ve enflamasyon skorları.

7. Gün			
Grup	Denekler	Kemikleşme Yüzdesi (%)	İnflamasyon Skoru
BLO	blo-7-1	1.25	3
	blo-7-2	10	3
	blo-7-3	8.75	3
	blo-7-4	16.25	1
	blo-7-5	12.5	3
	blo-7-6	25	2

Örneklerin %40'ında epitel örtücülüğü bulunmaktadır. Gruptaki örneklerin %80'inde çekim soketinin vaskülerize bağ doku ile dolu olduğu görüldü. Örneklerin %80'inde soket tabanında serbest kanama alanları, 3/5'inde soket içinde yaygın apse formasyonu mevcuttu. Örneklerin %60'ında mikroorganizma kolonizasyonu özellikle aktinomiçes toplulukları görüldü. Deneklerden sadece birinde mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenirken, hepsinde soketi oluşturan kemik duvarları vitaldi. Örneklerin %80'inde soket girişinde rezorbsiyon izlenirken, hiçbirinde dev hücre gözlenmedi. Örneklerin %40'ında soket ağzında ve tabanında nekroz mevcutken, sadece iki örnekte kemik sekestiri görüldü (Şekil 2.46). Örneklerin biri dışında tümünde %5-10 arasında değişen oranlarda osteoid formasyon izlendi (Tablo 4.5).



Şekil 2.46. Soket duvarında görülen nekroz (NSD: Nekroze soket duvarı, Siyah oklar: Boş kemik lakünleri.) (HE x200).

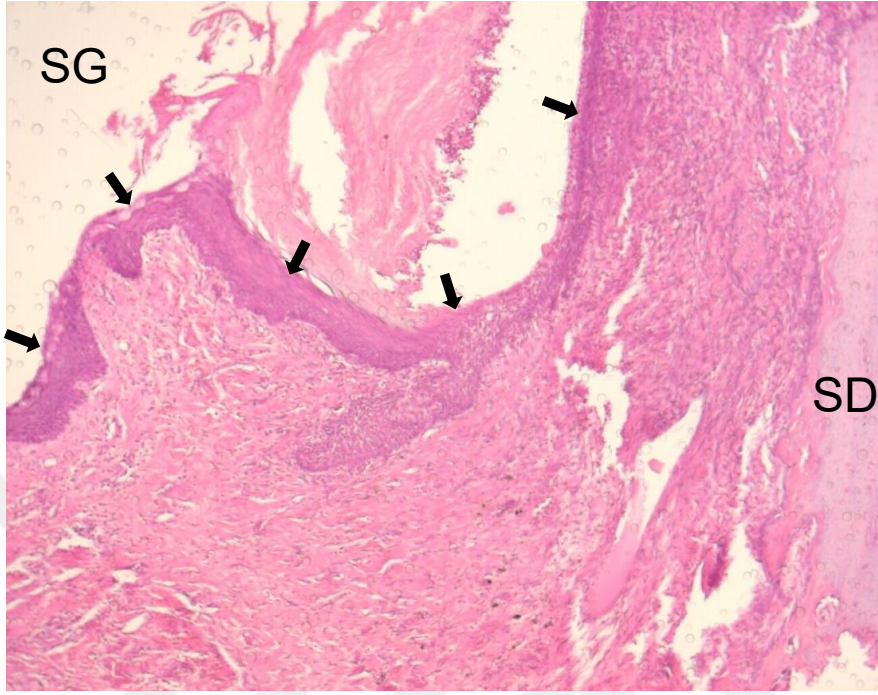
4.1.1.6. Kontrol Grubu 14. Gün

Tablo 4.6. Kontrol grubunun 14. gün kemikleşme oranları ve enflamasyon skorları.

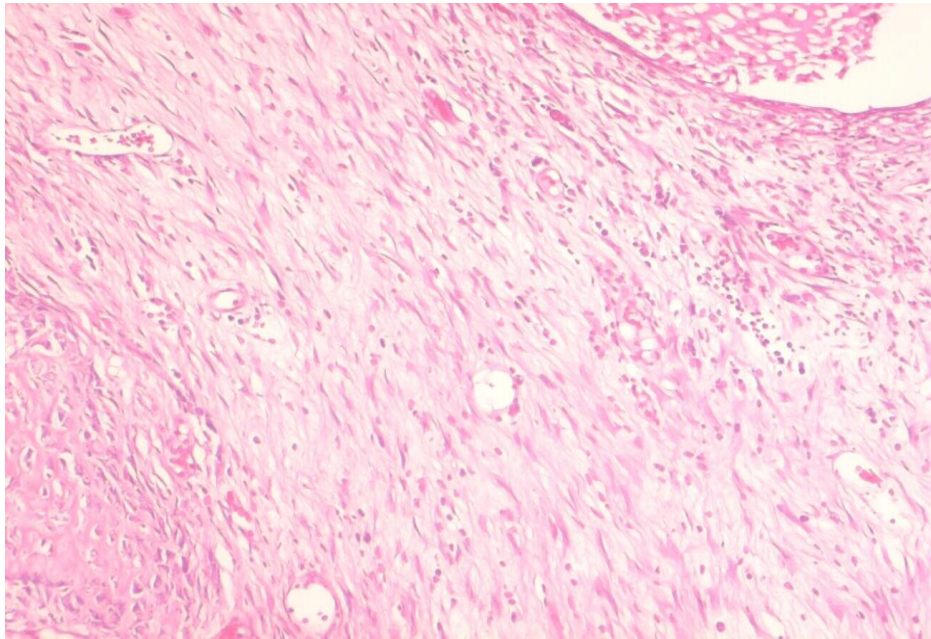
14. Gün			
Grup	Denekler	Kemikleşme Yüzdesi (%)	İnflamasyon Skoru
K	k-14-1	42	1
	k-14-2	45	1
	k-14-3	60	0
	k-14-4	75	0
	k-14-5	55	1
	k-14-6	42.5	1

Tüm örneklerde soket girişi skuamoz epitelle örtülüydü (Şekil 2.47). Soketler fibroselüler ve osteitten oluşmuş bağ doku ile tamamen doluydu. Soketlerdeki osteoid formasyon tabanın %40-50'sinin dolu olduğu görüldü. Soket ağızlarında her iki kemik duvarda osteoid formasyon izlendi. Örneklerde

hafif düzeyde mononükleer hücre infiltrasyonu görüldü (Şekil 2.48). Apse formasyonu, nekroz ve rezorbsiyona rastlanmadı (Tablo 4.6).



Şekil 2.47. Soket ağzının epitel örtücülüğü (SG: Soket girişi, SD: Soket duvarı) (HE x100).



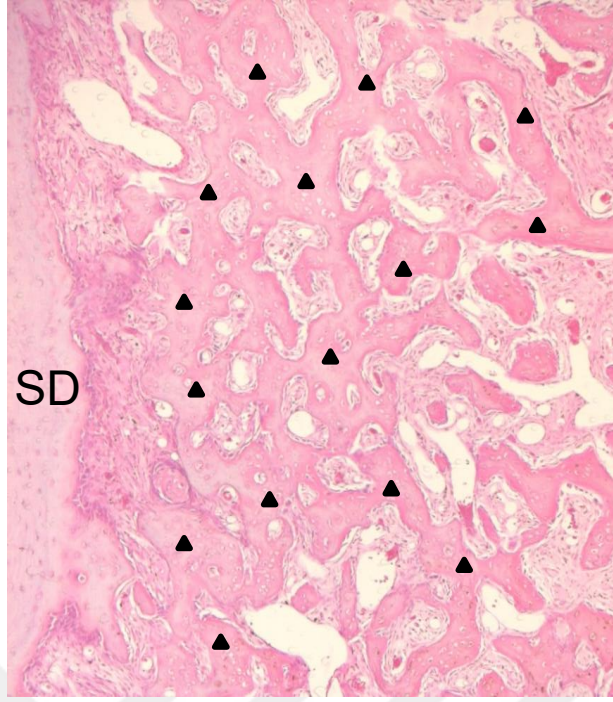
Şekil 2.48. Hafif düzeyde enflamasyon (HE x200).

4.1.1.7. Bifosfonat-Kontrol (BK) Grubu 14.Gün

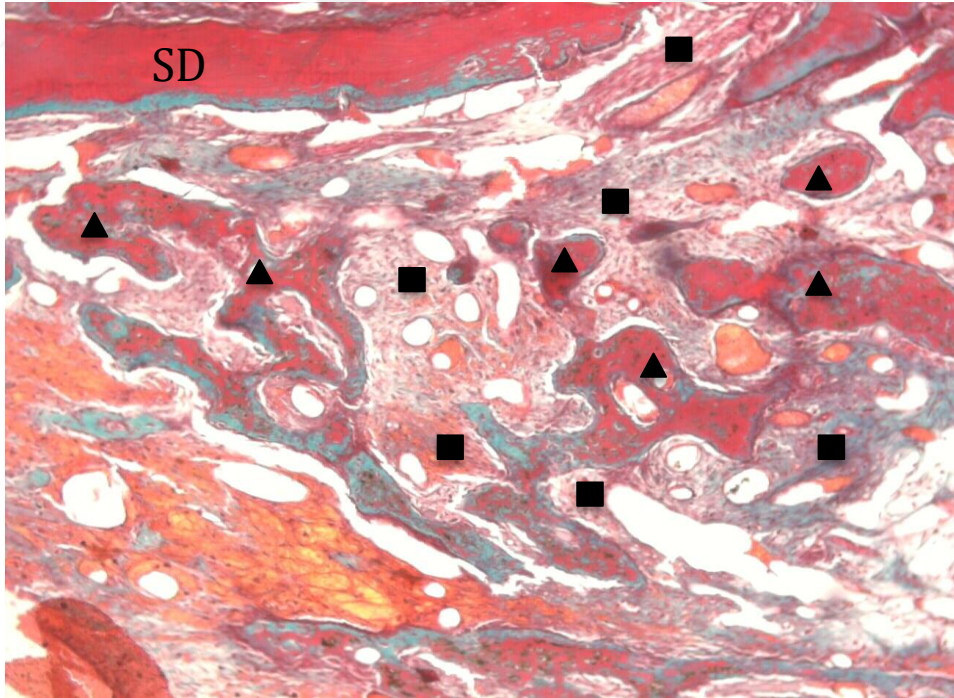
Tablo 4.7. BK grubunun 14. gün kemikleşme oranları ve enflamasyon skorları.

14. Gün			
Grup	Denekler	Kemikleşme Yüzdesi (%)	İnflamasyon Skoru
BK	bk-14-1	60	1
	bk-14-2	41.25	3
	bk-14-3	42.5	1
	bk-14-4	52	3
	bk-14-5	57.5	1
	bk-14-6	58.75	3

Örneklerin hiçbirinde soket ağzında epitel örtücülüğü izlenmedi. Gruptaki örneklerin tümünde çekim soketinin fibroselüler bağ doku ile dolu olduğu görüldü. Örneklerin 2/3'sinde soket tabanında serbest kanama alanları, yarısında ise apse formasyonu mevcuttu. Örneklerin hiçbirinde mikroorganizma kolonizasyonuna ve aktinomiçese rastlanmadı. Örneklerin tamamında mononükleer hücre infiltrasyonu mevcutken ve soketi oluşturan kemik duvarları vitaldi. Tek örnekte soket girişinde rezorbsiyon izlenirken, yine tek örnekte çok çekirdekli dev hücre varlığı izlendi. Örneklerden sadece birinde soket girişinde %3-5 oranında nekroz mevcutken, hiçbir örnekte kemik sekestrına rastlanmadı. Tek örnekte sokette kalmış kök artıkları görüldü. Örneklerin tümünde soket tabanından başlayarak %10-60 değişen oranlarda osteoid formasyon izlendi (Şekil 2.49) (Şekil 2.50) (Tablo 4.7).



Şekil 2.49. Yeni kemik formasyonu (SD: Soket duvarı, Üçgen: Osteoid formasyon.) (HE x100).



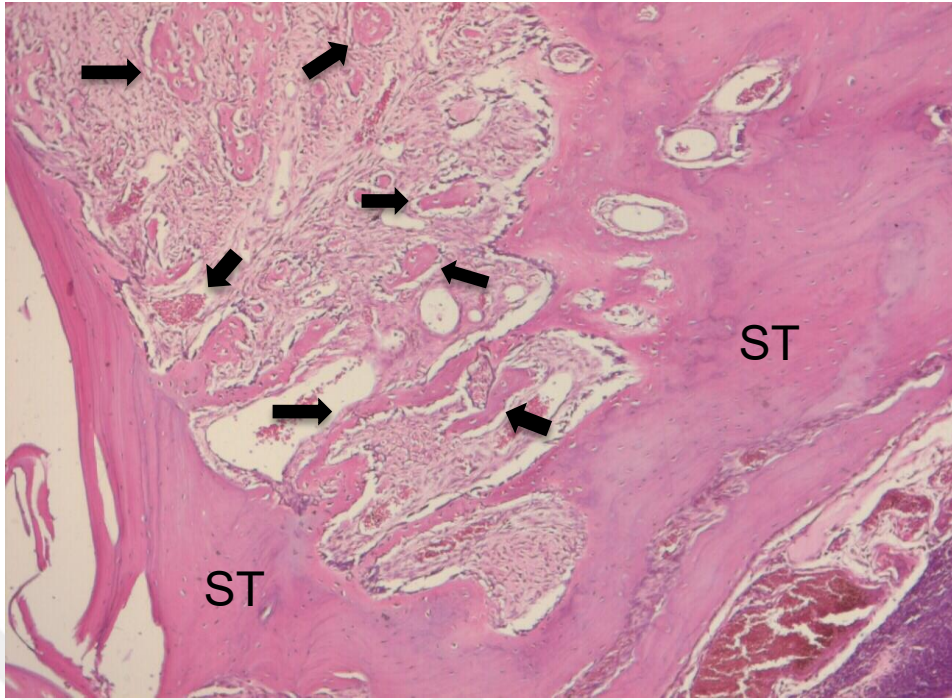
Şekil 2.50. Yeni kemik formasyonu (SD: Soket duvarı, Üçgen: Osteoid formasyon, Kare: Bağ doku.) (Trc x100).

4.1.1.8. Bifosfonat-Lazer (BL) Grubu 14. Gün

Tablo 4.8. BL grubunun 14. gün kemikleşme oranları ve enflamasyon skorları.

14. Gün			
Grup	Denekler	Kemikleşme Yüzdesi (%)	İnflamasyon Skoru
BL	bl-14-1	40	3
	bl-14-2	45	0
	bl-14-3	52.5	3
	bl-14-4	25	3
	bl-14-5	46.25	1
	bl-14-6	45	3
	bl-14-7	45	2

Gruptaki örneklerin yarısında çekim soketi ağzının çok katlı yassı epitel ile kapandığı görüldü. Örneklerin biri hariç tümünde çekim socketinin fibroselüler bağ doku ile dolu olduğu görüldü. Örneklerin 1/3'ünde soket tabanında serbest kanama alanları, 2/3'ünde apse formasyonu mevcuttu. Örneklerin sadece birinde mikroorganizma kolonizasyonuna ve aktinomiçes topluluğuna rastlandı. Örneklerin yarısında mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu mevcuttu. Örneklerin biri hariç hepsinde soketi oluşturan kemik duvarları vitaldi. İki örnekte soket girişinde konak kemikte rezorpsiyon alanları izlenirken, bunlardan birinde osteoklast varlığı bulunmaktaydı. Örneklerden sadece birinde soket girişinde %5 oranında nekroz mevcutken, hiçbir örnekte kemik sekestirına rastlanmadı. Örneklerin biri dışında hepsinde soket tabanından başlayarak %20-80 değişen oranlarda osteoid formasyonu izlendi (Şekil 2.51) (Tablo 4.8).



Şekil 2.51. Soket tabanından başlayan kemikleşme (ST: Soket tabanı, Oklar: Yeni kemik oluşumu.) (HE x100).

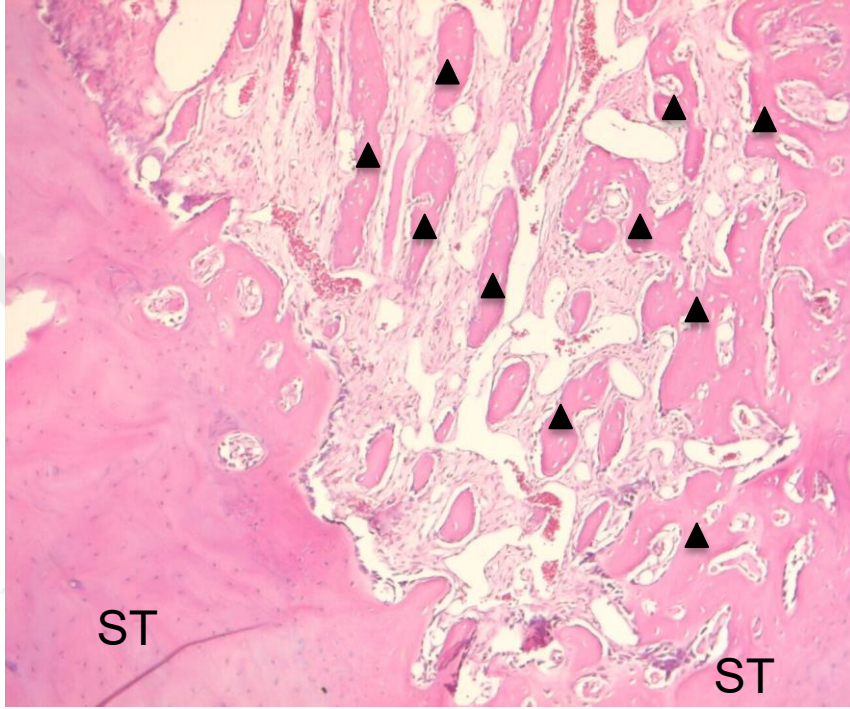
4.1.1.9. Bifosfonat-Ozon (BO) Grubu 14. Gün

Tablo 4.9. BO grubunun 14. gün kemikleşme oranları ve enflamasyon skorları.

14. Gün			
Grup	Denekler	Kemikleşme Yüzdesi (%)	İnflamasyon Skoru
BO	bo-14-1	27.5	3
	bo-14-2	18.75	3
	bo-14-3	45	3
	bo-14-4	45	3
	bo-14-5	42	3
	bo-14-6	75	1
	bo-14-7	55	3

Örneklerin %60'ında çekim kavite ağzı çok katlı yassı epitel ile örtülmüştür. Gruptaki örneklerin biri hariç tamamında çekim soketinin %5-10 oranında miksoid tipte fibroselüler bağ doku ile dolduğu görüldü. Örneklerin büyük kısmında soketin 1/2 tabanından başlayan serbest kanama alanları ve apse formasyonu mevcuttu. Örneklerin hiçbirinde mikroorganizma kolonizasyonuna ve aktinomiçese rastlanmadı. Örneklerin %60'ında mononükleer inflamatuvar

hücre infiltrasyonu mevcuttu. Örneklerin biri hariç hepsinde soketi oluşturan kemik duvarları vital izlendi. Tek örnekte soket ağzındaki konak kemikte rezorbsiyon bulunmaktaydı. Örneklerden sadece birinde soket tabanı 2/3'ünde nekroz mevcutken, hiçbir örnekte kemik sekestirına rastlanmadı. Örneklerin hepsinde soket tabanından başlayarak %10-50 gibi değişen oranlarda osteoid formasyon izlendi (Şekil 2.52) (Tablo 4.9).



Şekil 2.52. Çekim soketinin kemikleşmesi (ST: Soket tabanı, Üçgen: Yeni kemik oluşumu.) (HE x100).

4.1.1.10. Bifosfonat-Lazer-Ozon (BLO) Grubu 14. Gün

Tablo 4.10. BLO grubunun 14. gün kemikleşme oranları ve enflamasyon skorları.

14. Gün			
Grup	Denekler	Kemikleşme Yüzdesi (%)	İnflamasyon Skoru
BLO	blo-14-1	36.25	2
	blo-14-2	40	1
	blo-14-3	45	1
	blo-14-4	52.5	1
	blo-14-5	45	2
	blo-14-6	65	1
	blo-14-7	40	1

Gruptaki örneklerin hepsinde soket ağzının çok katlı yassı epitelle kapandığı ve çekim soketinin %10-75 oranında mikroid tipte fibrosellüler bağ doku ile dolduğu görüldü. Örneklerin tamamında soketin 1/2 tabanından başlayan serbest kanama alanları bulunmaktaydı. Bir örnekte tek soket duvarında apse formasyonu mevcuttu. Örneklerin hiçbirinde mikroorganizma kolonizasyonuna ve aktinomiçese rastlanmadı. Örneklerin tümünde mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu mevcuttu. Tek örnekte rezorbsiyon izlendi. Örneklerin hepsinde çekim soketinin, soket tabanından başlayarak %30-80 değişen oranlarda yeni kemik ile dolduğu görüldü (Tablo 4.10).

4.1.2. Yeni Kemik Oluşumu ve İnflamasyon Skorlarının İstatistiksel Değerlendirmesi

4.1.2.1. Yeni Kemik Oluşumunun İstatistiksel Değerlendirmesi

Tablo 4.11. Kemikleşme oranlarının gruplara göre dağılım tablosu.

		Grup					
		n	Mean	Median	Min	Max	ss
7. gün kemikleşme oranı %	Kontrol	6	26,38	30	3,75	35	11,41
	Bifosfonat Kontrol	6	20,96	22,25	16,25	22,5	2,5
	Bifosfonat Lazer	7	10,71	7,5	5	31,25	9,19
	Bifosfonat Ozon	6	13,46	11	0	31,25	10,6
	Bifosfonat Lazer Ozon	6	12,29	11,25	1,25	25	7,96
	Toplam	31	16,56	16,25	0	35	10,27
14. gün kemikleşme oranı %	Kontrol	6	53,25	50	42	75	12,9
	Bifosfonat Kontrol	6	52	54,75	41,25	60	8,31
	Bifosfonat Lazer	7	42,68	45	25	52,5	8,61
	Bifosfonat Ozon	7	44,04	45	18,75	75	18,25
	Bifosfonat Lazer Ozon	7	46,25	45	36,25	65	9,76
	Toplam	33	47,34	45	18,75	75	12,21

İki farklı sakrifikasyon süresince gruplar arası kemikleşme oranının istatistiksel olarak dağılımı tabloda verilmiştir (Tablo 4.11).

Tablo 4.12. 7.gün kemikleşme oranlarının gruplar arasındaki farklılığına ilişkin Kruskal Wallis H Testi sonuçları.

		Grup						Kruskal Wallis H Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	H	p
7. gün kemikleşme oranı %	Kontrol	6	26,38	30	3,75	35	11,41	23,67	9,5	0,049
	Bifosfonat Kontrol	6	20,96	22,25	16,25	22,5	2,5	20,25		
	Bifosfonat Lazer	7	10,71	7,5	5	31,25	9,19	10,07		
	Bifosfonat Ozon	6	13,46	11	0	31,25	10,6	13,83		
	Bifosfonat Lazer Ozon	6	12,29	11,25	1,25	25	7,96	13,17		
	Toplam	31	16,56	16,25	0	35	10,27	BL-BK BL-K BLO-K		

7.gün kemikleşme oranları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0,05$). Bifosfonat lazer grubunun 7. gün kemikleşme oranı bifosfonat kontrol grubuna göre; bifosfonat lazer grubunun 7.gün kemikleşme oranı kontrol grubuna göre; bifosfonat lazer ozon grubunun 7.gün kemikleşme oranı ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktür (Tablo 4.12).

Tablo 4.13. 14.gün kemikleşme oranlarının gruplar arasındaki farklılığına ilişkin Kruskal Wallis H Testi sonuçları.

		Grup						Kruskal Wallis H Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	H	p
14. gün kemikleşme oranı %	Kontrol	6	53,25	50	42	75	12,9	20,83	3,149	0,533
	Bifosfonat Kontrol	6	52	54,75	41,25	60	8,31	21		
	Bifosfonat Lazer	7	42,68	45	25	52,5	8,61	14,57		
	Bifosfonat Ozon	7	44,04	45	18,75	75	18,25	14,93		
	Bifosfonat Lazer Ozon	7	46,25	45	36,25	65	9,76	14,79		
	Toplam	33	47,34	45	18,75	75	12,21			

14.gün kemikleşme oranları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kontrol grubunun 14.gün kemikleşme oranı daha yüksektir (Tablo 4.13).

Tablo 4.14. Kontrol grubunda kemikleşme oranlarının zamana bağlı farklılığına ilişkin Wilcoxon Testi sonuçları.

								Wilcoxon Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	z	p
Kontrol	7. gün kemikleşme oranı %	6	26,38	30	3,75	35	11,41	0	-2,201	0,028
	14. gün kemikleşme oranı %	6	53,25	50	42	75	12,9	3,5		

Kontrol grubunda kemikleşme oranları bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Kontrol grubunda 7.gün kemikleşme oranı 14.gün kemikleşme oranına göre anlamlı derecede düşüktür (Tablo 4.14).

Tablo 4.15. BK grubunda kemikleşme oranlarının zamana bağlı farklılığına ilişkin Wilcoxon Testi sonuçları.

							Wilcoxon Testi			
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	z	p
Bifosfonat Kontrol	7. gün kemikleşme oranı %	6	20,96	22,25	16,25	22,5	2,5	0	-2,201	0,028
	14. gün kemikleşme oranı %	6	52	54,75	41,25	60	8,31	3,5		

Bifosfonat kontrol grubunda kemikleşme oranları bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Bifosfonat

kontrol grubunda 7.gün kemikleşme oranı 14.gün kemikleşme oranına göre anlamlı derecede düşüktür (Tablo 4.15).

Tablo 4.16. BL grubunda kemikleşme oranlarının zamana bağlı farklılığına ilişkin Wilcoxon Testi sonuçları.

							Wilcoxon Testi			
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	z	p
Bifosfonat Lazer	7. gün kemikleşme oranı %	7	10,71	7,5	5	31,25	9,19	0	-2,366	0,018
	14. gün kemikleşme oranı %	7	42,68	45	25	52,5	8,61	4		

Bifosfonat lazer grubunda kemikleşme oranları bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0,05$). Bifosfonat lazer grubunda 7.gün kemikleşme oranı 14.gün kemikleşme oranına göre anlamlı derecede düşüktür (Tablo 4.16).

Tablo 4.17 BO grubunda kemikleşme oranlarının zamana bağlı farklılığına ilişkin Wilcoxon Testi sonuçları.

							Wilcoxon Testi			
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	z	p
Bifosfonat Ozon	7. gün kemikleşme oranı %	6	13,46	11	0	31,25	10,6	0	-2,023	0,043
	14. gün kemikleşme oranı %	7	44,04	45	18,75	75	18,25	3		

Bifosfonat ozon grubunda kemikleşme oranları bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0,05$). Bifosfonat ozon grubunda 7.gün kemikleşme oranı 14.gün kemikleşme oranına göre anlamlı derecede düşüktür (Tablo 4.17).

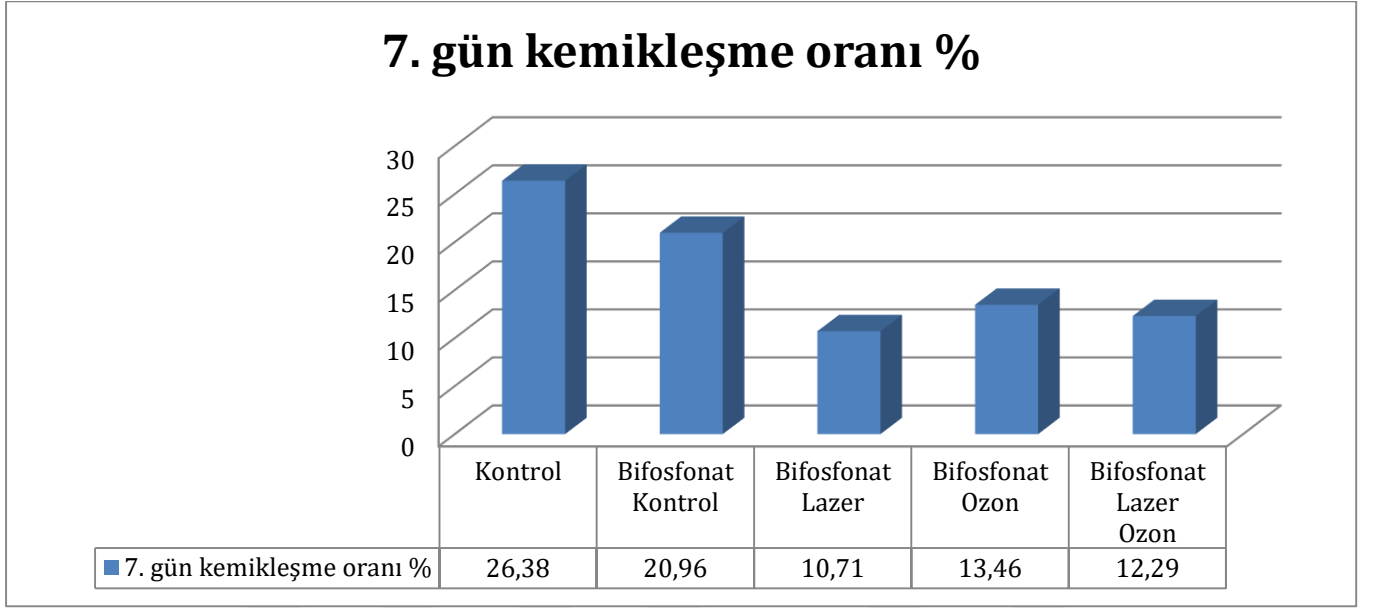
Tablo 4.18 BLO grubunda kemikleşme oranlarının zamana bağlı farklılığına ilişkin Wilcoxon Testi sonuçları.

							Wilcoxon Testi			
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	z	p
Bifosfonat Lazer Ozon	7. gün kemikleşme oranı %	6	12,29	11,25	1,25	25	7,96	0	-2,023	0,043
	14. gün kemikleşme oranı %	7	46,25	45	36,25	65	9,76	3		

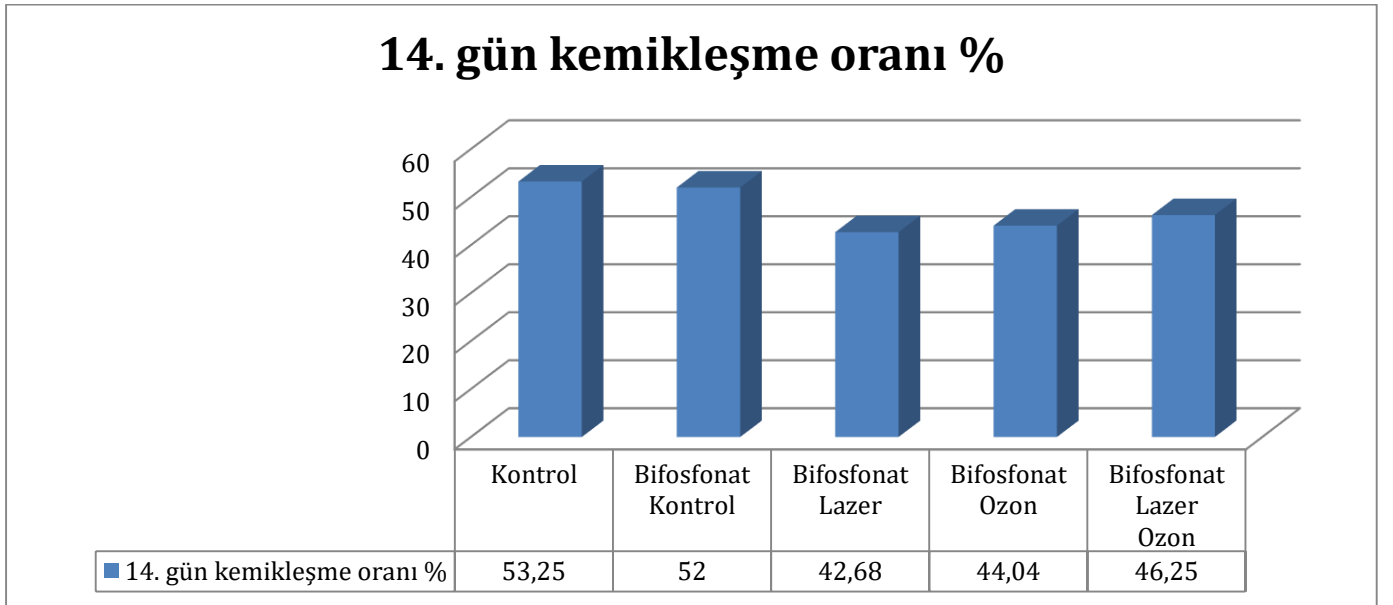
Bifosfonat lazer ozon grubunda kemikleşme oranları bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0,05$). Bifosfonat

lazer ozon grubunda 7.gün kemikleşme oranı 14.gün kemikleşme oranına göre anlamlı derecede düşüktür (Tablo 4.18).

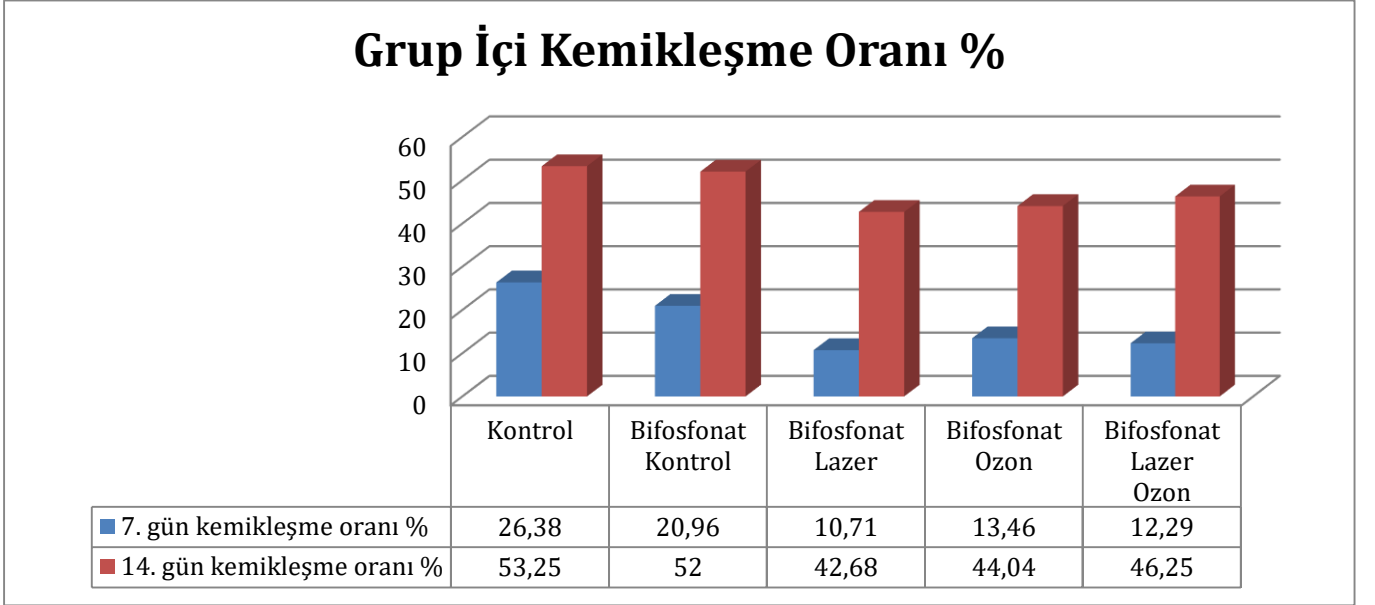
Tablo 4.19. 7.gün kemikleşme oranları bakımından gruplara göre dağılım grafiği.



Tablo 4.20. 7.gün kemikleşme oranları bakımından gruplara göre dağılım grafiği.



Tablo 4.21. Gruplarda kemikleşme oranları bakımından zamana göre dağılım grafiği.



7.gün kemikleşme oranları, 14.gün kemikleşme oranları ve grup içi kemikleşme oranları tablolarda belirtilmiştir (Tablo 4.19) (Tablo 4.20) (Tablo 4.21).

4.1.2.2. İnflamasyon Skorlarının İstatistiksel Değerlendirmesi

Tablo 4.22. 7.gün ve 14.gün enflamasyon skorları bakımından gruplar arasındaki farklılığa ilişkin Kruskal Wallis H Testi sonuçları.

		Grup						Kruskal Wallis H Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	H	p
7.gün enflamasyon skoru	K grubu	6	2,5	2,5	2	3	0,55	17	4,267	0,371
	BK grubu	6	2,5	3	1	3	0,84	18		
	BL grubu	7	1,86	2	1	3	0,69	10,36		
	BO grubu	6	2,33	3	0	3	1,21	17,58		
	BLO grubu	6	2,5	3	1	3	0,84	18		
	Toplam	31	2,32	3	0	3	0,83			
14.gün enflamasyon skoru	K grubu	6	0,67	1	0	1	0,52	7,67	13,974	0,007
	BK grubu	6	2	2	1	3	1,1	18,75		
	BL grubu	7	2,14	3	0	3	1,21	19,93		
	BO grubu	7	2,71	3	1	3	0,76	24,64		
	BLO grubu	7	1,29	1	1	2	0,49	12,93		
	Toplam	33	1,79	1	0	3	1,08	1-4		

7.gün enflamasyon skorları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte K, BK ve BLO gruplarının 7.gün enflamasyon skoru daha yüksektir (Tablo 4.22).

14.gün enflamasyon skorları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). K grubunun 14.gün enflamasyon skoru BO grubuna göre anlamlı derecede düşüktür (Tablo 4.22).

Tablo 4.23. Gruplarda 7.gün ve 14.gün enflamasyon skorları arasındaki farklılığa ilişkin Wilcoxon Testi sonuçları.

								Wilcoxon Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	z	p
K grubu	7.gün enflamasyon skoru	6	2,5	2,5	2	3	0,55	3,5	-2,232	0,026
	14.gün enflamasyon skoru	6	0,67	1	0	1	0,52	0		
BK grubu	7.gün enflamasyon skoru	6	2,5	3	1	3	0,84	2,5	-1,089	0,276
	14.gün enflamasyon skoru	6	2	2	1	3	1,1	1		
BL grubu	7.gün enflamasyon skoru	7	1,86	2	1	3	0,69	4,5	-0,324	0,746
	14.gün enflamasyon skoru	7	2,14	3	0	3	1,21	3		
BO grubu	7.gün enflamasyon skoru	6	2,33	3	0	3	1,21	2	-0,535	0,593
	14.gün enflamasyon skoru	7	2,71	3	1	3	0,76	2		
BLO grubu	7.gün enflamasyon skoru	6	2,5	3	1	3	0,84	3	-2,07	0,038
	14.gün enflamasyon skoru	7	1,29	1	1	2	0,49	0		

K grubunda enflamasyon değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). K grubunda 14.gün enflamasyon skoru 7.gün enflamasyon skoruna göre anlamlı derecede düşüktür (Tablo 4.23).

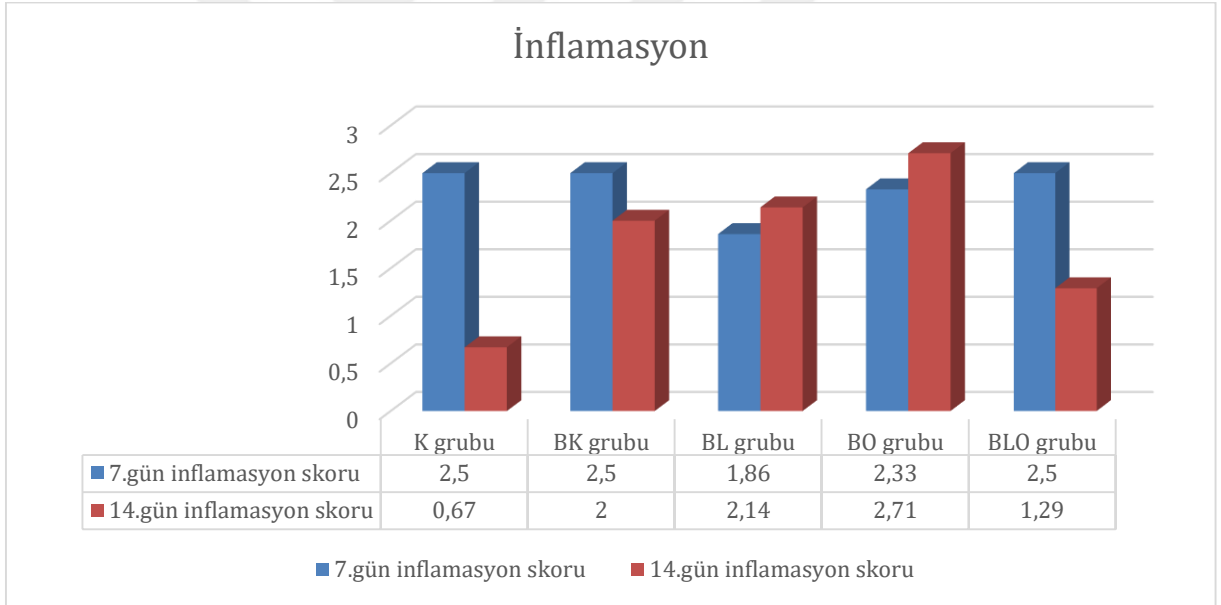
BK grubunda enflamasyon değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte BK grubunda 7.gün enflamasyon skoru daha yüksektir (Tablo 4.23).

BL grubunda enflamasyon değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte BL grubunda 14.gün enflamasyon skoru daha yüksektir (Tablo 4.23).

BO grubunda enflamasyon değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte BO grubunda 14.gün enflamasyon skoru daha yüksektir (Tablo 4.23).

BLO grubunda enflamasyon değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). BLO grubunda 14.gün enflamasyon skoru 7.gün enflamasyon skoruna göre anlamlı derecede düşüktür (Tablo 4.23).

Tablo 4.24. İnflamasyon skorları bakımından gruplara ve zamana göre dağılım tablosu.



Gruplar arası 7 ve 14 günlük enflamasyon skorlarının değerlendirilmesi (Tablo 4.24).

5. TARTIŞMA

Ağız diş ve çene cerrahisinde özellikle diş kaybı sonrası kemik iyileşmesinin ve yeni kemik oluşumunun arttırılması birçok değişkenin etkisi altında değişmektedir. Yaş ve cinsiyetten hormonlara, sigara gibi alışkanlıklardan bireyin sistemik hastalıkları ve kullanılan ilaçlara kadar birçok değişken tarafından kemik dokunun metabolizması olumlu yada olumsuz olarak etkilenmektedir.

Sayılan bu etkenlerin içinde kemik metabolizmasını en çok etkileyen antirezorptif özellikteki ilaçların kullanımı, çenelerin remodeling hızı düşünüldüğünde önem arz etmektedir. Çalışmamızda bifosfonat grubu ilaçların, özellikle IV kullanılan zoledronatın kemik doku üzerindeki olumsuz etkilerinin ve bu olumsuz etkilerin nasıl elimine edileceğinin araştırılması planlanmıştır.

Bu gibi olumsuz etkileri en aza indirmek amacıyla lazer, ultrason, hiperbarik oksijen, ozon, büyüme faktörleri ve kan ürünleri (plateletten zengin plazma ve plateletten zengin fibrin) gibi çeşitli materyal ve metodlar yeni kemik oluşumunu ve iyileşmesini uyarmak için kullanılabilir. Biz çalışmamızda lazer ve ozon terapinin kemik iyileşmesi üzerine olumlu yada olumsuz etkilerini araştırmayı amaçladık.

Kemik doku, yapısal gerilim ve vücudun kalsiyum ihtiyacı gibi etkenlerden ötürü sürekli olarak yapım ve yıkıma maruz kalan bir dokudur. Kemik iyileşmesi, iskelet gelişimi ve büyümenin belirli evrelerinin tekrarlandığı, hücreler, büyüme faktörleri ve hücre dışı matriksin etkisinde gerçekleşen kompleks bir süreçtir (10). Diş çekim yarasının iyileşmesi kırık iyileşmesi ile benzerlik gösterir. Çekimden hemen sonra alveol kanla dolar, eritrositler küme yaparak çöker. Fibrin ağları oluşurken, periodontal membrandaki damarlar büzüşür. Çekimden sonraki ilk saatler alveolün kan dolması engellenirse yara iyileşmesi gecikir ve kısmen de iyileşme olmayabilir. Alveolün kanla dolması aynı zamanda debrislerin soket içerisinden uzaklaşmasını sağlar (51).

Yara iyileşmesi çalışmaları için pek çok hayvan modeli oluşturulmuştur. Bu amaçla sıçan, köpek, tavşan, kedi, maymun gibi hayvanlar sıklıkla kullanılmaktadır (165). Magro-Ernica ve ark. (166) çalışmalarında ratları kullanmışlardır. Genel olarak diş çekim yarasının iyileşmesiyle ilgili yapılan çalışmaların çoğunluğunda ratlar kullanılmıştır.

Literatüre bakıldığında, ratlarda oluşturulan kemik defektlerinin iyileşmesine 1-60 gün arasında çok değişik sürelerde bakılmıştır. Metabolizma hızı yüksek olan ratlarda oluşturulan kemik defektlerinin iyileşme süresi çok kısa olmaktadır. Çalışmamızın sakrifikasyon sürelerini, kemik iyileşmesinin kısa dönem bulgularına ulaşmak için 7. ve 14. günler olarak belirledik, mevcut literatür bilgileri ışığında rat kullanmayı uygun bulduk.

Çalışmalarında Wistar rat kullanan Şahin ve ark. deneklerin palatinal mukozalarında oluşturdukları yumuşak doku defektlerine antimikrobiyal ajanlar uygulamış ve yara iyileşmesini gözlemlemişlerdir. Punch biyopsi aleti ile palatinal mukozada oluşturdukları defektlere klorheksidin diglukonat, oktenidin, poliheksanid solüsyon ve hyaluronik asit uygulamış, kontrol grubunu serum fizyolojik ile irrije etmişlerdir. Denekleri, defektlerin oluşturulmasından sonra 3, 7, 14 ve 21. günlerde sakrifiye etmiş ve histolojik olarak incelemişlerdir. Defekt çaplarındaki azalmayı baz alarak yaptıkları incelemede, en iyi sonuçları poliheksanid solüsyon kullanılan grupta gözlemlediklerini rapor etmişlerdir (167).

Hemostatik bir ajanın yara iyileşmesi üzerine etkisinin incelendiği bir çalışma yapan Okçu ve ark. (168), çalışmalarında wistar rat kullanmışlardır. Deneklerin sırtlarında oluşturdukları kutanöz insizyonlara, bir grupta hemostatik ajanı tek başına diğer grupta prilokain ile birlikte uygulamış ve yara kenarlarını rezorbe olabilen bir suture materyaliyle suture ederek 7. günde sakrifikasyonlarını gerçekleştirmişlerdir. Yaptıkları histolojik incelemeler sonucunda hemostatik ajanın tek başına kullanıldığı grupta yara iyileşmesinin, hiçbir materyalin kullanılmadığı kontrol grubu ve prilokainle birlikte kullanıldığı deney grubuna göre daha iyi olduğunu gözlemlemiştir.

Amler ve ark. (169) diş çekiminden sonra, çekim socketinin kan pıhtısıyla dolduğunu, 7 gün sonra pıhtının yerini granülasyon dokusunun aldığını

göstermişlerdir. 20 gün sonra granülasyon dokusunun yerini, kollajen almakta ve soketin tabanında ve periferinde yeni kemik oluşumu başlamaktadır. 5 hafta sonunda, çekim soketinin üçte ikisi kemikle dolmaktadır. Epitelin tamamen çekim soketini kapatabilmesi için 24 gün, bazı vakalarda ise 35 gün gerekmektedir. Epitel sürekli ilerleyerek, granülasyon dokusunu, debrisleri ve küçük kemik parçalarını sarmaktadır. Aynı zamanda soket içerisinde yeni kemik oluşumu, öncelikle soket tabanında ve duvarlarından başlamakta, son olarak soket merkezi ve tavanı dolmaktadır.

Devlin ve ark. (170) ratların azı dişlerini çekerek yaptıkları çalışmada, diş çekiminden sonra ilk 2 gün içerisinde periodontal ligament artıklarının görüldüğünü, çevre dokulardan fibroblast ve kan damarı invazyonundan sonra ayırt edilemediklerini göstermişlerdir. 4. günde spongioz kemiğin çekim soketini doldurmaya başlamasıyla, periodontal ligament artıkları içindeki kollajenlerin gizlendiğini ve alveoler kemiğin rezorbsiyonundan sonra soket kollajen fibrillerinin yeni oluşan kemik dokusu için şablon oluşturduklarını bildirmişlerdir.

Pinto ve ark. (171) diş çekim soketinin iyileşmesini inceledikleri histolojik çalışmada, kontrol grubunda 3. günde, çekim soketinin neredeyse tamamının kan pıhtısının dolu olduğunu ve bu kan pıhtısının çok sayıda makrofaj içerdiğini göstermişlerdir. 7. günde soketin çok sayıda fibroblast içeren yeni oluşan bağ dokusuyla dolu olduğunu ve 15. günde yeni kemik trabeküllerinin oluşmaya başladığını bildirmişlerdir. 28. günde ise alveoler soket yeni oluşmuş kalın, iyi sınırlı trabeküler kemikle dolduğunu göstermişlerdir.

Magro-Ernica ve ark. (166) rat çekim soketinde yaptıkları histolojik çalışmada, 7. gün sonunda soketin kısmen yeni oluşan, bağ dokusu, kan pıhtısı ve apikal üçlüde yer alan kemik trabekülleriyle dolu olduğunu, 21. gün sonunda kalın kemik trabekülleri ve bazı bölgelerde olgun bağ dokusunun bulunduğunu, 28. gün sonunda ise alveolün tamamen olgun kemik trabekülleriyle dolu olduğunu göstermişlerdir.

Özkan ve ark. (172) yaptığı çalışmada, yaşları 90 gün ve ağırlıkları 250-300 gr olan 84 erkek Wistar rat, her grupta 28 rat olacak şekilde 3 gruba ayırmış, gruplardan 2 tanesi deney grubu (deney 1 ve deney 2) olarak kabul edilmiş ve

bir tanesi kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Deney 1 ve deney 2 de yer alan denekler, cerrahi öncesinde sigara makinesinde, haftada 7 gün olmak üzere 2 ay süreyle günde 4 adet filtreli sigara dumanına maruz bırakılmıştır. Deney 1 de yer alan ratlar, sigara protokolü olarak cerrahi öncesinde ve sonrasında sakrifiye edilecekleri zamana kadar sigaraya maruz bırakılırken, deney 2 grubundaki ratlara sadece cerrahi öncesinde sigara protokolü uygulanmıştır. Deneklerin sağ maksiller santral kesici dişleri çekilmiş ve postoperatif, bütün ratlar 3, 7, 15 ve 28. günlerde sakrifiye edilmiştir. Yapılan histolojik incelemelerde 7. günde sakrifiye edilen deneklerin deney gruplarında kontrol grubuna göre daha az yeni kemik oluşumu gözlemlendiğini bildirmişlerdir.

Tirozin kinaz reseptörlerinin regülasyonu ile çekim soketinin iyileşmesini inceleyen Sato ve ark. (173) Wistar ratları kullanmışlardır. Çekimden hemen sonra 12. saat, 1, 3, 5, 7 ve 10. günlerde denekleri sakrifiye etmiş ve histolojik olarak incelemiştir. 7. günde sakrifiye edilen deneklerin kesitlerinde damar çevrelerinde örgü(woven) kemik oluşumunu rapor etmişlerdir.

Bifosfonat grubu ilaçlar oral ve intravenöz olarak kullanılabilir. Ancak oral biyoyararlanımları intravenöz yolla kullanıma göre çok düşük olmaktadır. Bu ilaçlar kemik metabolizmasının düzenlenmesinde önemli görevleri olan osteoklastların ölümüne yol açarak kemik yıkımını engeller ve bu özellikleriyle neoplazi vakalarında metastazların engellenmesinde kullanılırlar. Özellikle neoplazi vakalarında yeterli doza ulaşabilmek ve metastazların önüne geçebilmek için IV bifosfonatlar daha çok kullanılmaktadır. Bizde çalışmamızda klinikte en çok kullanılan IV bifosfonat olan zoledronatı kullanmayı uygun bulduk.

Curra ve ark. (174) ratlarda yaptıkları bir çalışmada 0.035 mg/kg zoledronatı intravenöz yolla 2 haftada bir, 4 doz uygulamışlar ve üst keser diş çekimlerini gerçekleştirmişlerdir. Çekim sonrası denekler 14, 28 ve 42. günlerde sakrifiye edilip kesitler incelenmiştir. Klinik incelemelerde kemik ekspozi, süpürasyon ve sekestr görülmüş, histolojik incelemelerde 14. günde sakrifiye edilen deneklerde nekroz tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da her iki sakrifikasyon süresinde elde edilen bazı örneklerde nekrotik kemik dokusuna rastlanmıştır.

Wistar ratlara IV zoledronat uygulayarak diş çekimi gerçekleştiren Matsumoto ve ark. (175) örnekleri histolojik olarak incelemişlerdir. 0.035 mg/kg IV zoledronatı 15 günde bir, beş doz olacak şekilde uygulayan araştırmacılar diş çekimlerini gerçekleştirmiş ve 14, 28. günlerde ratları sakrifiye etmişlerdir. Kesitlerin histolojik incelemelerinde yaygın enflamasyon, eksik ve gecikmiş yeni kemik formasyonu rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda 14. günde sakrifiye edilen deneklerde bu çalışmayla aynı yönde bulgulara rastlanıldı. 14. gün gözlemlediğimiz yeni kemik formasyonu oranları bu çalışmanın aksine daha fazla gözlemlendi.

Neto ve ark. (176) yaptıkları bir çalışmada erkek Holtzman ratları kullanmışlardır. Deneklere 10 gün boyunca günde bir kez 1 mg/kg alendronat uygulanmış ve 60 gün sonunda diş çekimleri gerçekleştirilmiştir. Çekimden 28 gün sonra ratlar sakrifiye edilmiş, radyografik ve histolojik olarak incelemişlerdir. Radyograflarda lamina durada bifosfonat kullanımına bağlı skleroz gözlemlenmiştir. Histolojik incelemelerde kemik ekspoza, enfeksiyon ve nekroz görülmüş, vaskülarizasyonun ise kontrol grubuna göre daha az olduğu rapor edilmiştir.

Ratlarda yaptıkları bir çalışmada De Ponte ve ark. (177) intraperitoneal zoledronat uyguladıkları deneklerde diş çekimi yapmaksızın histolojik incelemelerde bulunmuşlardır. Haftada 3 kez sakrifiye edilecekleri zamana kadar intraperitoneal yolla 0.1 mg/kg zoledronat uyguladıkları ratları 7, 15, 30 ve 45. günlerde sakrifiye etmişlerdir. 7 ve 15. günlerde sakrifiye edilen ratlardan elde edilen kesitler birbirine benzer özellikte görülmüş, bu sürelerde kemik dokuda kontrol grubundan farklı bir duruma rastlamadıklarını rapor rapor etmişlerdir. 30 ve 45. günlerde sakrifiye edilen ratlardan elde edilen kesitlerde de birbirine benzer özellikler görülmüş, aynı şekilde kontrol grubundan farklı bir duruma rastlanılmamıştır. Araştırmacılar örneklerin hiçbirinde nekroz ve kemik ekpoza rapor etmemişlerdir. Çalışmamızda bu çalışmanın aksine 7 ve 14. günlerde deney ve kontrol grupları arasında görülen yeni kemik formasyonu açısından anlamlı farklılıklar bulunmuştur.

Silva ve ark. (178) bifosfonat uyguladıkları Wistar ratlarda hiperbarik oksijen tedavisi (HBO) etkilerini araştırmışlardır. 0.6 mg/kg zoledronatı haftada bir, 5 hafta boyunca uygulamışlar ve bifosfonat uygulamasından 45 gün sonra diş çekimlerini gerçekleştirmişlerdir. Çekimden sonra 7 ve 14. günlerde sakrifikasyonları gerçekleştirmişler ve histolojik olarak incelemişlerdir. Her iki sakrifikasyon süresinde de HBO tedavisi uygulanmış deneklerde kemik ekspozunun olmadığını istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Bizim alışmamızda farklı süre ve farklı gruplarda olmak üzere 3 denekte çekim işlemi sonrası ekpoz bulgusuna rastlanılmıştır.

Bifosfonat ve deksametazon uygulanmış ratlarda D vitaminin etkisini araştıran Yanık ve ark. (179) diş çekimi yapmış ve alınan örneklere incelemişlerdir. Deksametazon ve intraperitoneal yolla 0.1 mg/kg zoledronatı, haftada 2 kez, 7 hafta boyunca uygulamışlar ve ilaç uygulaması sonunda diş çekimlerini gerçekleştirmişlerdir. Ratlar 10, 15 ve 17. haftalarda sakrifiye edilmiş ve kesitler incelenmiştir. Araştırmacılar tüm sakrifikasyon sürelerinde kontrol grubuna göre osteoklast ve osteoblast sayılarının düşük olduğunu, enflamasyonun artmış olduğunu ve düşük düzeyde osteonekroz gözlemlediklerini rapor etmişlerdir.

alışmalarında dişi Sprague Dawley kullanan Yang ve ark. (180), haftada bir kez, 3 hafta boyunca kuyruk veninden 0.08mg/kg IV zoledronik asit uygulamışlar, üçüncü haftanın sonunda ratlardan maksiller molar dişlerini çekmişlerdir. Denekler ekim işleminde sonra 1, 4 ve 12. haftalarda sakrifiye edilmiştir. 1. hafta sonunda sakrifiye edilen ratlardan alınan örneklere histolojik incelemesinde kontrol grubuna göre osteoklast sayısında düşüş gözlemlemiş, kontrol grubunda aktif osteoblast ve osteoklast sayısının daha fazla olduğu, yeni kemik formasyonunun daha fazla görüldüğünü rapor etmişlerdir. Bizim alışmamızda da histolojik değerlendirmelerde bu çalışma ile aynı yönde bulgulara rastlanmıştır.

Wistar ratlarda çalışma yapan Gutierrez ve ark. (181) deneklere 7 ve 14. günlerde 0.06 mg/kg zoledronatı intraperitoneal yolla uygulamışlardır. Deneklerin 2. haftada diş çekimlerini gerçekleştirmişler ve ratları çekimden sonra 2, 4 ve 6. haftalarda sakrifiye ederek inflamatuvar hücre infiltrasyonu, yeni kemik oluşumu,

osteonekroz ve enfeksiyon yönlerinden incelemişlerdir. Yaptıkları histolojik incelemelerde enfeksiyon, osteonekroz ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu parametrelerinin kontrol grubundan daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Yaptığımız çalışmada da histolojik değerlendirmelerde bu çalışma ile aynı yönde bulgulara rastlanmıştır.

Takaoka ve ark. (182) Sprague Dawley ratlarda gerçekleştirdikleri bir çalışmada diabetik ve sağlıklı ratlara bifosfonat uygulamışlardır. 21 hafta boyunca 2 haftada bir 0.035 mg/kg zoledronat IV olarak verilen deneklerin sol maksiller molarları çekilmiştir. Çekimi mütabiken 2, 4 ve 8. haftalarda sakrifikasyonları gerçekleştirilen ratlardan elde edilen kesitler histolojik olarak incelenmiştir. Kontrol grubunda 2. hafta sakrifiye edilen deneklerde socketin epitelle çevrilmiş olduğunu, 4 ve 8. haftalarda yeni kemik formasyonu gerçekleştiğini tespit etmişlerdir. Diabetik ratlarda kontrol gruplarına göre gecikmiş kemik formasyonu gözlenirken bazı örneklerde nekrotik kemik doku ve hafif düzeyde enflamasyonla birlikte inflamatuvar hücre infiltrasyonu tespit etmişlerdir.

Terapötik lazer tedavisi veya lazer biyostimülasyonu olarak da adlandırılan DDLT'nin en önemli avantajı noninvaziv olması ve yara iyileşmesini hızlandırmasıdır. Yapılan çalışmalarda DDLT'nin yenilenmekte olan dokunun hücre kültürü örneklerindeki kan dolaşımını artırıcı etkisi belirlenmiştir (88). Bu çalışmaları takip eden laboratuvar ve hayvan çalışmaları sonucunda, en önemli bulgu olarak DDLT tedavisi uygulanan hayvanlardaki yaraların, kontrol gruplarına oranla daha hızlı iyileştiğini ortaya koymuştur.

DDLT, hasar gören bölgeye gelen kan akımını ve hasarlı dokuda yeni kılcal damar oluşumunu artırır (98). Bu sayede doku daha çok oksijenle beslenir. Eski hasarlı hücreleri yenilerken yeni ve normal hücrelerin oluşmasını sağlayarak hasarlı dokuların iyileşmesini gerçekleştirir. Böylece doku kendini daha çabuk onararak iyileştirmektedir (99).

Vescovi ve ark. (183) kliniğe başvuran BRONJ vakaları üzerinde yaptıkları bir çalışmada Nd:YAG lazeri biyostimülasyon amaçlı kullanmışlardır. 1064 nm dalga boyunda lazeri, nekrozlu sahaya bir hafta boyunca 5 kez ve her

uygulamada 1 dk. boyunca ışınlama yapmışlar, total doz 167.94 j/cm² olarak uygulanmış, çalışma sonucunda medikal tedavi ile kombine yürüttükleri lazer tedavi grubundaki hastalarda, daha çok maksillada görülen lezyonlarda iyileşmenin daha hızlı gerçekleştiğini bildirmişlerdir.

Noda ve ark. (184) 6 haftalık Sprague Dawley ratlarda diode lazerin etkilerini araştırmış ve çekim soketine lazer terapi uygulamışlardır. Çekimden hemen sonra 910 nm dalga boyuna sahip diode lazeri, total doz 61.2 j/cm² yi geçmeyecek şekilde, günlük 8.74 j/cm² doz olarak uygulamışlar ve ratların sakrifikasyonlarını 0, 3 ve 7. günlerde yapmışlardır. Yaptıkları histomorfometrik incelemelerde 7. günde soketin %30-80'inde yeni oluşan örgü kemik gördüklerini rapor etmişlerdir. 12 j/cm² total dozu geçmeyen çalışmamızda, 7. gün sakrifiye edilen deneklerden elde edilen kesitlerde %0-30 oranında yeni kemik formasyonu görülmüştür.

Fibroblastlar üzerinde lazerin biyostimülasyon etkisini araştıran Saygun ve ark. (185), 685 nm ve 830 nm dalga boyunu kullanmışlardır. Dişetinde 1 cm² lik bir alanı total doz 2 j/cm² yi geçmeyecek şekilde ışınlamışlardır. Yaptıkları histolojik incelemede her iki dalga boyunda ışınlanan gruplarda ışınlama yapılmayan kontrol grubuna göre fibroblast aktivitesinde artış olduğunu rapor etmişlerdir.

Yapılan bir çalışmada lazerin etkilerini araştıran Pamuk ve ark. (186) Wistar ratları kullanmışlardır. Alt çenede bulunan keserlerin arasını açarak dişlerden birinin dışarda kalan kısmını kesmişler ve lazer uygulayarak soket içinde kalan dişin sürme miktarına bakmışlardır. 930 nm dalga boyundaki lazer ile toplam doz 9 j/cm² olacak şekilde 3 gün boyunca günde bir kez 2.5 dk. ışınlama yapmışlar ve yaptıkları ölçümler sonucu ışınlanan grubun kontrol grubuna göre sürme miktarının daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir.

Abo Elsaad ve ark. (115), kemik içi defektlerinin tedavisinde biyoaktif cam ile biyoaktif cam ve lazer uygulayarak grupları karşılaştırmışlar. DDLT'yi GaAlAs lazer ile 0, 3, 5 ve 7. günlerde uygulamışlardır. Tedavi aralıklarının belirlenmesinde genel kural, orta dozda haftada birkaç kez (3-5) uygulamanın, yüksek dozda ancak daha az uygulanmadan iyi olduğu yönündedir. Kısa

periodlarla tekrarlayan ışınlamaları tedavinin başlangıç fazında yapmak etkilidir. Çapraz ışınlamaların tek doz ışınlamalardan kemik formasyonunda ve fibroblast gelişiminde daha etkili olduğu çalışmada rapor edilmiştir.

Khadra ve ark. (187), 830 nm dalga boyunda ve 0.75 W gücünde GaAlAs lazer ile uygulanan DDLT tedavisinin kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada ratları kullanarak parietal kemik defektleri oluşturmuşlardır. DDLT tedavisi 0.5 W güçte, 40 sn süre ile uygulanmış ve ilki cerrahiden hemen sonra olmak birer günlük aralıklarla toplam 6 kez tekrarlanmıştır. Araştırmacılar 14. günde lazer uygulanan kemik defektlerinde kontrol grubuna oranla daha fazla vasküler formasyon olduğunu rapor etmişlerdir. Ancak 28. gündeki değerlendirmelerde, yeni kemik oluşumu açısından lazer uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını saptamışlar ve DDLT tedavisinin kemik iyileşmesinin erken safhalarında daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır.

Wistar ratların tibialarında oluşturdukları defektlere karbon köpük içeren greft materyali uygulayan Sevük ve ark. (188), 810 nm dalga boyundaki lazeri 2 cm² alana, 0,5 W çıkış gücüyle 40 sn. ve 10 J/cm² dozda vermişlerdir. Uygulama günlük aynı saatlerde olmak üzere 1, 3 ve 7. günlerde insizyon hattı hedef alınarak yapılmıştır. 1,5 cm'lik mesafeyi ayarlayabilmek için fiber optik uca kroşe bükülmüş ve dokuya nazik temasla mesafe standardizasyonu sağlanmıştır. 7, 14, 21, 30 ve 60. günlerde sakrifikasyonunu gerçekleştirdikleri denekleri histopatolojik olarak incelemişlerdir. Yaptıkları incelemelerde 14.gün sakrifiye edilen deneklerde lazer uygulanan grupta yeni kemik oluşumunun, greft ile birlikte lazer uygulanan gruba göre istatistiksel olarak daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir.

Lopes ve ark. (189) yaptıkları çalışmada fibroblast benzeri fenotip sahibi hücre kullanmışlardır. Çalışmalarında farklı dalga boylarına sahip diyot lazer kullanmışlardır (670nm, 780nm, 692 nm ve 786 nm dalga boylarında). Tüm çalışma gruplarında dozu 2 J/cm² ile sabitlemiş, kontrol grubuna ise lazer uygulaması yapmamışlardır. Lazer uygulaması sonucunda elde ettikleri sonuçlarda hücre sayılarında artış tespit etmişler ve bu elde ettikleri sonuçların lazerlerin dalga boylarından bağımsız olduğunu bildirmişlerdir (189).

Silva ve ark. (190) 830 nm diyot lazerle yapılan araştırmada sıçanların femurunda açılan defeklerde yeni oluşan kemik miktarını araştırmışlar, haftada 3 kez her seans 4,8 J/cm² doz uygulamak suretiyle 1 ve 4 hafta sonundaki kemik oluşumunu değerlendirmişlerdir. 4. hafta sonunda lazer uygulanan gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Lazer uygulaması ile kemiğin onarım sũrecinde erken dũnemde etkili bulunmuştur. Tedavi sonundaki toplam dozun iyileşme sonucuna etkisi olmadığı gũzlenmiřtir. Araştırmacılar, lazerin erken dũnemde uygulanmasının kemik iyileşmesini hızlandırdığını, geğ dũnemde uygulanmasının ise kemik rejenerasyonunda ȃnemli bir rol oynadığını vurgulamışlardır. Bu nedenden dolayı işınlamaya 15 gũn boyunca devam etmişlerdir.

Garavello ve ark. (191) sıçan tibiasında yaptıkları ęalıřmada, damarlanma ve yeni kemik oluşumunu değerlendirilmişlerdir. 7 ve 14 gũnlũk gruplar halinde yũrũtũlmũř ęalıřmada, 31,5 J/cm² ve 94,5 J/cm² enerji yoğunluğunda lazer uygulamışlardır. 7 gũn boyunca 94,5 J/cm² lazer uygulamasının ilk hafta sonunda damarlanmayı anlamlı derecede arttırdığını gũzlemlemiřlerdir. Buna karşın 7 gũnden fazla işınlanan grupta, kontrol grubuna kıyasla daha az damarlanma bulunmuştur. Yazarlar, lazer uygulamasının sũresine bağlı olarak pozitif veya negatif etkilerinin olabileceği sonucuna varmışlardır.

Endojen antioksidan sistemi koruyarak ve/veya stimũle ederek serbest radikal sentezini aktive eden ozon, kırmızı kan hũcrelerini ve hemoglobin konsantrasyonunu artırır, fagositozu arttırarak mononũkleik fagositik sistemi stimũle eder (134). Tũm biyolojik reaksiyonları, bȃlgesel doku oksijenizasyonunu, kalsiyum, fosfor ve demir metabolizmasını ve bakterisit olayları stimũle eden ozon tedavi ȃzerine yapılan ęalıřmalarda, ozon ile kanın teması sonrasında interferonların, interlȃkinlerin, tũmör nekroz faktȃrũn ve bũyũme faktȃrũnũn salınımında azalma gũzlenmiřtir (116).

Bu değişiklikler, mandibulada ve daha ęok maksillada fazla miktarda bulunan kapillerler damarlarda daha fazla gũzlenir. Damarlar hızlı bir şekilde kan elemanlarıyla dolar ve dolaşımda gȃzle gȃrũlũr bir artış meydana gelir (116).

Kanlanma meydana gelen bu değişimler ilgili bölgenin daha çabuk iyileşmesine katkı sağlamaktadır.

Ripamonti ve ark. (192) konservatif tedaviye yanıt vermeyen 10 hastada, 2,5 cm ve daha küçük BRONJ lezyonlarında yağ süspansiyonu içinde medikal ozon uygulamasının etkinliğini değerlendirmişlerdir. Ozon terapisine başlamadan önce tüm hastalara 10 gün süre ile antibiyotik tedavisi uygulanmış ve ozon tedavisine başlamadan önce yara kenarları ultrasonik temizleyici ile temizlenmiş ve lezyonlara 10 dakikalık seanslar ile ozonlanmış yağ uygulaması yapılmıştır. Hastaların 3'ünde 3. seans sonunda, 4'ünde 4. seans sonunda ve 3'ünde de 10. seans sonunda tamamen iyileşme sağlandığını rapor etmişlerdir.

Erdemci ve ark. (163) yapmış oldukları çalışmada ise, sistemik ozon uygulaması (0,7 mg/kg ozon enjeksiyonu) ve topikal ozon uygulamasının ratların çekim soketlerindeki kemik iyileşmesi üzerine olan etkinliği araştırılmıştır. Uzun dönem sistemik ozon uygulamasıyla, sadece preoperatif sistemik ozon uygulamasıyla ve topikal ozon uygulamasıyla olduğundan daha fazla trabeküler kemik formasyonu olduğunu, sistemik uygulanan ozonun uzun dönemde daha fazla yeni kemik formasyonu oluşturduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar topikal ozon uygulamasındaki bu sonucun ratlarda erken dönemde oluşan mukozanın, çekim soketinde apikal bölgeye topikal ozonun yeterince ulaşmasına engel olduğundan dolayı meydana gelmiş olabileceğini bildirmişlerdir.

Kotze ve ark. (193) babunlar üzerinde yaptıkları çalışma da topikal ozon uygulamışlardır. Deneklerin alveol kretlerinde oluşturdukları kemik defektlerine 75-84 g/ml O₃ yoğunluğuna sahip gazı, topikal olarak uygulamış, 3. ve 6. haftaları radyografik olarak değerlendirmişlerdir. Alınan radyograflarda 3. ve 6. haftalar arasında dansite farkı olmadığını rapor etmişlerdir.

Streptozosin ile diabetik hale getirdikleri ratlar üzerinde çalışan Frascino ve ark. (194), ratların femurlarında monokortikal kemik defekti oluşturmuşlardır. 0.004 mg/dl lik ozonlu su ile yıkanan defektlerin üzeri yumuşak doku ile kapatılmış ve suture edilmiştir. Ratların sakrifikasyonu 7, 14 ve 21. günlerde gerçekleştirilmiştir. 7. günde sakrifiye edilen ratların histolojik kesitlerinde, su ile

irrigé edilerek yumuşak doku ile kapatılan kontrol gruplarına göre daha fazla ödem, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve yoğun damarlanma ile birlikte 14 ve 21. günlere göre daha az yeni kemik formasyonu rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da daha çok 7. günde olmak üzere her iki sakrifikasyon sürelerinde de yoğun ödem ve enflamasyon bulgusuna rastlanmıştır.

Özdemir ve ark. (195) kalvarial defekt oluşturdukları Wistar ratlarda otojen kemik grefti kullanmış ve ozon terapinin etkilerini araştırmışlardır. Oluşturulan kritik defektlere 2 hafta boyunca haftada 3 kez 2100 ppm ozonu topikal olarak uygulamış, 8. haftada sakrifiye ettikleri ratları histomorfometrik olarak incelemişlerdir. Histomorfometri sonuçlarına göre deney grubunda, ozon uygulanmayan kontrol grubuna oranla anlamlı derecede daha fazla yeni kemik formasyonu izlenmiştir.

Diabetik Wistar ratların kafatasında kritik defekt oluşturan Alban ve ark. (196) topikal ozon uygulamasının etkilerini araştırmışlardır. 14 gün boyunca hergün 2.24 mg ozonu topikal olarak uygulamışlar ve yeni kemik formasyonunu incelemeyi amaçlamışlardır. Denekler 4 ve 8. haftalarda sakrifiye edilmiş ve alınan örnekler histomorfometrik olarak incelenmiştir. Her iki sürede de topikal ozon terapi uygulanan ratların kesitlerinde kontrol grubuna göre daha fazla yeni kemik formasyonu izlediklerini rapor etmişlerdir. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre her iki sakrifikasyon süresinde de ozon uyguladığımız gruplarda görülen yeni kemik formasyonu kontrol gruplarından daha az oranda görülmüştür.

Ratlarda yapılan bir çalışmada, kalvariumda oluşturulan kritik defektlerde hiperbarik oksijen tedavisi (HBO) ve sistemik ozon tedavisinin etkilerini araştıran Kan ve ark. (197), cerrahi prosedür sonrasında 5, 15 ve 30. günlerde ratları sakrifiye etmişlerdir. Yaptıkları histolojik incelemelerde HBO ve sistemik ozonun yeni kemik formasyonunu arttırdığını, kombine kullanılan grupta daha fazla yeni kemik formasyonu gözlemlediklerini belirtmişlerdir.

Karapetian ve ark. (198), periimplantitis tespit edilen 25 tam dişsiz hasta üzerinde bir çalışma yapmışlardır. İmplant etrafında kemik dokusu kaybı ve patojenik bakteri kolonizasyonu gözlenmiştir. İmplant çevresi cerrahi olarak

temizlenip greftlenmiş ve hastalar postoperatif 3 gruba ayrılmıştır. Birinci gruba topikal diyod lazer 2. gruba topikal ozon 3. gruba ise topikal antibiyotik uygulamışlar ve hastaları 6 ay süreyle takip etmişlerdir. Sonuç olarak, tüm gruplar bakteri rekolonizasyonunda belirgin bir azalma gösterebilirler de lazer grubunda diğer 2 gruba göre daha belirgin bir azalma gözlenmiştir.

Stübinger ve ark. (135), yayınladıkları derlemede yüksek doz radyoterapi alan 11 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 1 ile 3 cm² arasındaki boyutlarda olan nekrotik doku ile kaplı enfekte yara yüzeylerini kürete edilip temizlendikten sonra 4 gün boyunca günde 15 dk. topikal ozon gazı uygulandığını uygulamanın sonunda 9 hastada tamamen iyileşme sağlandığını bildirmişlerdir.

Flippi ve ark. (137) 250 hasta üzerinde yaptığı bir başka çalışmada, üçüncü molar cerrahisi sırasında ozonize suyun irrigasyon ve çalkalama işleminde kullanılmasının postoperatif enfeksiyöz komplikasyonların ortaya çıkmasını azalttığını göstermiştir.

Flippi ve ark. (138) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise 30 hastanın palatinal mukozasında 2,5 mm çapında 3 adet yara yüzeyi oluşturulmuştur. Oluşturulan yara yüzeylerinden 1.'si ozonize suyla, 2.'si tuzlu suyla günlük olarak 1 hafta boyunca yıkanmış, 3. grup ise cerrahi müdahale sonrası herhangi bir işleme tabi olmamıştır. Yapılan incelemeler sonucunda 2., 4. ve 7. gün yara iyileşmelerinde ozon grubunun diğer 2 gruba göre belirgin bir şekilde hızlı iyileşme gösterdiği görülmüştür. Yaptığımız çalışmada 7. günde hem kontrol hemde bifosfonat verilen kontrol grubunda görülen iyileşme, ozon grubunda görülen iyileşmeden daha fazla olmuştur.

6. SONUÇLAR

Zoledronik asit uygulanan ratlarda ozon ve lazer terapinin diş çekimi sonrası yara bölgesine etkisinin değerlendirilmesini amaçlayan deneysel çalışmamızda aşağıdaki verilere ulaşılmıştır:

1. Bifosfonat uygulanan ratlarda çekim soketine uygulanan lazer ve ozon terapinin, deneysel yeni kemik oluşumunun değerlendirilmesi için uygun bir model olduğu düşünülmektedir.

2. Rat dişlerinin morfolojisi değerlendirildiğinde, çekim sonrası histomorfometrik inceleme için sokette yeterli kemik dokunun varlığı açısından keser dişler tercih edilmiştir. Alt keserlerin elevasyonu sırasında simfiz bölgesi ayrılmakta, dişlerin çekimi sorun çıkarmaktadır. Üst keser diş morfolojisinden kaynaklanan çekim zorluğunun yanında çekim sırasında ve lazer terapi uygulama sırasında ulaşım kolaylığı nedeniyle çalışmamızda üst keserler tercih edilmiştir.

3. 7.gün kemikleşme oranları bakımından gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunmaktadır ($p<0,05$). BL grubunun K ve BK grubuna göre, BLO grubunun K grubuna göre 7.gün kemikleşme oranı anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

4. 14.gün kemikleşme oranları bakımından gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunmamaktadır ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte K grubunun 14.gün kemikleşme oranları diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur.

5. Tüm gruplarda 7.günde görülen kemikleşme oranları, 14.günde görülen kemikleşme oranlarına göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

6. 7.gün enflamasyon skorları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı

olmamakla birlikte K, BK ve BLO gruplarının 7.gün enflamasyon skoru daha yüksek bulunmuştur.

7. 14.gün enflamasyon skorları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). K grubunun enflamasyon skoru BO grubuna göre anlamlı derecede düşüktür. K ve BLO gruplarında 14.günde görülen enflamasyon skorları, 7.gün enflamasyon skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte BK, BL, ve BO gruplarının 14.gün enflamasyon değerleri 7.gün enflamasyon değerlerine göre daha yüksek bulunmuştur.

Bu sonuçlar gözönüne alındığında lazer ve ozon terapinin bifosfonat uygulanmış ratlarda uzun dönemde yeni kemik oluşumunu arttırdığı ve bifosfonatın olumsuz etkilerini indirgeyebileceği düşünülmektedir.

Lazer ve ozon terapinin farklı doz, süre ve uygulama yöntemi gibi çeşitli parametrelerde yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Ancak lazer ve ozon terapinin kombine kullanımında kemik iyileşmesinin değerlendirildiği daha çok çalışmanın yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Akay MT. Genel Histoloji, Beşinci Baskı, Palme Yayıncılık, Ankara, 2001.
2. Lise Biyoloji. <https://www.lisebiyoloji.com> [11/06/2017].
3. Artzı Z., Tal H., Dayan D. Porous Bovine Bone Mineral in Healing of Human Extraction Sockets:2. Histochemical Observations at 9 Months, J. Periodontol. 72(2): 152-159, 2001.
4. Arun K. Bone biology, harvesting, and grafting for dental implants: rationale and clinical applications. US, Quintessence Publishing Company, 2004.
5. Delacure MD. Physiology of Bone Healing and Bone Grafts. Otolaryngol. Clin. North Am.; 27(5): 859-73, 1994.
6. Erdoğan C. Genel Histoloji: Hücre ve Dokular, 2. Baskı, Murat Onset, İzmir, 1983.
7. Manson PN. Facial Bone Healing and Bone Grafts. Clin Plast. Surg.; 21(3):318-348, 1994.
8. Meyer U., Wiesmann HP. Bone and Cartilage Engineering. NY, Springer, 2006.
9. Sodek J., Mckee MD. Molecular and Cellular Biology of Alveolar Bone, Periodontol.; (24): 99-126, 2000.
10. Schindeler A., McDonald MM., Bokko P., Little DG. Bone remodeling during fracture repair: The cellular picture. Semin Cell Dev Biol.;19(5): 459-66, 2008.
11. Oryan A., Alidadi S., Moshiri A. Current concerns regarding healing of bone defects. Hard Tissue. 26;2(2): 13, 2013.
12. Baron R. Anatomy and ultrastructure of bone, in Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorder of Mineral Metabolism, 4th ed., Favus, M. 1., Ed., Lippincottwilliams & Wilkins; chap. 1;1999.

13. Brond AR., Rubin TC. Fracture healing. Surgery of the musculoskeletal system. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone.; 1: 93-114, 1990.
14. Caplan AI., Pechak D. The cellular and molecular biology of bone formation. In: Peck W.A.(Ed). Bone and Mineral Research. New York: Elsevier.; 117, 1987.
15. Bayram N. Histoloji. Anadolu Üniv. Yayınları. 25-132, 1995.
16. Çağlar Ö. Darbeli gürültü tarzındaki elektromagnetik alanın taze kırıklarda kırık iyileşmesi üzerine etkileri: deneysel araştırma. Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniv. Tıp Fakültesi; İstanbul 1991.
17. Erimoğlu C. İnsan Anatomisi. İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi, İstanbul; 6-7, 1990.
18. Fawcett DW., Bloom W. A textbook of histology. WB Saunders Comp. 10th ed. Philadelphia, London, Toronto; 244,282, 1975.
19. Fleisch H. Bisphosphonates in Bone Diseases. From the Laboratory to the Patient. 3rd ed, Parthenon Publishing Group, New York, chap 1, 1997
20. Garant PR. Oral Cells And Tissues. Quintessence Publishing Co. Inc. Illinois; Chapter 7-8.: 442-57, 2003.
21. Gürsoy N. Ortodontinin biyolojik temelleri: Kafa, yüz, çene büyüme ve gelişimi. Doyuran Matbaası, İstanbul,1978.
22. Jee WSS. Integrated Bone Tissue Physiology: Anatomy and Physiology. In: Cowin SC editör. Bone Mechanics Handbook. 2. ed. CRC Press, Florida; 1- 68, 2001.
23. Fogelman I. et al. (eds.), Radionuclide and Hybrid Bone Imaging, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, png, 2012.
24. Junquiera LC., Carneiro J. ve Kelley RO. Temel Histoloji. 8.Baskı. İstanbul: Barış Kitabevi Ltd. Şti.; 132-151, 1998.
25. Langer R., Vacanti JP. Tissue engineering. Science.; 260: 920- 926, 1993.

26. Marieb EN. Human Anatomy and Physiology. The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc; 4th ed. ch 6, 1998.
27. McLean F., Urist MR. Recent advances in physiology of bone 1. J Bone Joint Surg Am. 45:1305-13, 1963.
28. Nanci A., Whitson WS., Bianco P. Bone. İçinde Nanci A., editör. Oral Histology. Development, Structure and Function. St. Louis: Mosby.; 111- 140, 2003.
29. Paker S. Histoloji. Baskı 2; Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı Yayın no: 32. 1993.
30. Rodan GA., Martin T. Role of osteoblast in hormonal control of bone resorption: a hypothesis. Calcif Tissue Int.; 33(4): 349-351, 1981.
31. Schenk RK., Buser D., Dahlin C., Schenk RK. Guided Bone Regeneration in Implant Dentistry. Quintessence publishing, Hong Kong.; 49-100, 1994.
32. Soydan N. Genel Histoloji. İstanbul, İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi, 1982.
33. Telci A. Bağ Dokusu. Biyokimya., editörler, Gürdal F, Ademoğlu E.; Güven Yayınevi, İstanbul, 2006
34. Ten CAR. Oral Histology Development, Structure and Function. Fifth Edition. St. Louis, Mosby; 1998.
35. Öber A., İzzetoğlu TG. Histoloji. 1. Baskı. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım; 2006.
36. Einhorn TA., Majeska RJ., Rush EB., Levine PM., Horowitz MC. The expression of cytokine activity by fractur callus. J Bone Miner Res.;10:1272-1281, 1995.
37. Morley P., Whitfield JF., Willick GE. Parathyroid hormone: an anabolic treatment for osteoporosis. Curr Pharm Des,; 7:671-687, 2001.
38. Kolbeck S., Bail H., Schmidmaier G., Alquiza M., Raun K., Kappelgard A.,

Flyvbjerg A., Haas N., Raschke M. Homologous growth hormone accelerates bone healing- a biomechanical and histological study. *Bone.*; 33: 628-637, 2003.

39. Cao Y., Mori S., Mashiba T., Westmore MS., Ma L., Sato M., Akiyama T., Shi L., Komatsubara S., Miyamoto K., Norimatsu H. Raloxifene, estrogen, and alendronate affect the processes of fracture repair differently in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res.*;17:2237-2246, 2002.

40. Luppen CA., Blake CA., Ammirati KM., Stevens ML., Seeherman HJ., Wozney JM., Bouxsein ML. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 enhances osteotomy healing in glucocorticoid-treated rabbits. *J Bone Miner Res.*;17:301-310, 2002.

41. Pollak D., Floman Y., Simkin A., Avinezer A., Freund HR. The effect of protein malnutrition and nutritional support on the mechanical properties of fracture healing in the injured rat. *J Parenter Enteral Nutr.*; 10: 564-567, 1986.

42. Kaplan B., Gonul B., Dincer S., Dincer Kaya FN., Babul A. Relationships between tensile strength, ascorbic acid, hydroxyproline, and zinc levels of rabbit full-thickness incision wound healing. *Surg Today.*; 34: 747-751, 2004.

43. Lu H., Kraut D., Gertenfeld LC., Graves DT. Diabetes interferes with the bone formation by affecting the expression of transcription factors that regulate osteoblast differentiation. *Endocrinology.*; 144: 346-352, 2003.

44. Harder AT., An YH. The mechanisms of the inhibitory effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on bone healing: a concise review. *J Clin Pharmacol.*; 43: 807-815, 2003.

45. Jones JK., Triplett RG. The relationship of cigarette smoking to impaired intraoral wound healing: a review of evidence and implications for patient care. *J Oral Maxillofac Surg.*; 50(3): 237-239, 1992.

46. Feitelson JB., Rowell PP., Roberts CS., Fleming JT. Two week nicotine treatment selectively increase bone vascular constriction in response to norepinephrine. *J Orthop Res.*; 21: 497-502, 2003.

47. Roy S. Effects of smoking on prostacyclin formation and platelet aggregation in users of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.*; 180: 363-368, 1990.
48. Nyquist F., Berglund M., Nilson BE., Obstrant KJ. Nature and healing of tibial shaft fractures in alcohol abusers. *Alcohol Alcohol.*; 32: 91-95, 1997.
49. Doblare M., Garcia JM., Gomez MJ. Modelling bone tissue fracture and healing: a review, *Engineering Fracture mechanics.*; 71, 1809-1840, 2004.
50. Peterson LJ. Principles Of Oral And Maxillofacial Surgery, Volume 1. Noida.1997.
51. Shafer W., Hine M., Levy B. A Textbook of Oral Pathology., W.B Saunders Company, 2TH ED, 494-497, 1966.
52. Misch CE. Günümüz Diş Hekimliğinde İmplantoloji. 3. Basım, Elsevier, Ankara 2011.
53. Yücetaş Ş., Türker M. Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi 2. Basım, Ankara, 1999.
54. Robert E. Marx. Oral ve İntravenöz Bifosfonatların İndüklediği Çene Osteonekrozları. 2. Baskı, Quintessence 2012.
55. Soydan SS., Şenel F., Araz K. Bifosfonata bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekrozun patogenezi ve tedavisi. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.*; 33(3): 61-68, 2009.
56. Keskin C., Yaltırık M., Selvi F. Bifosfonat kullanmış veya kullanmakta olan hastalarda dental implant uygulamaları: Litereatür derlemesi. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg*, 2011, 21(3), 266-273.
57. Brunton LL., Lazo JS., Parker KL. Goodman & Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics. Eleventh edition, McGRAWHILL Companies, USA.; 1666-1668, 2006.
58. Glowacki J. Bisphosphonates and bone. *Ortho J at Harvard Med School*; 7: 64, 2005.

59. Dixon RB., Tricker ND., Garetto LP. Bone turnover in elderly canine mandible and tibia [abstract 2579]. J Dent Res.; 76: 336, 1997.
60. Neviasser AS., Lane JM., Lenart BA., Edobar-Osula F., Lorich DG. Low energy femoral shaft fractures associated with alendronat use. J. Orthop Trauma.; 22: 346-350, 2008.
61. Lee P., Seibel MJ. More on atypical fractures of the femoral diaphysis. N Engl J Med.; 359: 317, 2008.
62. Marx RE., Stern DS. Biopsy principles and techniques. Oral and Maxillofacial Pathology: A rationale for diagnosis and treatment. Chigago: Quintessence.: 36-38, 2002.
63. Dearden WF. Fragilitas ossium amongst workers in lucifer match factories. Br Med J.; 2: 270-271, 1999.
64. Dearden WF. The causation of phosphorus necrosis. Br Med J.; 2: 408, 1901.
65. Brenson JR., Lichtenstein A., Porter L. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. N Engl J Med.; 334: 488-493, 1996.
66. Brenson JR., Rosen LS., Howell A. Zoleronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. Cancer.; 91: 1191-1200, 2001.
67. Chan SS., Rosenberg ZS., Chan K., Capeci C. Subtrochanteric femoral fractures in patients receiving long-term alendronate therapy: imaging features. Am J Roentgenol; 194: 1581-1586, 2010.
68. Sezer F. Bifosfonatlar ve çene kemiği üzerindeki etkileri. Öğrenci bitirme tezi. Danışman; Prof. Dr. Güniz Baksı Şen. Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 2011.
69. Çevikol A., Umay E., Karaahmet ÖZ., Avluk ÖÇ., Çaka A. Osteoporözlü hastalarda bifosfonatların devamlı yada aralıklı kullanımının kırık, kemik

yoğunluğu ve biyokimyasal parametrelere etkisi. Osteoporoz Dünyasından Dergisi.; 16: 1-8, 2010.

70. Marx RE. Oral and Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. Chicago: Quintessence.; 65-72, 2006.

71. Coşkun AT. Sinüs lift uygulaması yapılmış diyabetik tavşanlarda hiperbarik oksijen tedavisinin yeni kemik oluşumu üzerine etkisi. Gülhane askeri Tıp Akademisi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diş Hekimliği Bilimleri Merkezi, Ağız, Diş ve Cerrahisi AD. Uzmanlık Tezi. Ankara 2016.

72. Marx RE., Sawatari Y., Fortin M., Broumand V. Bisphosphonate Induced Exposed Bone (osteonecrosis/osteopetrozisi) of the Jaws: Risk factors, recognition, prevention and treatment. J Oral Maxillofac Surg.; 63: 1567-1575, 2005.

73. Reginster J., Minne HW., Sorensen OH. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy. (VERT) Study Group. Osteoporosis Int.; 11: 83-91, 2000.

74. Rosen HN., Moses AC., Garber J. Serum CTX. A new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. Calcif Tissue Int.; 66: 2397-2410, 2000.

75. Starck WJ., Epker BN. Failure of osseointegrated dental implants after diphosphonate therapy for osteoporosis. A case report. Int J Oral Maxillofac Implants.; 10: 74-78, 1995.

76. Senel FC., Tekin US., Durmus A., Bagis B. Severe Osteomyelitis of the Mandible Associated with the Use of Non-Nitrogen Containing Bisphosphonate: Report of a case. J Oral Maxillofac Surg.; 65, 562-565, 2007.

77. Şahin S. Bifosfonat Kullanımına Bağlı Olarak Maksillada Kemik Nekrozu Oluşumu: Bir Olgu Sunumu. Cumhuriyet Dental Journal.;13: 4-8, 2010.

78. Onur Ö., Sofuyev N. Çenelerde Bifosfonat Kullanımına Bağlı Gelişen Osteonekrozdan Korunma ve Tedavi Yöntemleri. Dergi Bilimsel.; 62-68, 2011.
79. Özmen B. Paratiroid hastalıklarında cerrahi hazırlık. 6. Ulusal İç Hastalıkları kongresi Antalya, 2004.
80. Rugani P., Kirnbauer B., Acham S., Truschnegg A., Jakse N. Implant placement adjacent to successfully treated Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw(BRONJ). J. Oral Implantol, 2014.
81. Einstein A. Zur Quanten Theorie Der Strahlung. Physikalische Zeitschrift, 18, 121-130, 1917
82. Schawlow AL., Townes CH. (1958) Infrared and optical red maser. Physiol Rev, 112, 1940.
83. Dederich DN. Laser/tissue interaction: what happens to laser light when it strikes tissue? J Am Dent Assoc.; 124 (2), 57-61, 1993.
84. Carroll L., Humphreys TR. LASER-tissue interactions. Clin Dermatol.; 24 (1), 2-7, 2006.
85. Parker S. Verifiable CPD paper: laser-tissue interaction. Br Dent J.; 202 (2), 73-81, 2007.
86. Parker S. Laser regulation and safety in general dental practice. Br Dent J.; 202 (9), 523-532, 2007.
87. THOR Photobiomodulation Therapy. <http://www.blog.thorlaser.com> [11/06/2017].
88. Pogrel MA., Chen JW., Zhang K. Effects of low-energy gallium-aluminum-arsenide laser irradiation on cultured fibroblasts and keratinocytes. Lasers Surg Med.; 20 (4), 426-432, 1997.
89. Mester E., Spiry T., Szende B., Tota JG. Effect of laser rays on wound healing. Am J Surg.; 122 (4), 532-535, 1971.
90. Basford JR., Sheffield CG., Harmsen WS. Laser therapy: a randomized,

controlled trial of the effects of low-intensity Nd: YAG laser irradiation on musculoskeletal back pain. *Arch Phys Med Rehabil.*; 80 (6), 647-652, 1999.

91. Zeredo JL., Sasaki KM., Fujiyama R., Okada Y., Toda K. Effects of low power Er: YAG laser on the tooth pulp-evoked jaw-opening reflex. *Lasers Surg Med.*; 33 (3), 169-172, 2003.

92. Rochkind S., Barrnea L., Razon N., Bartal A., Schwartz M. Stimulatory effect of He-Ne low dose laser on injured sciatic nerves of rats. *Neurosurgery.*; 20 (6), 843-847, 1987.

93. Saito S., Shimizu N. Stimulatory effects of low-power laser irradiation on bone regeneration in midpalatal suture during expansion in the rat. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*; 111 (5), 525-532, 1997.

94. Miloro M., Repasky M. Low-level laser effect on neurosensory recovery after sagittal ramus osteotomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*; 89 (1), 12-18, 2000.

95. Khullar SM., Brodin P., Barkvoll P., Haanaes HR. Preliminary study of low-level laser for treatment of long-standing sensory aberrations in the inferior alveolar nerve. *J Oral Maxillofac Surg.*; 54 (1), 2-7; discussion 7-8, 2000.

96. Tam G. Low power laser therapy and analgesic action. *J Clin Laser Med Surg.*; 17 (1), 29-33, 1999.

97. Honmura A., Yanase M., Obata J., Haruki E. Therapeutic effect of GaAlAs diode laser irradiation on experimentally induced inflammation in rats. *Lasers Surg Med.*; 12 (4), 441-449, 1992.

98. Moshkovska T., Mayberry J. It is time to test low level laser therapy in Great Britain. *Postgrad Med J.*; 81 (957), 436-441, 2005.

99. Posten W., Wrone DA., Dover JS., Arndt KA., Silapunt S., Alam M. Low-level laser therapy for wound healing: mechanism and efficacy. *Dermatol Surg.*; 31 (3), 334-340, 2005.

100. Passarella S., Casamassima E., Molinari S., Pastore D., Quagliariello E.,

Catalano IM. Increase of proton electrochemical potential and ATP synthesis in rat liver mitochondria irradiated in vitro by helium-neon laser. FEBS Lett.; 175 (1), 95-99, 1984.

101. Pinheiro AL., Cavalcanti ET., Pinheiro TI., Alves MJ., Miranda ER., De Quevedo AS. Low-level laser therapy is an important tool to treat disorders of the maxillofacial region. J Clin Laser Med Surg.; 16 (4), 223-226, 1998.

102. Conlan MJ., Rapley JW., Cobb CM. Biostimulation of wound healing by low-energy laser irradiation. A review. J Clin Periodontol.; 23 (5), 492-496, 1996.

103. Hecht J. The Laser Guidebook. 2 ed. USA; McGraw-Hill Professional: p.8-10, 1999.

104. Yiğit ŞB., Gürsel M. Periodontolojide Lazer. SÜ Dişhek. Fak. Derg.; 16(1):67-73, 2007.

105. Opr. Dr. Adnan Arıcan. <http://www.adnanarican.com/2013/10/lazer/> [11/06/2017].

106. Aoki A., Sasaki KM., Watanabe H., Ishikawa I. Lasers in nonsurgical periodontal therapy. Periodontol.; 36(1): 59-97, 2004.

107. Crespi R., Barone A., Covani U., Ciaglia RN., Romanos GE. Effects of CO2 laser treatment on fibroblast attachment to root surfaces. A scanning electron microscopy analysis. J Periodontol.; 73(11): 1308-112, 2002.

108. Andersson L., Kahnberg KE., Pogrel MA. Oral and Maxillofacial Surgery.; 333-334, 2010.

109. Hossain M., Nakamura Y., Yamada Y., Murakami Y., Matsumoto K. Mikroleakage of composite resin restoration in cavities prepared by Er,Cr:YSGG laser irradiation and etched bur cavities in primary teeth. J Clin Pediatr Dent.; 26(3): 263-268, 2002.

110. Özbayrak S. LASER prensipleri, biyolojik etkileri ve diş hekimliğinde kullanımı. İstanbul: ESC ve Sharplan Lazerleri Türkiye Temsilciliği Ortadoğu A.Ş yayın serisi; 1999.

111. Loevschall H., Arenholt-Bindslev D. Effect of low level diode laser irradiation of human oral mucosa fibroblasts in vitro. *Lasers in Surgery and Medicine.*; 14: 347-354, 1994.
112. Ozcelik O., Cenk HM., Kunin A., Seydaoglu G. Improved wound healing by low-level laser irradiation after gingivectomy operations: a controlled clinical pilot study. *Journal of Clinical Periodontology.*; 35: 250-254, 2008.
113. Vieira NM., Brandalise V., Zucconi E., Jazedje T., Secco M., Nunes VA., Strauss BE., Vainzof M., Zatz M. Human multipotent adipose-derived stem cells restore dystrophin expression of Duchenne skeletal-muscle cells in vitro. *Biology of the Cell.*; 100: 231-241, 2008.
114. Ozcelik O., Cenk HM., Seydaoglu G. Enamel matrix derivative and low-level laser therapy in the treatment of intra-bony defects: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology.*; 35: 147-156, 2008.
115. Abo Elsaad NS., Soory M., Gadalla LM., Ragab LI., Dunne S., Zalata KR., Louca C. Effect of soft laser and bioactive glass on bone regeneration in the treatment of bone defects (an experimental study). *Lasers in Medical Science.*; 24: 527-533, 2009.
116. Bocci V. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. *Mediators of inflammation.*; 13: 3-11, 2004.
117. Bocci V. Scientific And Medical Aspect of Ozone Therapy. State of the Art. *Archives of Medical Research.*; 37: 425-435, 2006.
118. MITSUBUSHI ELECTRIC. <http://www.mitsubushielectric.com> [11/06/2017].
119. Dereli PS. Ozon, UV, Ultrason Teknolojileri ve Kombinasyonlarının Ön Terbiye İşlemlerinde Uygulanabilirliğinin Araştırılması. Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İzmir, 2006.
120. Lynch E. The Revaluation in Dentistry. 1st Ed. London: Quintessence Publishing Co. Ltd.; 2004.

121. Mordecai B. The history of ozone. The Schonbein Period, Bull Hist Chem.; 26: 40-56, 2001.
122. Nogales CG., Ferari PH., Kantorowich EO., Lage-Marques JL. Ozone Therapy in Medicine and Dentistry. J Contemp Dent Pract.; 9: 75-84, 2008.
123. Rodrigues KL., Carsodo CC., Caputo LR., Carvalho JC., Fiorini JE. Cicatrizing and antimicrobial properties of an ozonised oil from sunflower seeds. Inflammopharmacology.; 12: 261-270, 2004.
124. Bocci V. Ozone, A New Medical Drug, Springer, Netherlands, s.1-295, 2005.
125. Tam Dezenfeksiyon. http://www.tamdezenfeksiyon/ozon_nedir.html
[11/06/2017].
126. Uysal B., Yaşar M., Ersöz N., Coşkun O., Kılıç A., Caycı T., Kurt B., Öter Ş., Korkmaz A., Güven A. Efficacy of Hyperbaric Oxygen Therapy and Medical Ozone Therapy in Experimental Acute Necrotizing Pancreatitis, Pancreas.; 39.1: 9-15, 2010.
127. Travagli V., Zanardi I., Silvietti A., Bocci V. A physicochemical investigation on the effects of ozone on blood. International journal of biological macromolecules.; 41 (5), 504-511, 2007.
128. Di Paolo N., Gaggiotti E., Galli F. Extracorporeal blood oxygenation and ozonation: clinical and biological implications of ozone therapy. Redox Rep.; 10: 121-30, 2005.
129. Bocci V., Ozone as a bioregulator, pharmacology and toxicology of ozone therapy today, J Biol Regul Homeost Agent.; 10: 31-53, 1996.
130. Andreula CF., Simonetti L., De Santis F. Minimally invasive oxygenozone therapy for lumbar disk herniation, Am J Neuroradiol.; 24: 996-1000, 2003.
131. Viebahn- Haensler R. Ozonun uygulama biçimleri ve kullanım alanları; Ozonun tıpta kullanımı, Medikal Ozon Oksijen Derneği.; 53-66, 2005.

132. Huth KC., Jakob FM., Saugel B., Cappello C., Paschos E, Hollweck R. Effect of ozone on oral cells compared with established antimicrobials. *Eur J Oral Sci.*; 114: 435-440, 2006.
133. Sechi LA., Lezcano I., Nunez N., Espim Dupre I., Pinna A., Mollicotti P. Antibacterial activity of ozonized sunflower oil (Oleozone), *J Microbiol.*; 90: 279-284, 2001.
134. Csonka C., Pataki T., Kovacs P. Effects of oxidative stress on the expression of antioxidative defense enzymes in spontaneously hypertensive rat hearts, *Free Radic Biol Med.*; 29: 612-619, 2000.
135. Stübinger S., Sader R., Filippi A. The Use Of Ozone In Dentistry And Maxillofacial Surgery: A Review, Quintessence International (Berlin, Germany: 1985).; 37.5: 353-359, 2006.
136. Arıcı G. Tavşanda ozonize kan ile kombine edilmiş greft materyalinin maksiller sinüs lifting uygulamalarındaki etkinliğinin değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız, Diş ve Cerrahisi AD. Uzmanlık Tezi. Ankara 2016.
137. Flippi A. Klinisch-experimentelle untersuchungen zur wundheilung von orgalgewebe unter einfluss von ozonwasser. Geisen, Germany: Habil, 1999.
138. Flippi A. Der Einfluss von ozoniertem wasser auf die epitheliale wundheilung. *Dtsch Zahnartz Z.*; 56: 104-108, 2001.
139. Agrillo A., Sassano P., Rinna C., Priore P., Iannetti G. Ozone therapy in extractive surgery on patients treated with bisphosphonates. *J Craniofac Surg.*; 18: 1068-70, 2007.
140. Guerra OC., Cepero SM., Jordan MEM., Vazquez TC. Aplicación de la ozonoterapia en el tratamiento de la alveolitis, *Revista Cubana de Estomatología.*; 34: 21-4, 1997.
141. Bocci V. A Reasonable Approach for the Treatment of HIV Infection in the Early Phase with Ozonotherapy (Autohaemotherapy). How 'Inflammatory'

Cytokines may have A Therapeutic Role. *Mediators Inflamm.*; 3(5): 315-321, 1994.

142. Bocci V. Biological and Clinical Effects of Ozone. Has Ozone Therapy a Future in Medicine? *British Journal of Biomedical Science* 1999; 56: 270–279.

143. Bocci V., Zanardi I., Travagli V. Oxygen/Ozone as a Medical Gas Mixture. A Critical Evaluation of the Various Methods Clarifies Positive and Negative Aspects. *Med Gas Res.*; 1(6): 1-9. Doi: 10.1186/2045-9912-1-6, 2011a.

144. Bocci VA., Zanardi I., Travagli V. Ozone Acting on Human Blood Yields a Hormetic Dose-Response Relationship. *J Transl Med.*; 9: 66. DOI: 10.1186/1479-5876-9-66, 2011b.

145. Gerard V., Sunnen MD. Ozone in Medicine: Overview and Future Directions, p. 163-174. In: *Bio-oxidative Therapies: Oxygen, Ozone and H₂O₂* Ed. Evers MHT, FAST, Netherlands, 1996.

146. Güzel Ö., Yıldar E., Erdikmen DO. Medikal Ozon ve Veteriner Cerrahide Kullanımı. *İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg.*; 37: (2), 177-184, 2011.

147. Han HJ., Kim JY., Jang HY., Lee B., Yoon JH. Fluoroscopic-guided Intradiscal Oxygen-Ozone Injection Therapy for Thoracolumbar Intervertebral Disc Herniations in Dog. *In Vivo.*; 21 (4): 609– 613, 2007.

148. Kim HS., Noh SU., Han YW., Kim KM., Kang H., Kim HO., Park YM. Therapeutic Effects of Topical Application of Ozone on Acute Cutaneous Wound Healing. *Journal of Korean Medical Science.*; 24: 368–374, 2009.

149. Ohtsuka H., Ogata A., Terasaki N., Koiwa M., Kawamura S. Changes in Leukocyte Population after Ozonated Autohemoadministration in Cows with Inflammatory Diseases. *Journal of Veterinary Medical Science.*; 68 (2): 175–178, 2006.

150. Özler M., Öter Ş., Korkmaz A. Ozon Gazının Tıbbi Amaçlı Kullanılması: Derleme. *TAF Prev Med Bull.*; 8 (1): 59–64, 2009.

151. Valacchi G., Bocci V. Studies on the Biological Effects of Ozone: 10. Release of Factors from Ozonated Human Platelets. *Mediators Inflamm.*; 8 (4-5): 205-209, 1999.
152. Loginova NN., Voitenkov VB. Infrared thermography and electroneuromyography in occupational polyneuropathy diagnosis. *Med Tr Prom Ekol.*; (8): 46-8, 2013.
153. Sharma A., Sane H., Paranjape A., Bhagawanani K., Gokulchandran N., Badhe P. Autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in Duchenne muscular dystrophy-a case report. *Am J Case Rep.*; 28(15): 128-34. doi: 10.12659/AJCR.890078. eCollection, 2014.
154. Van den Bergh PY., Martin JJ., Lecouvet F., Udd B., Schmedding E. Late onset distal myopathy in a Belgian family. *Acta Neurol Belg* 2014.
155. Babucçu O. Ozone therapy: myth and fact. *Turk Plast Surg.*; 19 (3):105-112, 2011.
156. Bocci V., Zanardi I., Borrelli E., Travagli V. Reliable and effective oxygen-ozone therapy at a crossroads with ozonated saline infusion and ozone rectal insufflation. *J Pharm Pharmacol.*; 64(4): 482-9. doi: 10.1111/j.2042-7158.2011.01427.x, 2012.
157. Elvis AM., Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. *J Nat Sci Biol Med.* Jan;2(1):66-70. doi: 10.4103/0976-9668.82319, 2011.
158. Yu B., Chen HQ., Lu CH., Lin QR., Wang BW., Qin CH. Effect of intra-articular ozone injection on serum and synovial TNF- α , TNFR I, and TNFR II contents in rats with rheumatoid arthritis. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.*; 31(6): 1055-8, 2011.
159. Al-Jaziri AA., Mahmoodi S. Painkilling effect of ozone-oxygen injection on spine and joint osteoarthritis. *Saudi Med J.*; 29(4): 553-7, 2008.
160. Vogelaar CF., Vrinten DH., Hoekman MF., Brakkee JH., Burbach JP., Hamers FP. Sciatic nerve regeneration in mice and rats: Recovery of sensory

innervation is followed by a slowly retreating neuropathic pain-like syndrome. *Brain Res.*; 1027(1–2): 67–72, 2004.

161. Dikicier E., Karaçaylı Ü., Dikicier S., Günaydın Y. Effect of Systemic Administered Zoledronic Acid on Osseointegration of a Titanium İmplant in Ovariectomized Rats. *J Craniomaxillofac Surg.*; 42(7): 1106-11, 2014.

162. Grace S., Jan T. Low-Level Laser Therapy in Dentistry. *Dent Clin N Am* 48: 1061-1076, 2004.

163. Erdemci F., Gunaydın Y., Sencimen M., Bassorgun I., Ozler M., Oter S., Gulses A., Gunal A., Sezgin S., Bayar GR., Dogan N., Gider İK. Histomorphometric evaluation of the effect of systemic and topical ozone on alveolar bone healing following tooth extraction in rats. *Int J Oral Maxillofac Surg.*; 43: 777-83, 2014.

164. An YH., Friedman RJ. *Animal Models in Orthopedic Research*. Boca Raton, CRC Press.; pp 251-259, 1999.

165. Grynbas MD., Allen PP., Simmons DJ. The changes in quality of mandibular bone mineral in otherwise totally immobilised rhesus monkeys. *Calcif Tissue Int.*; 39(2), 57-62, 1986.

166. Magro-Ernica N., Magro-Filho O., Rangel-Garcia I. Histologic study of use of microfibrillar collagen hemostat in rat dental sockets. *Braz Dent J.*; 14(1), 12-5, 2013.

167. Şahin S., Saygun I., Kurt B., Canakçı FC., Akyol M., Altug HA., Kurtis B., Sencimen M. Lokan antimikrobiyal ajanların palatinal bölgeden alınan greft alanındaki doku defektinin iyileşmesi üzerine etkilerinin histomorfometrik yöntemle incelenmesi. *Gülhane Tıp Dergisi.*; 51: 27-33, 2009.

168. Okçu KM., Dogan N., Sencimen M., Korkmaz C., Altug HA., İde T., Akyol M. The effect of a hemostatic agent (FastAct) to wound and tissue repair in a rat model. *Trakya Univ Tıp Fak Derg.*; 27 (3): 221-256, 2010.

169. Amler MH., Johnson PL., Salman I., Histological and histochemical investigation of human alveolar socket healing in undisturbed extraction wounds. *J Am Dent Assoc.*; 61(7), 32-44, 1960.
170. Devlin H., Hoyland J., Newall JF., Ayad S. Trabecular bone formation in the healing of the rodent molar tooth extraction socket. *J Bone Miner Res.*; 12(12), 2061-2067, 1997.
171. Pinto JR., Bosco AF., Okamoto T., Guerra JB., Piza IG. Effects of nicotine on the healing of extraction sockets in rats. A histological study. *Braz Dent J.*; 13(1), 3-9, 2002.
172. Ozkan A., Bayar GR., Altug HA., Sencimen M., Dogan N. Gunaydin Y., Erdogan E. The effect of cigarette smoking on the healing of extraction sockets: an immunohistochemical study. *J Craniofac Surg.*; 25(4): e397-402, 2014.
73. Sato H., Kasai S., Maesawa C. Temporal expression in rats of receptor tyrosine kinase Tie2 during early wound healing after tooth extraction. *Journal of Oral Science* vol. 57 No. 4, 313-318, 2015.
174. Curra C., Cardoso CL., Junior OF., Curi MM., Matsumoto MA., Cavenago BC., Santos PL., Junior JFS. Medication-related osteonecrosis of the jaw. Introduction of a new modified experimental model. *Acta Cir Bras.*; 31(5): 308-13, 2016.
175. Matsumoto MA., de Abreu Furquim EM., Gonçalves A., Santiago-Junior JF., Saraiva PP., Cardoso CL., Munerato MS., Okamoto R. Aged rats under zoledronic acid therapy and oral surgery. *J Craniomaxillofac Surg.*; 45(5): 781-787, 2017.
176. Conte Neto N., Spolidorio LC., Andrade CR., Bastos A., Guimaraes M., Marcantonio E Jr. Experimental development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in rodents. *Int J Exp Pathol.*; 94(1): 65-73, 2013.
177. DE Ponte FS., Catalfamo L., Micali G., Runci M., Vermiglio G., Centofanti A., Rizzo G., Cutroneo G. Effect of bisphosphonates on the mandibular bone

and gingival epithelium of rats without tooth extraction. *Exp Ther Med.*; 11(5): 1678-1684, 2016.

178. Silva ML., Tasso L., Azambuja AA., Figueiredo MA., Salum FG., da Silva VD., Cherubini K. Effect of hyperbaric oxygen therapy on tooth extraction sites in rats subjected to bisphosphonate therapy-histomorphometric and immunohistochemical analysis. *Clin Oral Invetig.*; 21(1): 199-210, 2017.

179. Yanık S., Aras MH., Erkılıç S., Bozdağ Z., Demir T., Çetiner S. Histopathological features of bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw in rats with and without vitamin d supplementation. *Arch Oral Biol.*; 65: 59-65, 2016.

180. Yang H., Pan H., Yu F., Chen K., Shang G., Xu Y. A novel model of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in rats. *Int J Clin Exp Pathol.* 1;8(5):5161-7, 2015.

181. Guiterrez XV., Clavel JFG., Cepeda LAG. Dental extraction following zoledronate, induces osteonecrosis in rats jaw. *Med Oral Pathol Cir Bucal.* 1; 22 (2) :e177-84, 2017.

182. Takaoka K., Yamamura M., Nishioka T., Abe T., Tamaoka J., Segawa E., Shinohara M., Ueda H., Kishimoto H., Urade M. Establishment of an Animal Model of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws in Spontaneously Diabetic Torii Rats. *PLoS One.* 14;10(12): e0144355, 2015.

183. Vescovi P., Merigo E., Meleti M., Fornaini C., Nammour S., Manfredi M. Nd:YAG laser biostimulation of bisphosphonate-associated necrosis of the jawbone with and without surgical treatment. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.*; 45: 628–632, 2007.

184. Noda M., Aoki A., Mizutani K., Lin T., Komaki M., Shibata S., Izumi Y. High-frequency pulsed low-level diode laser therapy accelerates wound healing of tooth extraction socket: An in vivo study. *Lasers Surg Med.*; 48(10): 955-964, 2016.

185. Saygun I., Karacay S., Serdar M., Ural AU., Sencimen M., Kurtis B. Effects of laser irradiation on the release of basic fibroblast growth factor (bFGF), insulin like growth factor-1 (IGF-1), and receptor of IGF-1 (IGFBP3) from gingival fibroblasts. *Lasers Med Sci.*; 23(2): 211-5, 2008.
186. Pamuk K., Okcu KM., Sencimen M., Saritas ZK., Dogan N., Korkmaz M. Investigation of the effect of low level laser therapy on tooth extension in wistar rats: a preliminary study. *Journal of Animal and Veterinary Advances.*; 8 (10): 2055-2057, 2009.
187. Khadra M., Kasem N., Haanaes HR., Ellingsen JE., Lyngstadaas SP. Enhancement of bone formation in rat calvarial bone defects using low-level laser therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*; 97 (6), 693-700, 2004.
188. Sevük Z. Deneysel kemik defektlerinde uygulanan karbon köpük ve 810 nm LASER'in iyileşme üzerine olan etkilerinin histopatolojik olarak incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız, Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2011
189. Almeida-Lopes L., Rigau J., Zangaro RA., Guidugli-Neto J., Jaeger MM. Comparison of the low level laser therapy effects on cultured human gingival fibroblasts proliferation using different irradiance and same fluence. *Lasers in Surgery and Medicine.*; 29: 179-184, 2001.
190. Silva Júnior AN., Pinheiro AL., Oliveira MG., Weismann R., Ramalho LM., Nicolau RA. Computerized morphometric assessment of the effect of low-level laser therapy on bone repair: an experimental animal study. *J Clin Laser Med Surg Apr*; 20(2): 83-7, 2002.
191. Garavello I., Baranauskas V., da Cruz-Höfling MA. The effects of low laser irradiation on angiogenesis in injured rat tibiae. *Histol Histopathol.* Jan; 19(1): 43-8, 2004.
192. Ripamonti CI., Cislighi E., Mariani L., Maniezzo M. Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of

osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I–II study, *Oral Oncology* 2011.

193. Kotze M., Bütow KW., Olorunju SA., Kotze HF. Ozone treatment of alveolar bone in the cape chacma baboon does not enhance healing following trauma. *J Maxillofac oral Surg.*; 13 (2): 140-7, 2014.

194. Frascino AV., Mantesso A., Correa L., Deboni MC. Aqueous-ozone irrigation of bone monocortical wounds in hyperglycemic rats. *Acta Cir Bras.*; 28 (5): 327-33, 2013.

195. Ozdemir H., Toker H., Balcı H., Ozer H. Effect of ozone therapy on autogenous bone graft healing in calvarial defects: a histologic and histometric study in rats. *J Periodontal Res.*; 48 (6): 722-6, 2013.

196. Alphan AL., Toker H., Ozer H. Ozone Therapy Enhances Osseous Healing in Rats With Diabetes With Calvarial Defects: A Morphometric and Immunohistochemical Study. *J Periodontol.*; 87 (8): 982-9, 2016.

197. Kan B., Sencimen M., Bayar GR., Korkusuz P., Coşkun AT., Korkmaz A., Bahador E., Zerener T. Histomorphometric and microtomographic evaluation of the effects of hyperbaric oxygen and systemic ozone, used alone and in combination, on calvarial defect healing in rats. *J Oral Maxillofac Surg.*; 73 (6): 1231.e1-10, 2015.

198. Karapetian VE., Neugebauer J., Clausnitzer CE., Zoller JE., Comparison of different periimplantitis treatment methods. In: Posterpresentation 19th Annual Meeting Academy of Osseointegration March. p. 18-20, 2004.