

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DÜŞÜK ENERJİ DÜZEYLİ LAZERİN (DEDL) OTOJEN GREFTLERLE  
ONARILAN KEMİK DEFEKTLERİNİN İYİLEŞMESİ ÜZERİNDEKİ  
ETKİLERİNİN HİSTOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ SONUÇLARI**

Dt. Azime Sibel EL

Cerrahi (Diş) Programı

DOKTORA TEZİ

ANKARA

2010



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DÜŞÜK ENERJİ DÜZEYLİ LAZERİN (DEDL) OTOJEN GREFTLERLE  
ONARILAN KEMİK DEFECTLERİNİN İYİLEŞMESİ ÜZERİNDEKİ  
ETKİLERİNİN HİSTOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ SONUÇLARI**

Dt. Azime Sibel EL

Cerrahi (Diş) Programı

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mustafa Yiğit SAYSEL

ANKARA

2010

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne:

Bu çalışma jürimiz tarafından Cerrahi (Diş) Programında Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Bahadır GİRAY  
Hacettepe Üniversitesi



Danışman: Doç. Dr. Mustafa Y. SAYSEL  
Hacettepe Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Ferda TAŞAR  
Hacettepe Üniversitesi



Üye: Doç. Dr. Sinan YÜRÜKER  
Hacettepe Üniversitesi



Üye: Doç. Dr. Erkan ERKMEN  
Gazi Üniversitesi



ONAY:

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim – Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Hakan S. ORER

Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince kendi deneyimlerini ve bilgilerini benimle paylaşan, sonsuz anlayışı ve sabrı ile bana her konuda destek olan, bu çalışma süresince karşılaştığım her soruna çözüm getiren ve yol gösterici katkılarını esirgemeyen, tez danışman hocam Sayın Doç. Dr. Mustafa Yiğit Saysel'e

Öğrenciliğim ve doktora eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak meslek hayatıma yeni ufuklar açan, lazer konusunda sahip olduğu bilgi birikimi ile tez çalışmamın planlanmasında ve gerçekleştirilmesinde büyük desteği olan saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Ferda Taşar'a

Çalışma bulgularımın histopatolojik değerlendirmesinde yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Sayın Doç. Dr. Sinan Yürüker'e

Doktora eğitimim süresince değerli tecrübelerini benimle paylaşarak meslek eğitimime önemli katkılarda bulunan ana bilim dalımızın tüm öğretim üyelerine,

Bu tez çalışmasının deney aşamalarında sabırla bana yardım eden değerli arkadaşlarım Sayın Dt. Serkan Kiriş'e, Dt. Emre Tosun'a ve Dt. Çiğdem Karaca'ya,

Tez çalışmalarım süresince sonsuz sevgi, anlayış ve sabırla bana destek olan sevgili annem Sayın Şale Ökten'e,

Hekimlik tutkusunu ve mesleki onur bilincini kazanmamı sağlayan sevgili babam Sayın Mustafa Ökten'e,

Tüm eğitimim boyunca en zor ve anlarımda anlayışını, sevgisini ve desteğini hiç esirgemeyen sevgili ağabeyim Sayın Sarper Ökten'e ve eşi Sayın Hande Ökten'e,

Yol gösterici katkıları ile tez çalışmamın eksiklerini gidermemde yardımlarını esirgemeyen, her zaman sevgi ve sabırla bana destek olan, sevgili eşim Sayın Hakan El'e içtenlikle teşekkür ederim.

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir.

( H.Ü.B.A.B. 010.T06.102.002) .

## ÖZET

**El, A.S. Düşük enerji düzeyli lazerin (DEDL) otojen greftlerle onarılan kemik defektlerinin iyileşmesi üzerindeki etkilerinin histolojik olarak incelenmesi sonuçları. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi (Diş) Programı Doktora Tezi, Ankara, 2010.** Kemik defektleri, kemik dokuya ait patolojilerin, travmaların ve cerrahi işlemlerin sıklıkla karşılaşılan sekelleridir. Kemik defektlerinin onarımına olan gereksinim yıllar boyunca medikal alanların bilimsel ilgi odağı olmuştur. Otojen greftler, mekanik stabilite ve immün yanıt oluşturmamaları gibi avantajları nedeniyle kemik defektlerinin onarılmasında sıklıkla tercih edilmektedir. Yanısıra otojen greftler, osteojenik hücreleri ve osteoindüktif ajanları barındırmaları nedeniyle kemik defektlerinin iyileşmesini hızlandırmaktadırlar. Ancak yara iyileşmesi lokal ve sistemik birçok yanıtla bağlı olarak gelişen kompleks bir süreçtir ve genellikle kemik iyileşmesi yumuşak doku iyileşmesine oranla daha yavaş ilerlemektedir. Bu durum, tedavi sırasında oluşabilecek sorunları da beraberinde getirmektedir. Son zamanlarda, düşük enerji düzeyli lazer tedavisinin (DEDL) yumuşak ve sert dokulardaki yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla kullanımı artmıştır. Bu çalışmanın amacı GaAlAs diyot lazer ile uygulanan DEDL tedavisinin, otojen greftlerle onarılan kemik defektlerinin iyileşmesi üzerindeki etkilerinin incelenmesidir. Bu amaçla toplam 18 adet Yeni Zelanda tavşanının sağ ve sol tibiasında çapı 4mm, derinliği 1mm olan kemik defektleri oluşturuldu (n=36). 18 tavşan rastgele seçilerek iki gruba ayrıldı. Her gruptaki 9 deneğe ait 18 adet defekt kendi aralarında 3 gruba ayrıldı; 0.25W lazer uygulanan grup (n=6), 0.5W lazer uygulanan grup (n=6), ve kontrol grubu (n=6). İlk gruptaki 9 tavşan postoperatif 14. günde, diğer 9 tavşan ise 28. günde sakrifiye edildi. Örnekler histolojik inceleme için hazırlandı ve kemik iyileşmesi bilgisayar destekli morfolometrik analiz yöntemi ile değerlendirildi. Elde edilen sonuçlara göre DEDL tedavisi tavşan tibial defektlerindeki kemik iyileşmesinin erken ve geç evrelerinde yeni kemik oluşumunu arttırmaktadır ve bu etki doza bağımlıdır. DEDL tedavisi aynı zamanda iyileşmenin geç evrelerindeki greft rezopsiyonunu da azaltmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Düşük enerji düzeyli lazer (DEDL), kemik iyileşmesi, otojen greft.  
**Destekleyen Kurumlar:** H.Ü.B.A.B.Tez Destekleme (010.T06.102.002)

## ABSTRACT

**El, A.S. Histological evaluation of the effects of low level laser therapy (LLLT) on the healing of the bone defects treated with autogenous bone grafts. Hacettepe University, Institute of Health Sciences, Surgery (Dental) Program Ph.D. Thesis Study, Ankara, 2010.** Bone defects are frequent sequels of pathologies, trauma or some surgical procedures. The need for repairing bone defects has been the focus of scientific interest of several health fields. Autogenous bone grafts have currently been the material of choice in reconstructive surgeries because of advantages such as mechanical stability, and lack of immunogenicity. Also autogenous grafts are sources of osteogenic cells and osteoinductive substances. However, wound healing is a complex process that involves both local and systemic responses and usually, bone healing is slower than that observed in soft tissue. This slow regeneration of bone can pose therapeutic problems. Recently, low-level laser therapy (LLLT) has been increasingly used to treat soft and hard tissue injuries by promoting wound healing. The aim of this study is to evaluate the effects of LLLT on the repair of bone defects treated with autogenous bone grafts. An animal trial of 4 weeks' duration was conducted. Standardized round osseous defects of 4 mm diameter were made in each tibial bone of 18 New Zealand rabbits (n=36 defects). Animals were randomly divided into two groups. In each group 18 defects of 9 rabbits were divided into three groups; irradiated with 0.25 W GaAlAs diode laser (n=6), irradiated with 0.5 W GaAlAs diode laser (n=6), and nonirradiated control (n=6). 9 rabbits from the first group were sacrificed on postoperative day 14, and the remainder on day 28. Tissue samples from each tibia were prepared for histological evaluation and computerized morphometry was used for the assessment of bone healing. The results demonstrated that low level laser therapy increased the amount of newly formed bone during early and late stages of the healing process in rabbit tibial defects and this effect was dose dependent. Low level laser therapy also reduced the amount of graft resorption during the late stages of healing.

Key words: low level laser therapy (LLLT), bone healing, autogenous bone graft

Supported by H.Ü.B.A.B, Ph. D. Thesis Grant (010.T06.102.002)

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Lazerin Tanımı	3
2.1.1. Lazerin Tarihi	3
2.2. Temel Lazer Fiziği	5
2.2.1. Işık	5
2.2.2. Stimüle Emisyon	9
2.2.3. Amplifikasyon	10
2.2.4. Radyasyon	11
2.2.5. Terminoloji	12
2.2.6. Lazer İletim Sistemleri	13
2.3. Lazer Doku Etkileşimleri	14
2.3.1. Lazerin Biyolojik Dokulardaki Etki Mekanizması	17
2.4. Lazer Sınıflaması	19
2.5. Diş Hekimliğinde Kullanılan Lazerler	19
2.5.1. Argon Lazerler	19
2.5.2. CO <sub>2</sub> Lazerler	20
2.5.3. Neodyium:YAG (Nd:YAG) Lazerler	20
2.5.4. Erbium Grubu	21



2.5.5. Diyot Lazerler	22
2.6. Lazerin Tıpta Kullanım Alanları	23
2.6.1. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Lazer Kullanımının Avantajları ve Dezavantajları	24
2.7. Lazer Güvenliği	25
2.7.1. Lazer Işığından Kaynaklanan Tehlikeler	25
2.7.2. Lazer Tehlike Sınıflaması	25
2.7.3. Lazer Odası	26
2.7.4. Elektriksel Tehlikeler	26
2.7.5. Kimyasal Tehlikeler	27
2.8. Düşük Enerji Düzeyli Lazer (DEDL) Tedavisi	27
2.8.1. DEDL Tedavisinin Tarihçesi	28
2.8.2. DEDL Tedavisinde Kullanılan Başlıca Lazer Sistemleri	28
2.8.3. Terminoloji ve Dozaj	29
2.8.4. DEDL Işığının Etki Mekanizmaları	30
2.8.5. DEDL Tedavisinin Klinik Uygulamaları	32
2.8.6. Kontrendikasyonlar ve Güvenlik Önlemleri	34
2.9. Kemik Dokusu	34
2.9.1. Kemik Dokusunun Kimyasal Yapısı	34
2.9.2. Kemik Hücreleri	35
2.9.3. Kemik Morfolojisi	37
2.9.4. Kemik Oluşumu ve Gelişimi	39
2.9.5. Şekillenme (Modelling)	40
2.9.6. Yeniden Şekillenme (Remodelling)	41
2.9.7. Kemik Metabolizmasını Düzenleyen Faktörler	41
2.9.8. Kemik Greftleri	42
2.9.9. Greft İyileşmesi	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM	49
3.1. Gereçler	49
3.1.1. Deney Hayvanları ve Cerrahi Gereçler	49

3.1.2. Lazer Cihazı	50
3.2. Yöntem	52
3.2.1. Deney Gruplarının Oluşturulması	52
3.2.2. Cerrahi Teknik	53
3.2.3. Lazer Uygulaması	55
3.2.4. Örneklerin Alınması	56
3.2.5. Histopatolojik İnceleme	57
3.2.6. Bilgisayar Destekli Morfometrik Analiz Yöntemi	57
3.2.7. İstatistiksel Değerlendirme	60
4. BULGULAR	61
4.1. Genel Bulgular	61
4.2. Histopatolojik İnceleme Bulguları	61
4.3. Yeni Oluşan Kemik Hacmi Ölçüm Bulguları	75
4.4. Otojen Greft Hacmi Ölçüm Bulguları	79
5. TARTIŞMA	82
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	91
KAYNAKLAR	93

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

DEDL	Düşük enerji düzeyli lazer
Nd:YAG	Neodymium yttrium alüminyum garnet
Er:YAG	Erbium yttrium aluminium garnet
Er,Cr:YSGG	Erbium,cromium;yttrium,scandium,gallium,garnet
GaAs	Gallium arsenide
GaAlAs	Gallium aluminium arsenide
He-Ne	Helium Neon
BMP	Bone morphogenic protein
PGE2	ProstoglandinE2
$\mu$	Mikron
W	Watt
$\mu\text{m}^3$	Mikronmetreküp
SD	Standart Deviasyon
nm	nanometre
j	Joule

## ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Monokromatik, koherent ve doğrusal lazer ışığı.	6
2.2. Dalga boyu, dalga gücü ve frekans.	7
2.3. Basit bir lazer cihazı modeli.	8
2.4. Atomun aktifleşmesi ile gerçekleşen spontan ve stimüle emisyon.	10
2.5. Elektromanyetik spektrumda lazer dalga boylarının yerleşimi .	12
2.6. Safir uç ile kontakt moda kullanılan lazer cihazı.	13
2.7. Lazer ışınının doku ile etkileşimi.	15
3.1. Yeni Zelanda Tavşanı.	49
3.2. Fotona XD2 lazer cihazı ve R24-B el aleti.	51
3.3. Cerrahi öncesi hazırlık.	54
3.4. Trepine frez ile defekt oluşturulması.	54
3.5. Oluşturulan kemik defekti.	54
3.6. Otojen greftin adaptasyonu.	54
3.7. İntraoperatif lazer uygulaması.	55
3.8. Surgicel® uygulanımı.	55
3.9. Greft sahasına lazer uygulanımı.	56
3.10. Örneklerin kemik testere ile elde edilmesi.	56
3.11. Cavalieri programında kesit aralıklarının belirlenmesi.	58
3.12. Cavalieri probunun çekilen resim üzerine yerleştirilmesi.	59
3.13. Yeni oluşan kemik dokunun işaretlenmesi.	60
3.14. Bilgisayarın hesapladığı kemik hacminin kaydedilmesi.	60
4.1. $\times 50$ . 0.25 W lazer uygulanan grupta periferden merkeze doğru oluşan kemik trabekülaları, ikinci hafta olmasına rağmen merkezdeki otojen kemik grefti ile birleşmeye başlamıştır. Kemik grefti çevresinde oluşmaya başlayan trabekülalarda bu erken birleşmeyi hızlandırmıştır.	62
4.2. $\times 200$ . Kemik trabekülaları içinde havers kanalları oluşmaya başlamıştır. Kemik trabekülaları ototjen kemik grefti ile birleşmeye	

başlamıştır.	62
4.3. × 200. Kemik trabekülaları arasında artan kollojen fibriller ve kan damarları görülmektedir. Osteoblastik aktivite artmıştır.	63
4.4. × 50. Kemik trabekülaları birleşerek kompakt kemiğe dönüşmeye başlamışlar ve otojen kemik grefti ile birleşmişler. Kemik trabekülalarının bu dönemde kompakt kemiğe dönüşmek üzere değişimini gösteren ilkel havers kanalları çok sıklıkla izlenmektedir. Greftin periferinden başlayan spongiyöz kemikleşme büyük ölçüde merkezdeki greft materyaline ulaşmıştır.	64
4.5. × 100. Oldukça iyi gelişmiş kan damarları ve osteoblastik aktivite bu evrede oldukça belirgindir.	64
4.6. × 100. Kemik trabekülalarının birleşmesiyle oluşan kemik daha çok kompakt kemiğe benzer bir yapı kazanmıştır. Havers kanalları etrafında oldukça gelişmiş kan damarları içeren kollajen fibriller görülmektedir.	65
4.7. × 200. Spongiyöz kemiğin merkezdeki otojen greftle birleşmesi, artan kollajen lifler ve kan damarları izlenmektedir.	65
4.8. ×50. Spongiyöz kemikleşme ile oluşan kemik trabekülaları birleşmiş ve içlerinde havers kanalları gelişmeye başlamış. Otojen kemik grefti ile birleşmenin başladığı gözlenmektedir.	66
4.9. ×100. Birleşmeye başlayan trabekülalar arasında gelişkin kollajen fibril, osteoblastik aktivite ve vaskülarizasyon izlenmekte.	67
4.10. ×200. Spongiyöz kemik trabekülaları yer yer otojen kemik grefti ile birleşmiştir.	67
4.11. ×200. Kemik trabekülaları içinde havers kanalları, trabekülalar arasında da kan damarları ve gelişkin kollojen fibriller oluşmaya başlamıştır.	68
4.12. ×50. Kemik trabekülaları artan biçimde birleşmeye başlamışlar ve merkezdeki otojen greftle kaynaşmışlardır.	69
4.13. ×50 Merkezdeki kemik grefti yeniden kemikleşmeye başlamış. Otojen greftin periferinden başlayarak merkeze doğru yoğun kollojen	

Fibriller ve kan damarlarının greft içine girdiği gözlenmiştir.	69
4.14. ×100. Trabekülalarının birleşerek havers kanallarını oluşturmaya başladığı gözlenmektedir. Trabekülalar arasındaki vaskülarizasyonda, kollajen matriksde ve osteoblastik aktivitede artış izlenmekte.	70
4.15. x 200. Kemik trabekülleri arasında artmış vaskülarizasyon.	70
4.16. ×50. Spongiyöz kemik trabekülaları izlenmektedir. 2. haftada trabekülalar henüz birleşmemiştir. Otojen kemik grefti intaktır. Merkezdeki otojen kemik grefti ile iyileşmeye bağlı gelişen spongiyöz kemik tam olarak birbirleriyle birleşmemiştir.	71
4.17. ×100. Kemik trabekülaları arasında kollajen fibriller ve vaskülarizasyon izlenmekte. Trabekülalar ile otojen kemik grefti arasında henüz birleşme izlenmemektedir. Oluşan öncü spongiyöz kemikte trabekülaların çevresindeki osteoblastik aktivite dikkat çekmektedir.	72
4.18. ×200. İyileşmeye bağlı gelişen kemik trabekülaları izlenmekte. Kemik trabekülalarının etrafındaki osteoblastik aktivite ve trabeküllerin arasındaki kollajen matriks içinde bulunan az da olsa gelişmiş olan kan damarları izlenmektedir.	72
4.19. ×50. Spongiyöz kemikleşmeye bağlı gelişen trabekülalar yer yer birleşmeye başlamıştır. Merkezdeki otojen greftle kemik trabekülaları bu haftada hala tam olarak birleşmemiştir. Otojen kemik greftinde rezorpsiyon ve yeniden kemikleşme bu haftada başlamıştır.	73
4.20. ×100. Gelişen kemik trabekülaları birleşmiş ve içlerinde havers kanalları oluşmaya başlamıştır.	74
4.21. x100. Otojen greft içersinde otojen greftin periferinden başlayıp merkeze doğru ilerleyen kan damarları çevresinde yeni kemikleşme odaklarının olduğu saptanmıştır.	74
4.22. x200. Periferden gelişen kemikleşmenin halen merkezdeki otojen grefte ulaşamamış olduğu gözlenmektedir.	75
4.23. Ortalama Yeni Oluşan Kemik Hacmi.	76
4.24. Ortalama Otojen Greft Hacmi.	80

## TABLOLAR

	Sayfa
3.1. Fotona XD2 lazer cihazının özellikleri.	51
3.2. Deneklerin Cerrahi Gruplara Dağılımı.	53
4.1. Tanımlayıcı İstatistik Tablosu (Yeni Oluşan Kemik Hacmi)	76
4.2. Tukey Testi ile gruplararası karşılaştırma (Yeni oluşan kemik hacmi)	78
4.3. Tanımlayıcı İstatistik Tablosu (Otojen Kemik Grefti Hacmi)	79
4.4. Tukey Testi kullanılarak gruplararası karşılaştırma (Otojen Greft hacmi)	81

## 1. GİRİŞ

Alveoler kemiğin defektleri, oral rehabilitasyon sürecini zorlaştıran başlıca etkenler arasında yer almaktadır. Günümüzde alveoler defektlerin onarımında otojen greftleme, allojen greftleme, heterojen greftleme ve büyüme faktörlerinin uygulanması gibi birçok farklı teknik kullanılmaktadır. Otojen greftleme biyouyumluluğu, osteointegrasyon göstermesi ve osteojenik potansiyel oluşturması gibi avantajları nedeniyle sıklıkla tercih edilen ve çoğu araştırmacı tarafından kemik defektlerinin onarımında “**altın standart**” olarak kabul edilen bir tedavi yöntemidir (1) . Ancak kemik iyileşmesinin uzun sürede gerçekleşmesi ve büyük defektlerin onarımı sonrasında osteogenesis tamamlanamadan greftlerin rezorbe olması gibi zorlukların bulunması otojen greft iyileşmesinin stimülasyonu yönünde yapılacak çalışmaları anlamlı kılmaktadır (1,2) . Literatürde bu amaçla yapılan çalışmalarda kimyasal stimülasyonunun (kemik morfojenik protein uygulananı, biyomateryallerin kullanımı vb) ve fiziksel stimülasyonun (ultrason, elektrik uyarımı, vb) kemik iyileşmesi üzerindeki etkileri araştırılmıştır (3-5) .

Son zamanlarda birçok araştırmacı düşük enerji düzeyli lazer (DEDL) uygulamasının yara iyileşmesi üzerinde biyostimülatif etkisi olduğunu öne sürmektedir (6,7) . DEDL tedavisi; düşük enerji çıkışı ile yapılan, lazer uygulanan bölgeki ısının normal vücut ısısının üzerine çıkmadığı tedavi olarak tanımlanmaktadır. DEDL tedavisinin yumuşak doku iyileşmesi üzerindeki olumlu etkilerini rapor eden birçok çalışma olmasına rağmen, kemik iyileşmesi üzerindeki etkisi henüz kesin olarak kanıtlanamamıştır (8,9) . Literatürdeki araştırmalarda uygulanan DEDL tedavilerinde kullanılan lazer tiplerinin, lazer güç düzeylerinin ve uygulama şekillerinin belirgin bir protokole oturtulamamış olması bu konuda daha çok çalışma yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızın amacı, DEDL tedavisinin otojen greftlerle onarılan kemik defektlerinin iyileşmesi üzerindeki etkilerinin araştırılmasıdır. Deney tavşanları üzerinde oluşturduğumuz otojen greft iyileşmesi modeli ile defekt bölgesi ile otojen greft arasındaki iyileşme histolojik olarak incelenmiştir. Ayrıca defekt sınırları ile otojen



greftler arasında yeni oluşan kemik hacimlerinin ve farklı iyileşme evrelerindeki otojen greft hacimlerinin ölçümü bilgisayar destekli morfometrik analiz yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonucunda elde edilen bulgular ışığında otojen greft iyileşmesi sürecindeki bazı zorlukların aşılmasına ışık tutacak bilgilerin literatüre kazandırılması hedeflenmiştir.

Çalışmamızda farklı güç düzeylerindeki lazer uygulamalarının greft iyileşmesi üzerindeki etkilerinin de karşılaştırılması planlanmıştır. Bu karşılaştırmalar sonucunda otojen greft iyileşmesi stimülasyonu amacıyla yapılacak uygulamalar için lazer dalga boyuna spesifik optimum güç düzeyleri ile ilgili bulgulara ulaşılması beklenmektedir. Bununla birlikte çalışmamıza ait deney protokolünün ve kemik iyileşmesinin değerlendirilmesi için kullanılan analiz yöntemlerinin daha sonra yapılacak araştırmalara referans olabileceği düşünölmüştür.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Lazerin Tanımı

“Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation” kelimelerinin ilk harflerinden oluşturulan LASER terimi, dilimize LAZER olarak girmiştir ve “radyasyonun uyarılmış emisyonu ile ışığın güçlendirilmesi” anlamına gelmektedir. Lazer ışığı, atom veya molekülde bulunan fazla enerjinin depolanması ve sonradan uyarılması ile elde edilen özel bir ışıktır.

#### 2.1.1 Lazerin Tarihi

İnsanoğlu eski çağlardan bu yana ışığın tedavi edici etkisinden yararlanmaktadır. Güneş ışığının tedavi edici bir etkiye dönüştürülmesi düşüncesi ve uygulaması eski Yunan’da heliyoterapi (vücudun güneş ışığına maruz bırakılarak tedavi edilmesi) olarak karşımıza çıkmaktadır (10) . Kızılderililer bitkilerden elde edilen ‘PSOROLENS’i cilde losyon halinde sürüp, güneş ışığına tutarak vitiligoyu tedavi etmeye çalışmışlar, Mısırlılar ise aynı bitkiyi bir cilt hastalığı olan Leukoderma’nın iyileştirilmesinde kullanmışlardır. Çinliler, raşitizmin, cilt kanserinin ve hatta psikozların tedavisinde güneş ışığını kullanmışlardır.

Güneş ışığının raşitizmin tedavisi üzerindeki olumlu etkisi 1700’lerin sonlarında kesinleşmiştir. Böylelikle, çeşitli patojenlerin ışıkla tedavisi anlamına gelen “fototerapi” terimi gündeme gelmiştir. 1903 yılında Niels Finsen isimli Danimarkalı bilim adamı lupus vulgaris tedavisinde ultraviyole ışınları kullanarak karbon ark fototerapisi olarak bilinen tekniği geliştirmiştir (11) .

Günümüz modern lazer fiziğinin temeli, 1917’de Albert Einstein’ın yayımladığı “Zur Quantum Theorie Der Strahlung-Kuantum” teorisinde yer alan, maddenin uyarılarak radyasyon yayılımı yapabileceği kavramına dayanmaktadır (12) . 1958’de Schalow ve

Townes, bu teoriyi temel alarak tüm lazerlerin temel kuralı olan MASER'i 'Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation'ı rapor etmişlerdir (13) . 1960'da Theodore Harold Mainman, kromiyum oksit ile kaplı aliminyum oksitten yapılmış sentetik bir ruby bar kullanarak, çalışan ilk lazer cihazını üretmiştir (14) .

Ruby lazer tıpta ilk kez 1960'lı yılların başında dermatolog Goldman tarafından bir dövmenin silinmesinde kullanılmıştır (15) . 1963 yılında ise oftalmolojistlerin retina cerrahisinde kullanmaya başlaması ile tıpta çeşitli dallarda uygulama alanları bulmuştur (16,17) .

Vital insan dişine ilk lazer uygulaması yine Goldman tarafından rapor edilmiştir. Goldman, ruby lazeri dişhekimi olan kardeşinin dişindeki renklemeği gidermek amacı ile uygulamış ve işlem esnasında hastanın ağrı duymadığını ancak mine üzerinde yüzeysel harabiyet oluştuğunu rapor etmiştir (18) .

1964 yılında Bridges, Argon lazeri geliştirmiştir (19) . Argon lazer ışık kontrolünün daha kolay olması ve hemoglobin tarafından yüksek oranda absorbe olması nedeniyle retinal cerrahide tercih edilmiştir. Oral ve maksillofasiyal cerrahide rapor edilen ilk lazer uygulaması ise yine argon lazer kullanılarak nazooantral pencere oluşturulmasıdır. (20) .

1961 yılında Johnson, neodimium iyon-yüklü yttrium-aluminium-garnet (YAG) bar kullanarak, neodimium:yttrium-aluminium-garnet (Nd:YAG) lazerin öncüsü olarak kabul edilen lazer cihazını geliştirmiştir (21) . Nd:YAG lazerin vital oral dokular üzerindeki etkilerine yönelik deneysel hayvan çalışması ilk kez Yamamoto tarafından rapor edilmiştir (22) . Bu çalışma ve izleyen bazı çalışmalar Nd:YAG lazerin diş hekimliğinde sert dokularda kullanımının tartışmalı olduğunu göstermiştir (11) .

Oral ve maksillofasiyal cerrahi pratiğinde en sık kullanılan lazerlerden biri olan karbondioksit (CO<sub>2</sub>) lazer 1964 yılında Patel tarafından geliştirilmiştir (23) . Bu lazer çoğu biyolojik doku tarafından tamamen absorbe olması ve lazer ışığının daralabilen odaklanması sayesinde belirli hacimde dokunun termal etkiler ve buharlaşma ile ortadan

kaldırılabilmesine olanak sağlaması nedeniyle cerrahi pratiğinde önem kazanmıştır. Pecaro ve Garehime CO<sub>2</sub> lazeri maksillofasiyal cerrahide çeşitli olguların tedavisinde uygulayarak yararlarını rapor etmişlerdir (24) .

1975'te Zharikov tarafından erbiyum, yttrium, alüminyum, garnet (ER:YAG) lazer geliştirilmiştir. 1979 yılında Horch, ilk kez kemik kesisinde frez yerine lazeri kullanmıştır 1980'lerin sonlarına kadar yüksek güçlü fototermal lazerler yumuşak dokuyu kesme ve koagüle etmede kullanılmış, sert dokuda kullanılmaları lazer teknolojisinin gelişmesiyle başlamıştır (25-27) . Sert doku cerrahilerinde en sık kullanılan lazerler Er:YAG lazerlerdir. Bu lazerler osseöz doku afiniteleri nedeniyle kemik kaldırma işleminde kolaylıkla kullanılabilir (28) .

Lazerler günümüzde de bilim adamlarının ilgi odağı olmaya devam etmektedir. Lazerlerin biyolojik dokular üzerindeki etkilerinin anlaşılması ve lazer ışığını dokulara iletmek üzere yeni teknolojiler geliştirilmesi yönünde yapılan araştırmalar sayesinde diş hekimliği, oftalmoloji, dermatoloji, üroloji gibi birçok medikal alanda başarılı tedaviler yapılmaktadır.

## **2.2 Temel Lazer Fiziği**

Lazer mekanizmasını açıklayabilmek için bu terimi oluşturan ışık, stimüle emisyon, amplifikasyon ve radyasyon kavramlarından söz etmek yerinde olacaktır.

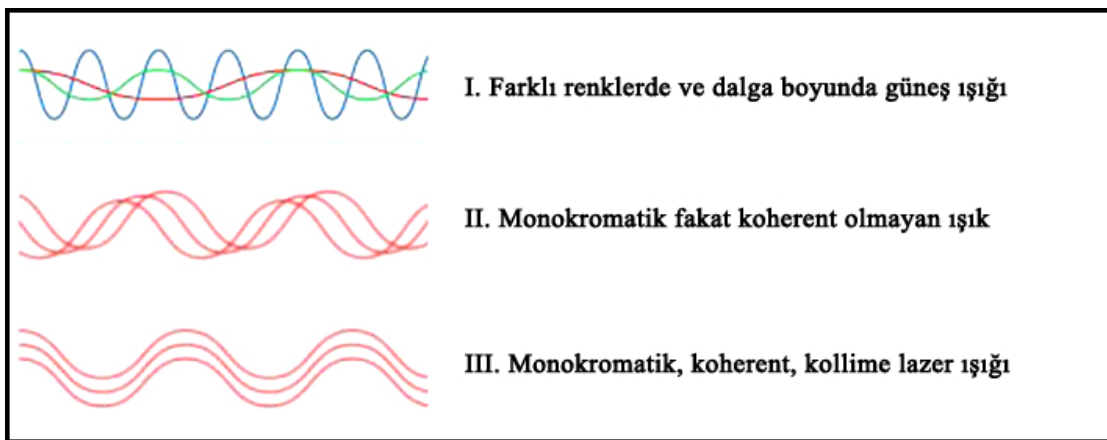
### **2.2.1 Işık**

Modern fiziğe göre ışık, parçacık veya dalga özellikleri gösterebilen bir elektromanyetik enerji formudur. Bu enerjinin temel yapı taşı "**foton**"dur. Lazer ışığı ile görünür sıradan ışık birbirlerinden kesin çizgilerle ayrılırlar. Aslında normal ışık birçok renkteki görünür ışığın birleşmesinden oluşmuştur. Sıradan ışık bir prizmadan geçirilecek olursa onu oluşturan görünür spektrumdaki ışıklar birbirinden ayrılır. Bu ışıklar; lacivert, mavi, yeşil, sarı, turuncu ve kırmızıdır. Bu ayrımı doğada basit bir yağmur damlası bile yapmakta ve gökkuşağını oluşturmaktadır. Lazer ışığı ise tek renk

ve dalga boyuna sahiptir yani **monokromatiktir** (Şekil 2.1). Bu monokromatik yapıdaki lazer ışığı görünür veya görünmez olabilir (29) . Tek renklilik seçici görsel absorbsiyona ve sonuç olarak da seçici doku ısınmasına sebep olur. Lazer ışığının üç ayrı karakteristik özelliği daha vardır.

**Kollimasyon (Doğrusallık);** lazerin çok az sapma gösteren hemen hemen paralel ışık kaynağı oluşturma özelliğini ifade etmektedir. Kollimasyon özelliği nedeniyle yoğunlaşan lazer ışığını mercek aracılığıyla daha da yoğunlaştırmak mümkündür. Bu durumda ışığın etkisi ve gücü artar fakat buna olanak sağlayan merceklerin kısa mesafeli odak uzaklığı nedeniyle kullanılan materyaldeki etki derinliği azalır.

**Koherent (Uyumluluk);** ışığın dalga şeklinin daima aynı olmasını belirtir (Şekil 2.1). Yani lazer ışığı yayılırken dalga şeklini, yüksekliğini ve derinliğini hiç bozmaz tüm fotonlar aynı fazdadır. Bu özellik büyük uzunluklardaki lazer ışınının uyumluluğunun ayarlanmasını ve çok iyi bir şekilde odaklanmasını sağlar (11) .

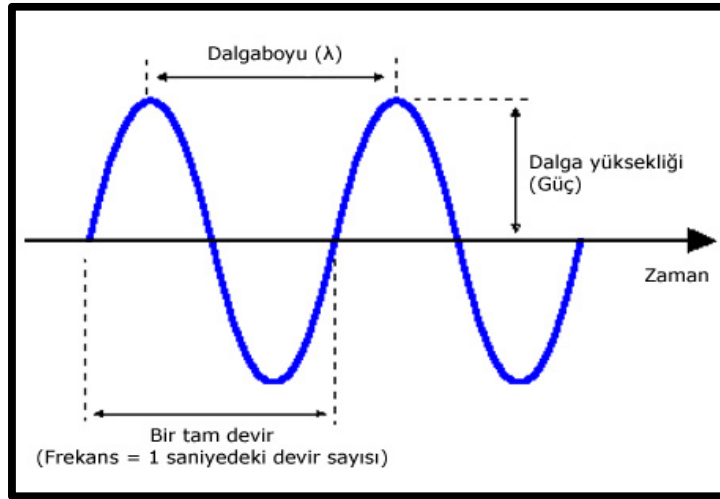


**Şekil 2.1:** Monokromatik, koherent ve doğrusal lazer ışığı (11) .

**Parlaklık;** lazer ışığını sıradan ışıktan ayıran özelliklerden biridir. Parlaklık özelliği lazer ışığının uzayda hareket ettiği süre içerisinde paralel kalmasından kaynaklanır. Böylece konsantrasyonunu ve karakteristik parlaklığını korur. Yüksek parlaklık lazerin küçük noktalara odaklanmasından kaynaklanır. Bu odaklanma cerrahın ihtiyacına göre değişebilir. Lazerin bu özelliği oftalmolojide kullanılmaktadır (21) .

Lazer enerjisinin birimi olan foton dalgaları üç temel özelliğe sahiptir (Şekil 2.2):

- Işığın hızı olarak tanımlanan **velocity**. Tüm fotonlar aynı hızda seyrederekler.
- En üst noktadan tabana doğru dalga salınımının toplam yüksekliği, dalganın yoğunluğunu tanımlar ve **amplitüd** (dalga yüksekliği) adını alır. Amplitüd dalga boyundaki etkinliği belirler. Amplitüd ne kadar yüksek olursa lazer ışığının etkinliği de o kadar yüksek olur.
- Dalga üzerindeki iki benzer nokta arasındaki uzaklık **dalga boyunu** ifade eder. Dalga boyu dokular ile reaksiyonun nasıl olduğunun ve lazer ışığının cerrahi alanda nasıl iletildiğinin önemini gösteren fiziksel ölçüdür. Diş hekimliğinde kullanılan lazerlerin dalga boylarını ölçmek için **mikron** veya **nanometre** gibi birimler kullanılır. Dalga salınımlarının sayısının saniye başına ölçümü olan **frekans**, dalga boyu ile bağlantılı olan dalga özelliğidir. Frekans dalga boyunun oransal tersidir. Daha küçük dalga boyu daha büyük frekansıdır. Dalga tepciklerinin bir saniyede geçtiği özel frekans sayısına **hertz** adı verilir (30) .

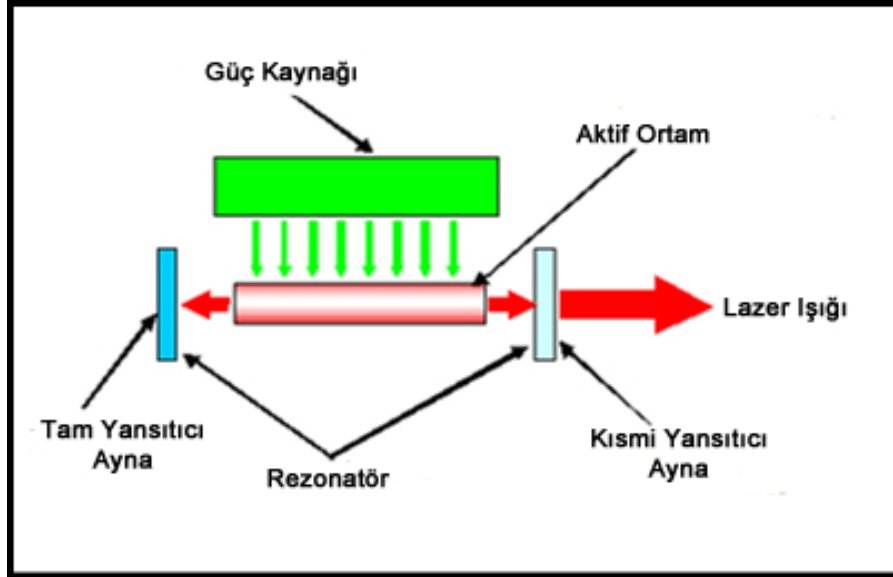


Şekil 2.2: Dalga boyu, dalga gücü ve frekans (31) .

Stimüle emisyonundan bahsetmeden önce lazer cihazını oluşturan temel birimleri tanımlamak, ışığın nasıl oluştuğunu anlamamıza yardımcı olacaktır (Şekil 2.3).

Lazer cihazı elektrik enerjisini ışık enerjine çevirir ve altı temel birimden oluşur: **Aktif ortam**; Lazer ışığı, lazer cihazının merkezinde yer alan optik kavite içerisinde oluşturulmaktadır. Optik kavite içerisinde **aktif ortam** olarak adlandırılan kimyasal elementler, moleküller veya bileşiklerden oluşan bir kor bulunur. Lazer ismini bu aktif ortamdan alır. Bu ortam katı, sıvı veya gaz şeklinde farklı fiziksel yapılarda olabilir. CO<sub>2</sub>, argon ve excimer lazerler gaz şeklinde, dye lazerler sıvı şeklinde, aleksandrite, diyod, Er:YAG ve Nd:YAG lazerler ise katı şeklinde ortamlara örnek olarak verilebilir. Optik kavitenin her iki ucunda birbirine paralel yerleştirilmiş iki adet ayna vardır. Bu alanın tamamı pompalama mekanizması ile çevrelenmiştir (31) .

**Pompalama mekanizması**; aktif ortamı enerjiye doyuran kaynaktır. Lazer ortamındaki atomları hareketli faza geçirecek bu dış kaynak bir flaş lambası ya da ark şeklinde elektrik enerjisi olabilmektedir. Yüksek basınçlı gazlar da enerji kaynağı olarak kullanılabilir. Pompalama mekanizması ile elde edilen enerji, lazer ışığı oluşturmak üzere aktif ortam tarafından absorbe edilir. Bu enerjinin çok azı ile lazer ışını elde edilirken, enerjinin büyük çoğunluğu ısı enerjisine dönüşmektedir (31) .



Şekil 2.3: Basit bir lazer cihazı modeli (31) .

**Optik kavite (Rezonatör);** aktif ortamı çevreleyen optik boşluğa verilen isimdir. Bu boşluk birbirine karşıt yönde konumlandırılmış iki adet ayna tarafından sınırlandırılmıştır. Bu aynalar fotonların yansıtılarak çoğaltılmasına ve ışın yayılımına olanak sağlamaktadırlar. Aynalardan biri tam yansıtıcı özelliğe sahipken diğeri kısmi yansıtma görevi üstlenir. Fotonlar optik kavitenin eksenine paralel seyrederken bu aynalar yardımıyla yansıtılırlar. Bu sayede hepsi aynı ekseninde yayılan ışık demetleri elde edilmiş olur (31,32) .

**Dağıtım sistemi;** çoğaltılmış ışık demetlerini el aletine ulaştırır. Dağıtım sistemleri genellikle fiberoptik kablolardan ya da içindeki aynalar yardımıyla ışığın yansıtıldığı bükülebilen hareketli kollardan meydana gelmektedir. Fiberoptik kablolar hafif olmaları, kullanım kolaylığı ve kolay bulunabilir olmaları gibi avantajlara sahipken, bükülmeye karşı dirençsiz olmaları operasyon veya temizlik işlemi sırasında meydana gelebilecek hasarların yüksek maliyet gerektirmesi gibi dezavantajlara da sahiptir. CO<sub>2</sub> veya Er:YAG gibi sistemlerde fiberoptik kablolar ışık yansımalarını iletmede yetersiz kalmakta, yerlerine bükülen kollu sistemler kullanılmaktadır (33) .

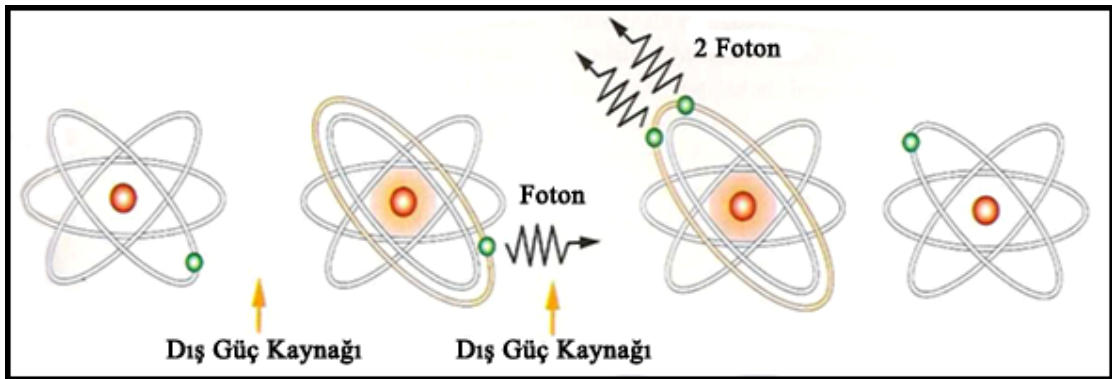
Bu sistemlere ek olarak, oluşan ısıyı hava veya su ile soğutmayı sağlayan **soğutma sistemi** ile güç ve zaman ayarlamalarının yapılmasına olanak sağlayan **kontrol paneli** lazer cihazının temel birimleri arasında yer almaktadır.

### 2.2.2. Stimüle Emisyon

Lazerin temeli atom enerji düzeyleri arasındaki elektron geçişleri ile oluşan ışık fotonlarına dayanır. Atomlar bir çekirdek ve onun etrafındaki yörüngelerde hareket eden elektronlardan meydana gelmektedir. Durağan (resting) haldeyken en düşük enerji düzeyinde bulunan bir elektron, enerji absorbe ettiğinde çekirdekten daha uzaktaki bir yörüngeye doğru yer değiştirir. Yeni konumunda (excited) daha hareketli ve aktif hale geçen enerjisi yüksek elektron sürekli eski yörüngesine atlama ve kararlı hale dönme eğilimi gösterir. İşte bu sırada ortama foton şeklinde bir enerji salınımı olur. Bu duruma **spontan emisyon** adı verilmektedir (21) .



**Stimüle Emisyon** ise daha önceden yörünge değiştirerek hareketli (excited) duruma gelmiş yani durağan halde olmayan bir elektronun, fotonu absorbe ettikten sonra eski yörüngesine dönmesidir. Stimüle emisyonda, spontan emisyonundan farklı olarak 2 adet foton salınımı meydana gelmekte ve her iki foton da absorbe edilen fotonun dalga boyunda ve yönünde hareket etmektedir (21) (Şekil 2.4) .



Şekil 2.4: Atomun aktifleşmesi ile gerçekleşen spontan ve stimüle emisyon (11) .

### 2.2.3. Amplifikasyon

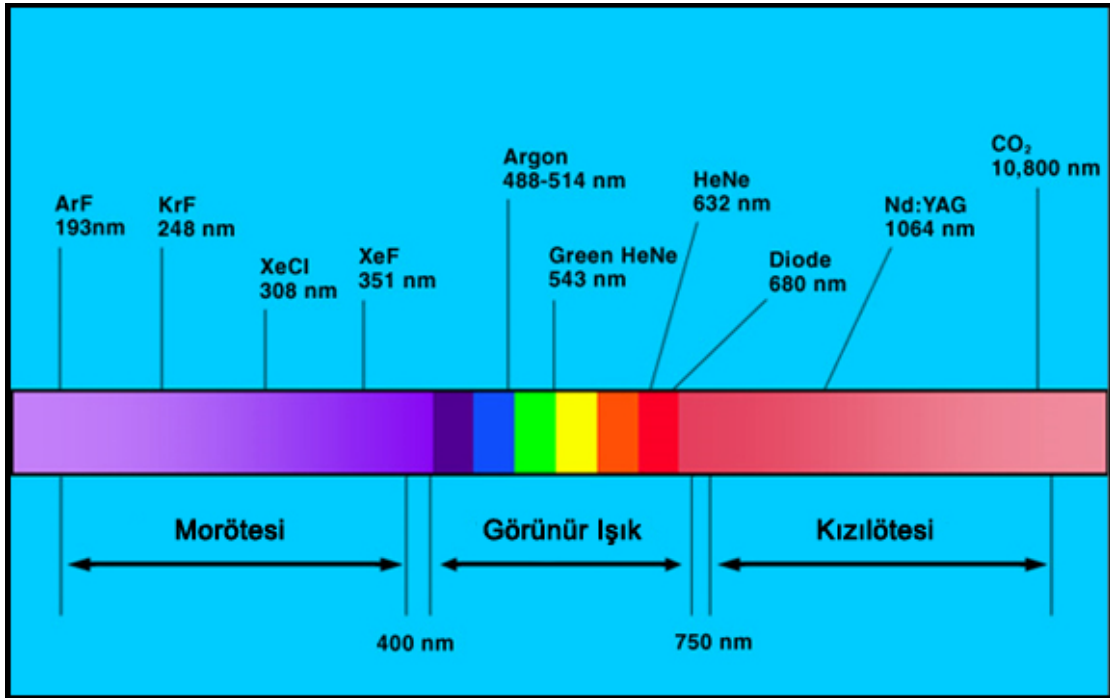
Lazer cihazının, fotonları optik kavitedeki aktif ortamın aksı boyunca yansıtması ile daha fazla stimüle emisyonun elde edilmesi ve fotonların gücünün artırılması **amplifikasyon** olarak tanımlanır. Daha önce belirtildiği gibi optik kavitenin başında ve sonunda birbirine paralel olarak konumlandırılan iki ayna bulunmaktadır. Bu aynalar fotonları geri yansıtır ve sonraki stimüle emisyonların oluşmasına izin verip fotonların gücünün artmasını sağlar. Amplifikasyon sırasında ısı artışı meydana gelmektedir bu nedenle optik kavitenin soğutucu sistemler yardımıyla soğutulması gerekmektedir. Aynaların paralellığı ışığın da paralel olmasını sağlarken bu aynalardan birisinin seçici geçirgenliği yeterli enerji düzeyindeki ışığın optik kaviteden çıkışını gerçekleştirir (21) .

#### 2.2.4. Radyasyon

Atomların çeşitli biçimlerde ortama yaydıkları enerji ve bu enerjinin bir elektrik alan ve bir manyetik alandan oluşan komponentler eşliğindeki yayılımına “**elektromanyetik radyasyon**” adı verilir. Işık demetleri de bu elektromanyetik saçılımın parçasıdır. “**Radyasyon**” adı verilen enerji salınımı değişik dalga boylarındaki ışınımlardır ve bunların tümü “**elektromanyetik spektrum**”u oluştururlar. 300 nm dalga boyu altındaki ışınım “**iyonize radyasyon**” olarak isimlendirilir. X ışınları ve gama ışınları gibi iyonize ışınımlar düşük dalga boyuna, yüksek frekans ve foton enerjisine sahiptirler. Bu yüksek foton enerjisi biyolojik dokulara yüksek penetrasyon gösterir ve hücrel DNA üzerinde mutajenik etkileri bulunmaktadır. 300 nm dalga boyundan yüksek ışınımlar “**non-iyonize radyasyon**” olarak tanımlanır (21) . Yüksek dalga boylu ışıklar daha az foton enerjisine sahiptir ve etkileşimde olduğu biyolojik dokuda uygulama süresine ve şekline bağlı olarak olumlu ya da olumsuz etkilere yol açar. İyonize radyasyon dışında kalan dalga boyları farklı spektrumlarda incelenmektedir;

- **Morötesi** (Ultraviole) spektrum, (140-400 nm)
- **Görünür** (Visible) spektrum, (400-700 nm )
- **Kızılötesi** (Infrared) spektrum, (700 nm ve üzeri)

Tüm dental lazer cihazların dalga boyları 0.5  $\mu\text{m}$  (500 nm) ile 10,6  $\mu\text{m}$  (10.600 nm) arasındadır. Bu nedenle bir kısmı görünür ışıkken geri kalan kısmı kızılötesi noniyonize kısımda yer alır ve termal ışınım yayar (34) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5: Elektromanyetik spektrumda lazer dalga boylarının yerleşimi (21) .

### 2.2.5 Terminoloji

Lazer cihazı üzerinde yazan terimler kullanıcısı tarafından iyi bilinmelidir. Lazerler foton enerjisine sahiptir. Enerji iş yapabilme yeteneğidir ve **joule (J)** veya **milijoule (mJ)** olarak ifade edilir. Güç ise zamanda yapılan iş toplamıdır ve **watt (W)** ile ölçülür. 1 watt 1 saniyede üretilen 1 joullük iştir. Güç dansitesi ( $GD=W/cm^2$ ) santimetrekaredeki güç miktarını; enerji dansitesi ( $ED=J/cm^2$ ) santimetrekaredeki enerji miktarını gösterir.

**Ortalama güç** hedef dokuda belirli bir sürede temel etkiyi gösterebilecek gücü ifade etmektedir. Bazı lazerler atımlı (pulsu) çalışma şekli gösterirler. 1 sn içerisinde belli bir atım sayıları vardır. **“Puls süresi”** bir atımın ne kadar uzun süreceğini gösterir. Atım süresi saniyelerle belirtilir, ancak saniyenin binlerce biri oranında kısa atımlı lazerler de vardır. **Hertz** ise saniyedeki atım sayısını göstermektedir. Atımlı lazerler için

ortalama güç her atımda üretilen enerjinin hertzle çarpımı ile ortaya çıkar. Işığın çapı lazerin iletim sistemi ile ilgilidir (11) .

### 2.2.6 Lazer İletim Sistemleri

Koherent ve kollime lazer ışığı ergonomik ve kayıpsız iletilmek zorundadır. Belli başlı iki ana iletim sisteminden söz etmek mümkündür. Birincisi ucunda ayna ile sonlanan esnek eklemli içi boş tüplerden oluşur. Lazer ışığı tüp boyunca iletilir ve tüpün sonunda bir uygulama başlığından yansıtılır ve hedef dokuya temassız (**non-kontakt mod**) şekilde iletilir. Safir veya metal aksesuar bir uç yerleştirilerek lazer dokuya temas ederek (**kontakt mod**) de kullanılabilir (şekil 2.6).



Şekil 2.6: Safir uç ile kontakt moda kullanılan lazer cihazı.

İkinci iletim sistemi ise cam fiber optik kablodur. Bu sistem daha esnek, daha hafif ve harekete daha kolaylıkla cevap verebilecek bir sistemdir. Çap olarak genellikle daha küçüktür, özellikle bazı yumuşak doku lazerleri 200–600 µm çapında fiber optik kabloya sahiptir. Bu sistem kontakt veya non-kontakt modda kullanılabilir. Daha çok kontakt mod tercih edilmektedir. Kontakt modda cerrahın dokunma hissi varken non-kontakt moda bu his kaybolmaktadır ve bu durum dezavantaj olarak kabul edilmektedir (33,35) .

Her iki iletim sisteminde de ışığı odaklayan lenslerin yanısıra lazerin odaklandığı ve enerji yoğunluğunun en fazla olduğu bir nokta vardır. Bu nokta **fokal spot** olarak adlandırılır. Fokal spotta enerji yoğunluğu maksimumdur ve bu mesafe lazerin iş gördüğü mesafesidir. Fokal spot insizyonel ve eksizyonel işlemlerde

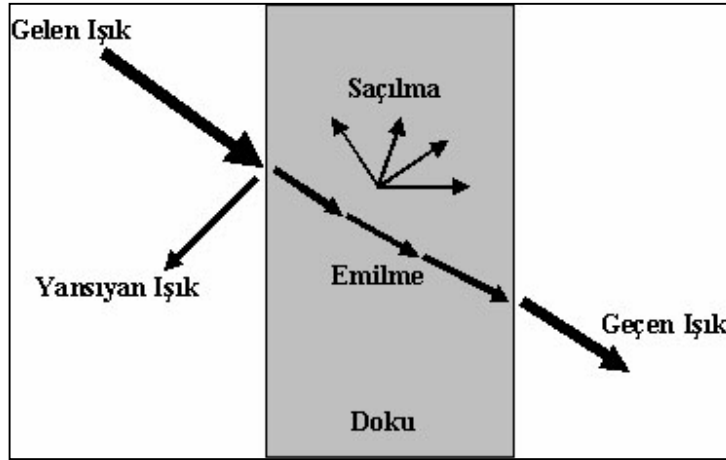
önemlidir. Eklemlili tüplü sistemlerde fokal spot belirli bir mesafede yer alırken, fiber optik kablolu sistemlerde ya ışığın kabloyu tam terk ettiği noktada veya çok yakınındadır. Eğer lazer fokal spot noktasından uzaklaştırılırsa ışın dağılır ve etkisiz hale gelir (28) .

Dental lazer cihazları ışımsal enerjiiyi üç farklı şekilde iletirler;

- **Sürekli atım modu;** kesintisiz ışınımı ifade eder. Lazer uygulaması kullanıcı tarafından kesilmediği sürece aynı düzeyde ışın iletimini kesintisiz olarak süregelir.
- **Aralıklı atım modu;** ışığın ayarlanabilir kesinti süreleriyle iletimidir. Bu iletim şekli sürekli yapılan bir emisyonun bir bariyer ile cihazın içerisinde otomatik kesilmesidir.
- **Serbest atımlı mod:** Bu ışınım şekli çok yüksek pik gücü olan lazerlere özgüdür. Mikrosaniye gibi çok kısa bir süre ışınım oluşturup, ardından uzunca bir süre lazerin kapalı olduğu atım modudur. Bu atım şekli çok yüksek pik gücü olan lazerlere özgüdür (11,30,33) .

### 2.3. Lazer Doku Etkileşimleri

Lazer ışını hedef dokunun optik özelliklerine bağlı olarak dört farklı fiziksel etkileşim sergiler. Işın, doku tarafından emilebilir (**absorbsiyon**), hiç bir etkileşime girmeden direkt olarak dokulardan geçebilir (**transmisyon**), **saçılabilir** ya da **yansıtılabilir** (Şekil 2.7) .



Şekil 2.7: Lazer ışınının doku ile etkileşimi (36) .

**Yansıma**, çevre ile materyal arasındaki ışık kırılma indeksleri ile ilgili olarak değişir. Bu indeksler arasındaki fark ve materyal ışık açısı ne kadar büyük ise yansıma da o kadar büyük olur. Dokuların homojen olmayan yapısı yansımada en önemli faktördür. Yansıyan ışık dar açılı saçılırken paralelliğine devam edebilir ve daha fazla difüze olabilir. Bu yansıyan ışığın gözlere direkt zararlı etkisi vardır. Bu durum lazerin uygulanması sırasında alınması gereken güvenlik önlemlerinin önemini arttırmaktadır (36) .

**Saçılma** ile lazer ışınları doku içerisine yayılarak hedef bölgeden daha geniş bir bölgenin etkilenmesine neden olur ve istenilen miktarda enerji transferi sağlanamaz. Bu nedenle herhangi bir yararlı biyolojik etki görülmez. Saçılan bu ışınlar cerrahi alana komşu dokularda ısı iletimine bağlı olarak gelişen hasarlara neden olur. Ancak değişik doğrultularda saçılan ışınlar bir kompozit rezin preparasyonun polimerizasyonunda yardımcı olabilir.

**Transmisyon** ile lazer yüzeysel dokulardan etkileşime girmeden geçer ve hedef doku aralığında etkisini gösterir. Bu özellik büyük oranda ışığın dalga boyu ile ilişkilidir. Örneğin su; argon, diyot ve Nd:YAG gibi kısa dalga boylu ışınlar için geçirgendir, bunun yanında erbiyum ailesi ve CO<sub>2</sub> için yüzeysel tabakalardaki doku sıvıları yüksek emilim gösterir ve böylece çevre dokulara enerji iletimi minimumda

kalır. Genel olarak, erbiyum ailesi 0,01 mm'lik bir penetrasyon göstererek yüzeysel tabakalarda etkileşim gösterirken 800 nm dalga boyundaki diyot lazerler 10 mm'ye kadar penetrasyon sergiler. Diğer bir örneğe, diyot ve Nd:YAG lazerlerin lens, iris ve korneadan geçerek retina tarafından emilmesidir (36) .

**Absorbsiyon,** ile lazer ışını doku tarafından emilir ve asıl istenen etki oluşur. Doku tarafından absorbe edilen enerji miktarı, pigmentasyon, su içeriği gibi doku özelliklerine, lazer üzerindeki dalga boyuna ve yayılım tipine bağlıdır. Spektrumun mor ötesi bölgesinde absorbsiyon dokunun protein içeriğine bağlı iken, kızılötesi bölgede dokunun su içeriği önemli etkindir. Bundan başka kematoproteinler, pigmentler, aromatik sistem ve nükleik asit gibi diğer makro moleküller de dalga boylarına göre değişik şiddette lazer ışını absorbe ederler. Protein ve diğer birçok organik moleküller mor ötesi spektrumda (200-400 nm) kuvvetli absorbsiyon yaparlar. Hemoglobinin, görülen ışık ultraviyolenin yeşil ve sarı rengine kadar (800 nm) çok kuvvetli absorbsiyon yapar. En önemli epidermal kromofor olan melanin tüm görünen ışığı, UV ışık bölgesine kadar absorbe eder. Buna karşılık kızıl ötesi ışın özellikle su tarafından absorbe edilir.

Dokuların lazer ışını absorbe etme miktarı absorbsiyon katsayısı ( $\alpha$ ) ile ölçülür. Absorbsiyon katsayısı, lazer ışığının materyal içinde katettiği yolda 1mm'de enerjisinin ne kadarının başka bir enerjiye çevrildiğini belirtir. Işının absorbsiyon miktarı arttıkça penetrasyon derinliği azalır. CO<sub>2</sub> ve Er:YAG lazerlerinin ışını büyük oranda su tarafından absorbe edilirler. Dokuların ana komponenti su olduğundan ışık enerjisinin ısı enerjisine transformasyonu çok hızlı bir biçimde ve 0,2 ile 1,0 mm'lik doku derinliğinde olur. Bu hızlı termal cevap, suyu dolayısıyla dokuları buharlaştırır. Nd:YAG lazeri ise yüzey sıcaklığını fazla arttırmadan derin dokulara penetre olabilir Protein ve diğer birçok organik moleküller mor ötesi spektrumda (200-400nm) kuvvetli olarak penetre olur (3-10mm) . Böylece derin tabakadaki hedeflere ulaşmak kolaylaşır. Argon-İyon, Argon-Dye, Nd:YAG ve frekansı arttırılmış Nd:YAG lazerleri hemoglobin, melanin ve diğer organik kısımlara affinite gösterdiğinden iyi bir koagülasyon etkisi gösterirler (37,38) .

Lazerin hedef dokudaki etkisini belirleyen faktörler, kullanılan lazere ve hedef dokuya göre farklılık göstermektedir (38,39) .

**Lazere bağlı faktörler;**

- Lazerin dalga boyu,
- Enerji dansitesi,
- Ekspoz süresi ve
- Lazerin uygulanma modu olarak sınıflandırılmaktadır.

**Hedef dokuya bağlı faktörler ise;**

- Hedef dokuya olan uzaklık,
- Dokunun spesifik absorpsiyonu,
- Hedef dokuda uygulanacak alanın boyutları,
- Hedef dokunun pigmentasyonu,
- Dokunun dansitesi,
- Dokunun su içeriği,
- Dokunun mineralizasyon derinliği ve
- Dokunun kalınlığıdır.

**2.3.1 Lazerin Biyolojik Dokulardaki Etki Mekanizması**

Lazer ışınının biyolojik dokulardaki etkileri 5 şekilde olabilir.

**Fotokimyasal Etki;** lazer ışığının termal etki göstermeden molekül ve atomların fiziksel ve kimyasal özelliklerini değiştirmesidir. Dokuların iyileşme ve tamir gibi biyokimyasal ve moleküler işlemlerinde uyarıcı rol oynar. Enerji yoğunluğu arttığında, fotokimyasal etkiler fototermal etkiye dönüşebilir. Fotokimyasal etkiye verilebilecek en uygun örnek fotosentez olup kromofor olarak görev yapan kısım klorofillerdir. Bitkiler klorofillerin ışık enerjisini absorbe etmesiyle CO<sub>2</sub> ve suyu, besin ve adenzin trifosfata (ATP) çevirirler. Bu kural **fotodinamik terapi** ve **biostimulasyonun** da temelini oluştur (40) .



**Biyostimülasyon;** düşük enerji düzeyli lazerlerin kullanımı ile ağrının azaltılmasını, yara yeri iyileşmesinin uyarılmasını veya diğer biyolojik olayların değiştirilmesini tanımlamaktadır. Akut patolojik olgularda kısa sürede yanıt alınmasına karşın, kronik olgularda iyileşme üzerine olumlu cevap daha uzun sürede ortaya çıkmaktadır.

**Fotodinamik Etkileşim;** genellikle ışığa duyarlı molekülleri sayesinde, oksijenin biyokimyasal olarak reaktif formunun yani serbest oksijenin oluşturulması ile açıklanmaktadır. Serbest oksijen radikali sitotoksiktir ve dokudaki bazı önemli komponentleri okside ederek doku yıkımını başlatır. Lazer ışınının fotodinamik etkileşimi daha çok kanserli hücrelerde kullanılır (40) .

**Fototermal Etki;** lazer enerjisinin ısıya dönüşerek dokuyu tahrip etmesidir. Lazer ışığının termik etkisi denilince dokuda koagülasyon ve buharlaşma anlaşılır. Oluşan ısının derecesi ve uygulama süresine göre değişik termik etkiler oluşur. Lazerin dokudaki termik etkileri hiçbir zaman ayrı ayrı oluşmaz. Örneğin kesme işinde olduğu gibi hepsi değişik oranlarda aynı anda gözlenir. Lazer homojen olan bir dokuya uygulanırsa, gücü azalarak alt tabakalara ulaşır ve kısmen yansiyarak rezorbe edilir. Isının 300° C'den fazla olduğu durumlarda doku buharlaşır ve buharlaşan kısmın altında 150° C'den fazla ısı içeren bir bölge karbonize olur. Bundan sonraki tabakada da doku koagüle olur. Daha alt tabakada ise doku sıcaklığının daha az artması nedeniyle geri dönüşümü olan hafif değişiklik meydana gelir (38) .

**Fotoablasyon;** lazer ışını komşu dokulara hiçbir zarar vermeden hedef dokunun atomik ve moleküler bağlarını kırmasıdır. Isı enerjisi dokunun buharlaşma sıcaklığından fazla ise enerjinin büyük kısmı absorbe edilerek aniden patlama şeklinde buharlaşır. Buna fotoablasyon denir. Dış sert dokularından parçacıklar halinde madde kaldırılarak kavite açma bu etki ile gerçekleştirilmektedir. Fotoablasyonun oluşması için ışının kısa lazer atımları halinde doku içerisine çok az bir derinlikte girmesi gerekir (38) .

**Fotomekanik (Fotoakustik) Etki;** hızlı ve çok yüksek güçte enerjinin doku ekspansiyonu ve şok dalgası yaratarak hedef dokuda mekanik hasar oluşturması esasına dayanır. Boya (Dye) lazerleri bu etkiye sahiptir (38,40) .

#### 2.4. Lazer Sınıflaması

Medikal ve dental uygulamada kullanılan lazerler genel olarak iki tiptir.

**Soft (Atermik) Lazerler:** Bu lazerler hücrel aktiviteyi uyaran dalga boylarında, soğuk (atermik) ve düşük enerji yayan kaynaklardır. Düşük enerji düzeyinde terapötik amaçlı kullanılan bu lazerleri cerrahi lazerlerden ayırt etmek için **soft lazer, cold lazer, düşük enerjili lazer** gibi terimler kullanılmaktadır. Güçleri miliwatt'la ifade edilen **“Düşük Enerji Düzeyli Lazerler”** hücre ve dokuların çalışmasını uyarma ve düzenleme amacıyla kullanılmaktadır. Bu tip lazer ışıklarının güç aralığı 1-500mw (miliwatt)'dır. Düşük enerjili lazer tedavisinde çok düşük ışınlama yoğunluğu kullanılmaktadır, ısı artışı çoğunlukla 1°C civarı olduğundan termal etkisi bulunmamaktadır. (41,42) .

**Hard (Termik) Lazerler:** Genellikle cerrahi amaçla kullanılan yüksek enerjili lazerlerdir. Bu lazerler dokuları kesmek ve kanı pıhtılaştırmak gibi işlemlerde kullanılır. Bu lazer ışıklarının güç aralığı 30- 100W'dır. Tıp ve diş hekimliğinde en çok kullanılan hard lazerler; CO<sub>2</sub>, Nd: YAG ve Argon lazerlerdir (43) .

#### 2.5. Diş Hekimliğinde Kullanılan Lazerler

##### 2.5.1 Argon Lazerler

Aktif ortamı argon gazından oluşan bu lazerler, görünür spektrumda ışın oluşturan tek cerrahi lazer grubudur. Diş hekimliğinde argon lazer iki farklı dalga boyunda kullanılmaktadır. Dalga boyu 488 nm olan lazer mavi, 514 nm olan lazer mavi-yeşil renktedir. Işın demetinin iletimi fiberoptik sistemlerle sağlanır. Rezin polimerizasyonu ve diş beyazlatma işleminde kullanılabildiği gibi, dişetin estetik şekillendirilmesinde, oral ülserlerin tedavisinde, frenektomi işleminde, gingivektomide

kullanılmaktadırlar. Argon lazerlerinin en büyük özelliği, hemoglobin tarafından absorbe edilebilen bir dalga boyuna sahip olmalıdır ki, bu da mükemmel bir hemostaz sağlamaktadır.

Oral ve maksillofasiyal cerrahide argon lazerler, geniş vasküler komponentli labial ve oral lezyonların tedavisine kullanılmaktadırlar. Argon lazerler eritrositteki hemoglobin, melanositteki melanin ve diğer koyu pigmentler gibi pigment bulunduran dokular tarafından absorbe edilirler. Argon lazerler suda az absorbe olur ve üst epidermal tabakaların hasar görmesini engellerler. Derin dokularda etki göstermezler (29) .

### **2.5.2. CO<sub>2</sub> Lazerler**

CO<sub>2</sub> lazerler aktif ortamda CO<sub>2</sub> gazı içeren lazerlerdir. Dalga boyu 10.600 nm'dir. Elektromanyetik spektrumun kızılötesi görünmez noniyonize kısmının sonunda yer alırlar. Tüp benzeri iletim sistemi ile sürekli veya atımlı şekilde iletilirler. Erbium ailesinden sonra su tarafından en iyi emilen lazerlerdir. Yumuşak dokuları kolaylıkla keser ve koagüle ederler. Sığ doku penetrasyonları vardır, bu özelliği mukozal lezyonların tedavisinde önemlidir. Ayrıca dens fibroz lezyonların buharlaştırılmasında da kullanılabilir. Optik kablo sistemi ile iletimi söz konusu değildir. Temassız uygulama şekli nedeniyle dokunma hissinin alınmaması cerrah için bir dezavantajdır. Basit öne arkaya hareketlerle kolaylıkla kullanılabilir ve çok hızlı doku etkileşimi sergilemektedirler.

CO<sub>2</sub> lazerler hidroksilapatit için diğer tüm dental lazerlerden, örneğin erbium grubuna oranla 1000 kat daha fazla etkileşim gösterirler. Bu nedenle sert diş dokularının, çevrelerindeki yumuşak doku uygulamaları sırasında metal bir bariyer ile korunması gerekir (44,45) .

### **2.5.3. Neodymium:YAG (Nd:YAG) Lazerler**

Bu lazerler yttrium ve aliminyumla karışan az miktarda neodiyumu içeren aktif ortamdan oluşmaktadır. Dalga boyu 1064 nm'dir ve kızılötesi spektrumun yakınında yer

alırlar. Bu dalga boyu dokuya 60mm kadar penetre olur. Gözle görülmez. Kırmızı helyumneon indikatör bu tip lazerler ile birlikte uygulanabilir. Bu lazer sistemleri dişetin estetik şekillendirilmesi, oral ülserlerin tedavisi, frenektomi ve gingivektomi işlemlerinde kullanılmaktadır. Nd:YAG lazerler minimal yüzey dokusu absorpsiyonu ve maksimal penetrasyon sağlamaktadırlar. Enerjinin yüzey dokuda minimal absorbe olması yumuşak dokuya yayılmasına neden olur. Yayılımın fazla olmasından dolayı penetrasyon derinliğini belirlemek zordur. Siyah renkte yüksek oranda absorbe olurlar. Bu nedenle bu lazerler yumuşak dokuda koagülasyonla hemostaz sağlamaktadırlar. Bu lazerle diş yüzeyinde kavite açmak imkansızdır. Sert dokularda fazla termal etki gösterir ve proteinlerin denatürasyonu sonucu karbonizasyona neden olurlar. Nd:YAG lazerler dentin hassasiyetinin tedavisi amacı ile de kullanılmışlardır. Nd.YAG lazerler eksizyon ve koagülasyon için eşsiz araçlardır. Bu özellikleri sayesinde vasküler lezyonların tedavisinde ve TME hastalıklarında artroskopik cerrahi dahil olmak üzere birçok maksillofasiyal cerrahi yaklaşımda kullanılmaktadırlar. Nd:YAG lazerlerin bazı dezavantajları da vardır. Dental cerrahi girişimleri sırasında kullanılan lazer sistemleri arasında en derine penetre olabilen lazerlerdir. Bunun anlamı da lazerin dokuların altına da penetre olmasıdır. Bu durumda Nd: YAG lazer özellikle alttaki kemik dokuda ve pulpada yan etkiler oluşturabilmektedir (27,46) .

#### **2.5.4 Erbium Grubu**

Erbium, chromium:YSGG lazer (2780 nm) aktif ortam olarak içine erbium ve chromium (Cr) yerleştirilen yttrium scandium gallium garnet kristalinden oluşur. Erbium:YAG lazerse (2940 nm) içine erbium yerleştirilen katı yttrium alüminum garnet kristalinden oluşur. Her iki lazer de spektrumun kızılötesi, görünmeyen noniyonize kısmına yerleşir. Er:YAG lazer hareketli eklemler ya da geniş fiber optik sistemle iletilirken, Er:Cr:YSGG lazer yalnızca fibro optik kablo sistemiyle iletilir. Her iki lazer sistemi de serbest atımlı sistemle ışımaya yapar. Her iki sistemin de uç kısmında bir uygulama parçası ve onun ucunda da 0.5 µm çapında lazerin odaklandığı cam uç bulunur. Dental uygulamalar için ek su veya hava soğutma sistemleri mevcuttur. Her iki lazer de dental dokular ve hidroksilapatit için en yüksek emilim oranına sahiptir. Apatit

kristali içerisindeki hidroksil radikalleri ve dental kristalin yapısını çevreleyen su içinde lazer enerji olarak ikiye katlanır. Mineral yapı içindeki suyun ani buharlaşması ve hacimsel genişmesi ile kristalin yapıda minik patlamalara neden olur. Kavite ve diş preparasyonları çok kolaylıkla yapılır. Bu uygulamalar süresince çevre sağlıklı dokularda da herhangi bir hasar oluşturulmaz. Çürük dokusu su içeriğinin artmış olması lazerin o dokularla daha çok etkileşmesine sebep olur. Endodontik tedavi kapsamında pulpal dokuların ve dentinin lazerle kolaylıkla kaldırılması söz konusudur. Ancak henüz üç adet aşılması gereken zorluk mevcuttur; ilki çevre dokularda ısı artışını engelleyecek hava-su spreyi gereksinimi, ikincisi son derece esnek uç yapısı gerekliliği, üçüncüsü ve en zoru ise lazerin uçtan kesim yapmasıdır. Ancak bilindiği gibi kanal preparasyonu için yandan kesim gereklidir. Sert doku işlemleri kemiğin içeriği dolayısıyla oldukça kolaydır. Ancak cerrahi alana erişim zorluğu, çevre dokuları koruma amaçlı hava-su spreyi gerekliliği ve bu işlemin amfizeme neden olma olasılığı bulunmaktadır (29,47) .

### **2.5.5 Diyet Lazerler**

Diyet lazerler bazı minerallerin kombinasyonundan oluşan yarı iletken katı aktif ortamı olan lazerlerdir. Bu mineraller, alüminyum veya indiyum, gallium ve arseniktir. Aktif ortamı alüminyum olanlarda dalga boyu 800 nm'den başlarken, indiyum olanlarda 980 nm'ye kadar ulaşmaktadır. Bu dalga boylarıyla elektromanyetik spektrumun görünür noniyonize kızılötesi yakınlarında yer alırlar. Fiber optik sistemle iletilmektedirler. Hem sürekli, hem de atımlı şekilde iletilmekte ve kontakt uygulamayla cerrahi yapılırken, nonkontakt uygulama ile de koagülasyon gerçekleştirilebilmektedir. Tüm diyet lazerler pigmente dokularca iyi emilirler ve dokuya daha çok penetre olurlar. Ancak hemostaz yetenekleri argon lazerde olduğu kadar güçlü değildir. Diş sert dokularınca zayıf emilimleri nedeniyle çevre yumuşak dokulardaki cerrahi işlemlerin diş zarar verilmeden yapılmasına olanak sağlarlar. Argon lazerlerde olduğu gibi sürekli ışınım modunda hedef dokuda ani ısı yükselmesine neden olurlar, bu nedenle soğutucu bir sisteme gerek duyulur. Diyet lazer mükemmel yumuşak doku cerrahisi sunar. Diğer bir önemli avantajı ise cihazın küçük ve portatif boyutlarda olmasıdır (29,48) .

**Gallium-Aluminium-Arsenide Lazerler (GaAlAs)** 1990'lı yıllarda, yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu tip lazerlerin penetrasyon derinliği 2-3 cm'dir. Çoğunlukla deri ve müköz membranda kullanılırlar. Zor iyileşen yaralar, romatoid artrit (özellikle küçük eklemlerdeki tutulumlar), ağrı, temporomandibuler eklem rahatsızlıkları ve çeşitli ağız içi patolojilerin tedavisinde kullanılmaktadırlar (49) .

## **2.6. Lazerin Tıpta Kullanım Alanları**

Günümüzde lazer tıbbın birçok alanında kullanılmaktadır. Kalp damar cerrahisinde, dermatolojide, plastik ve rekonstrüktif cerrahide, gastroenterolojide, genel ve onkolojik cerrahide, jinekolojide, nöroşirurjide, oftalmolojide, ortopedik cerrahide, kulak burun boğaz hastalıklarında, pediatriye, akciğer hastalıklarında, toraks cerrahisinde, ürolojide yaygın olarak kullanılmakla beraber diş hekimliğinin birçok dalında da kullanılmaya başlanmıştır. Endodontide kanal preperasyonlarında ve dezenfeksiyonunda, protetik diş tedavisinde; mine ve dentin aşındırılmasında, konservatif tedavide; kavite preparasyonlarında başarılı sonuçlar vermiştir (30) .

Oral ve maksillofasial cerrahide protez öncesi yumuşak doku cerrahisinde, dil lezyonlarının ve hiperplastik dokuların tedavisinde, lökoplaki ve liken planus gibi lezyonların tedavisinde, yumuşak doku tümörlerinin eksizyonunda, frenektomilerde, sialolitiazis eksizyonlarında, hemanjiomda, arterio-venöz malformasyonlar gibi vasküler eksizyonlarda, kanama problemi olan hastaların cerrahisinde ve mukosel eksizyonlarında kullanılmaktadır. Lazerin teknolojik olarak gelişimiyle, kullanım alanları daha da artmıştır. Dental implant uygulamalarında, peri-implantitis tedavisinde, temporomandibular eklem rahatsızlıklarının tedavisinde, yara iyileşmesini hızlandırmada, posttravmatik skar oluşumunun engellenmesinde, otojen kemik grefti elde etmede ve osteotomilerde güvenle kullanılmaya başlanmıştır (27,49) .

### **2.6.1. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Lazer Kullanımının Avantajları ve Dezavantajları**

#### **Avantajları:**

- Cerrahi alanda hemostaz sağlayarak cerrahın görüş alanını rahatlatması,
- Dokuda minimal düzeyde travma oluşturması,
- Postoperatif ödemin az olması,
- Primer kapatmaya dolayısıyla suture az gereksinim duyulması,
- Postoperatif ağrının az olması,
- Bakterisidal etkisinden dolayı postoperatif infeksiyon riskinin azalması (27) .

#### **Dezavantajları:**

- Sert doku cerrahilerinde konvansiyonel yöntemlere göre çalışma süresinin daha uzun olması,
- Lazer cihazının kullanıldığı alanın evrensel lazer güvenlik kurallarına uygun olması gerekliliği,
- Lazer cihazını kullanacak hekimin sertifikasyon programı çerçevesinde belirli bir eğitiminin olması gerekliliği,
- Lazer cihazının pahalı olması (50) .

## 2.7. Lazer Güvenliği

### 2.7.1 Lazer Işınından Kaynaklanan Tehlikeler

Lazer tehlikesi denilince, akla ilk olarak güçlü bir lazerin kesici özelliği gelir. Oysa gerçekte bu çok ender rastlanan bir durumdur. Lazerlerin yarattığı en önemli risk gözler içindir. Tıpta kullanılan lazerlerin çoğu insan gözünün göremeyeceği dalga boylarındadır. Lazerin görünmez oluşu ve dalga boyuyla bağlantılı olarak değişik yüzeylerden yansıyabilmesi tehlikesini daha da arttırmaktadır. Özellikle CO<sub>2</sub> lazer düz fakat mat bazı yüzeylerden, görünen ışığın aynadan yansıdığı gibi yansımaktadır. Vücudun herhangi bir yerinin lazere maruz kalması bir yanma hissi uyandıracığından, sağlık alanı dışında kullanılan çok yüksek güçteki lazerler hariç, lazerin ciltle temas etmesi ufak yanıklar hariç genelde çok önemli bir tehlike oluşturmaz. Buna karşılık göz gibi hassas bir organ için lazer ışığı son derece önemli bir tehlike unsurudur (32) .

### 2.7.2 Lazer Tehlike Sınıflaması

**Sınıf 1:** Düşük güçlü, normal operasyon koşullarında herhangi bir tehlike oluşturmeyen lazerlerdir. Bu kategoride genelde çok düşük güçteki diyot lazerler bulunur.

**Sınıf 2:** Güçleri 1 mW' ın altında olan ve ışığı gözle görülen lazerlerdir. Doğrudan içlerine bakılmadıkça bu lazerler tehlike oluşturmazlar. Gözün kırpma refleksinin bu lazerlere karşı yeterli bir savunma mekanizması olduğu varsayılır.

**Sınıf 3:** Ciltle temas ettiklerinde tehlike oluşturmeyen, yangın tehlikesi yaratacak kadar güçlü olmayan, ancak doğrudan ya da yansıyan ışıklarına bakılmasında önlem gerektiren lazerlerdir.

Bu lazerler 2 alt sınıfa ayrılır:

**Sınıf 3a:** Lazer ışığı büyüteç, mikroskop gibi optik sistemlerle korumasız gözle bakılmaması gereken lazerler.

**Sınıf 3b:** Lazer ışığına gözlüksüz bakılmamasını gerektiren lazerler.



**Sınıf 4:** Yangın tehlikesi oluşturan, cilt ve gözler için tehlike oluşturan lazerler. Bu lazerlerin yansıyan veya genişleyerek saçılan ışıkları dahi gözler için tehlikedir. Güvenlik önlemlerinin alınması gereklidir. Tedavi lazerlerinin çoğu bu kategoriye girmektedir. Hiçbir lazerin içine doğrudan bakmamak gerekir. Hedef almada kullanılan kırmızı helium- neon lazer dışında tedavi lazerlerinin tümüne yandan dahi bakmak tehlikelidir. Tıbbi lazer kullanımında zorunlu tedbir lazer emniyet gözlüğüdür. Lazer kullanılmakta olan odada hasta ve doktor dahil herkesin gözlerinin korunması zorunludur. Lazer emniyet gözlüğü ve ya mikroskop/endoskop koruyucu filtresi seçimi yapılırken ilk olarak camın kullanılmakta olan lazerin dalga boyunu filtre edici özelliklerde olup olmadığı incelenir. Yanısıra gözlüğün veya filtrenin lazerin gücüne göre yeterli en düşük optik yoğunluğa sahip olması tercih edilmektedir. Camın optik yoğunluğunun gereğinden fazla olması, yoğun filtrenin diğer dalga boylarını da bir miktar etkilemesine ve görüntüyü bozmasına yol açar. Gözlükle bile olsa bir lazerin doğrudan içine bakmak son derece tehlikelidir. Gözle görülmeyen lazer ışınları için uygun koruma gözlükleri ve filtreleri genellikle renksizdir ve lazer uygulandıktan sonra da tüm operasyon boyunca kullanılmaları mümkündür (51) .

### **2.7.3 Lazer Odası**

Tedavi lazerlerinin kullanıldığı odanın kapısı kapalı tutulmalı ve üzerine uyarıcı levha asılmalıdır. İdeal uygulama tüm yüksek güçlü lazerlerin elektronik kumanda sisteminin odanın kapısı ile entegre çalışması ve kapı açıldığı anda lazeri kesmesi yönündedir. Lazerin kullanıldığı odada ayna veya başka yansıtıcı yüzey bulunmamalıdır. Odaya girmeye yetkili olan hastane personeli kendileri ve hasta açısından temel lazer güvenliği konusunda bilgilendirilmelidir (32) .

### **2.7.4 Elektriksel Tehlikeler**

Lazerlerin çoğunun çalışabilmesi için yüksek voltaj gerekir. Diyot lazerler gibi bu yüksek voltajı gerektirmeyen lazer cihazlarında bile şehir elektriği bulunur. Bu nedenle hiçbir lazer cihazı gerekli eğitimi almamış bir kişi tarafından açılmamalıdır. Cerrahi lazerlerin hemen hemen hepsinde su soğutması bulunmaktadır. Bu nedenle

periyodik bakımlar sırasında cihazın içindeki su bağlantıları kontrol edilmelidir. Kullanım sırasında su sızıntısı fark edildiği takdirde cihaz derhal durdurularak fişten çekilmeli ve teknik servise haber verilmelidir (51) .

### **2.7.5 Kimyasal Tehlikeler**

CO<sub>2</sub> lazerler (bazı modeller) gibi harici gaz ihtiyacı olan lazerlerde gaz sızıntısı kontrol edilmeli ve kullanılmakta olan tehlikeli gazların depolanması, bağlanması ve atılması ile ilgili tüm güvenlik önlemleri alınmalıdır. Normalde zararsız olan gazların bile yüksek basınçlı tüplerde bulduklarında, bir sızıntı sonucu odadaki havanın yerini alarak nefessizlikten ölüme neden olabilecekleri unutulmamalıdır (11,32,52) .

Lazer Kullanımında güvenli bir çalışma ortamı sağlamak için;

- Lazer cihazını kullanan hekimin ve yardımcı personelin lazer konusunda gerekli eğitimi almış olması,
- Operasyon alanında yangın riski oluşturmayacak materyallerin kullanılması,
- Yanıcı özelliğe sahip olmayan anestetik ajanların kullanımı,
- Lazer uygulaması sırasında alkolle nemlendirilmiş spanç kullanımından kaçınılması,
- Cerrahi alana komşu dokuların korunması,
- En yakın yangın söndürme aletinin yerinin ve uygulamasının bilinmesi,
- Lazer cihazının bulunduğu odanın havalandırma ve filtre sistemlerinin uygun ve kontrol edilebilir olması gerekmektedir.

### **2.8. Düşük Enerji Düzeyli Lazer Tedavisi (DEDL)**

Düşük enerji düzeyli lazer (DEDL) tedavisi (low level laser therapy, LLLT), literatürde terapötik lazer tedavisi, lazer biyostimülasyonu veya düşük doz lazer tedavisi gibi farklı isimlerle yer almaktadır. Bu tedavi şeklinin en önemli avantajı noninvaziv olması ve yara iyileşmesini hızlandırmasıdır. DEDL tedavisi 30 yılı aşkın süredir

medikal ve dental alanlarda yapılan çalışmalara konu olmuştur, ancak bu tedavi ile ilgili birçok soru halen araştırmacıların ilgisini çekmeye devam etmektedir (32) .

### **2.8.1 DEDL Tedavisinin Tarihçesi**

Modern fototerapinin babası olarak bilinen N. R. Finsen, ultraviyole ışını lupus vulgaris tedavisinde kullanan ilk bilim adamı olarak 1903 yılında Nobel ödülünü almıştır. Bu tedavi non-koherent ışığın düşük enerji düzeyli etkisinin vitamin D<sub>3</sub> sentezini uyarması esasına dayanmaktaydı (53) . DEDL tedavisi ile ilgili raporlar ilk olarak 1960'lı yılların sonuna doğru yayınlanmıştır. Bu in-vitro çalışmalarda DEDL' in yenilenmekte olan dokunun hücre kültürü örneklerindeki kan dolaşımını arttırıcı etkisi belirlenmiştir (49,54) . Bu çalışmaları izleyerek yapılan çok sayıda laboratuvar ve hayvan çalışmaları sonucunda, en önemli bulgu olarak DEDL tedavisi uygulanan hayvanlardaki yaraların, kontrol gruplarına oranla daha hızlı iyileştiği ortaya konmuştur. Mester, 875 hastada konvansiyonel yöntemlerle iyileşmeyen yaralara DEDL uygulamış ve başarı oranını %85 olarak açıklamıştır (55) . İlk çalışmalar sonunda Arndt-Schultz Kanunları denen bir dozaj formülü ortaya konmuştur. 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 (52,55) . Açık yaralar için optimum dozun 1 ile 2 j/cm<sup>2</sup> olduğu görülmüştür. 1973 yılında da Plog, HeNe lazerin akupunkturda iğneye alternatif olarak kullanılmasıyla ilgili çalışmalarını rapor etmiştir. Daha sonraki yıllarda çalışmalar Doğu Avrupa, Sovyetler Birliği ve Çin'de yoğunlaşmıştır (53) .

1980'li yıllarda DEDL'nin klinik uygulamaları artmış ve DEDL tedavisi Avrupa, Asya, Güney Amerika ve Avusturya'da popüler hale gelmiştir (53) .

### **2.8.2 DEDL Tedavisinde Kullanılan Başlıca Lazer Sistemleri**

DEDL tedavisinde farklı dalga boylarında ve farklı güçlerde birçok lazer kullanılmaktadır. Genellikle tedavi edici güç aralığı 1 ile 500 mW aralığındadır, fakat cerrahi lazerler de enerji düzeyi düşürülerek aynı etkiyi yaratırlar (56,57) . Ruby lazer

1960'ların ortalarında biyostimülasyon etkisi üzerine çalışılan ilk lazerdir. Ruby lazeri 632,8 nm dalga boyunda 1 ile 5 mW gücünde HeNe lazer izlemiştir. 1970'lerin ortalarında da Doğu Avrupa ve Çin'de HeNe lazer kullanılmaya başlamıştır (58) . 1980'lerin başlarında geliştirilen GaAs (gallium-arsenide; 904 nm) lazerle DEDL cihazları ucuzlamış ve daha çok kullanım yeri bulmuştur. 1980'lerin sonlarına doğru da atım şekli ayarlanabilen modelleri piyasaya sunulmuştur. GaAlAs (gallium-aluminum-arsenide; 780–890 nm) lazerler 1980'lerin sonlarına doğru geliştirilmiştir. Başlangıçta 10 ile 30 mW çıkış gücüyle üretilen bu lazerler 1990'ların sonlarına doğru 500 mW çıkış gücüne kadar yükseltilmiştir. GaAlAs diyot lazerler, hemoglobin ve suda emilimlerinin az olması nedeniyle yüksek doku penetrasyonuna sahip lazerlerdir. Cilde ve oral mukozaya uygulanan GaAlAs lazerin dokulara penetre olarak oral mukoza ve kemiğin altında 4-8 mm derinliğe ulaşabildiği düşünülmektedir. Bu özellikleri nedeniyle GaAlAs lazerler trigeminal sinir paretezilerinin tedavisinde de kullanılmaktadır (59-61) .

### 2.8.3. Terminoloji ve Dozaj

DEDL'in dokudaki biyolojik etkileri “lazer fotobiyostimulasyonu”, “fotobiyostimulasyon”, “biyostimulasyon” terimleri ile tanımlanır.

DEDL etkisi, farklı dalga boyları ve farklı güç çıkışları ile elde edilebilir. Lazer terapisinde geniş bir terapötik pencere bulunmaktadır. Tedavide önemli olan bu geniş terapötik penceredeki optimum dozu uygulamaktır. Verilen enerji toplamını hesaplamak için güç ile zamanı çarpmak gereklidir. (örneğin;  $100 \text{ mW} \times 10 \text{ sn} = 1000 \text{ mJ} = 1 \text{ j}$ ), doz ise enerjinin uygulama alanın  $\text{cm}^2$  cinsinden ölçümüne bölünmesi ile bulunur. (örneğin alanın ölçümü  $1 \text{ cm}^2$  ise doz  $1/1 = 1 \text{ j/cm}^2$  olur. Eğer alan  $0.25 \text{ cm}^2$  ise, doz  $1/0.25 = 4 \text{ j/cm}^2$  olur) .

Lazer ışınları dokuya girdikten sonra yansıtılır, emilir, iletilir ve dağılır. Lazer probu ve hedef doku arasındaki dokunun kalınlığı ve dokunun türü göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin lazer ışığı mukoza ve yağ dokusundan kas dokusuna oranla daha kolay geçer. Hemoglobin ve diğer pigmentler lazer ışığını kuvvetli emerler ve bu nedenle dozun yükseltilmesi gerekir. Penetrasyon oranı dokuya basınç yapılarak, lazerin

dokuya yaklaştırılması ve lokal iskemi yaratılarak arttırılabilir. Ayrıca cildin rengi de düşünölmelidir, çünkü melanin ışığı yüksek emilim düzeyine sahiptir. Kontakt mod biri dışında tüm uygulamalar için önerilir. Açık bir yaranın tedavisinde lazerle yara arasındaki mesafenin 2 ile 4 mm olması gerekir. Ağız içerisinde temaslı şekilde kullanıldığı zaman doku ve prob arasına sıvı veya jel sürölerek enerji kaybı önlenabilir. Dokulara göre önerilen bazı dozlar; gingival dokular için 2-3 j/cm<sup>2</sup> haftada iki veya üç kez, kas dokusu için 4-6 j/cm<sup>2</sup> haftada iki veya üç kez, TME ve kemik iyileşmesi için haftada bir veya iki kez 6-10 j/cm<sup>2</sup> ve diş için doğruca mine üzerine veya apeks bölgesi üzerine 2-4 j/cm<sup>2</sup> dir (49,53) .

#### **2.8.4. DEDL Işığının Etki Mekanizmaları**

Düşük enerji düzeyli lazerin kompleks etki mekanizması temelde belirli dalga boylarındaki görünür ve kızılötesi ışınların hücresel fotoreseptörler tarafından absorbe edilerek mitokondriye iletilmesi esasına dayanmaktadır.

DEDL'in yara iyileşmesi üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmalarda öne sürölen etki mekanizmaları ise aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır;

- **Ağrı Toleransında Artış:** Hücre membran potansiyelindeki değişikliklere bağlı olarak ağrı toleransının arttığı öne sürölmektedir. Buna ek olara ağrı toleransının artmasında DEDL'in bazı nörokimyasal ajanların (serotonin, asetilkolin, histamin, prostoglandin) sentezi, salınımı ve mekanizması üzerine etkilerinin, endorfin sentezini arttırmasının yanısıra C sinir liflerinin aktivitesini ve bradikinin seviyesini azaltmasının önemli rol oynadığı düşünölmektedir (62,63) .
- **İnflamasyon fazının kısılması:** Yapılan kontrollü in-vitro çalışmalarda, düşük enerjili lazerin hücre kültürlerinde oluşturulan inflamasyonu, prostoglandin (PGE2) düzeyini düşürerek ve siklooksijenaz-2'yi inhibe ederek azalttığını bildirilmiştir (64-66) .
- **Kan dolaşımında artış:** Hasarlı bölgeye gelen kan akımını ve hasarlı dokuda yeni kılcal damar oluşumunu arttırır (67) . 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 (68) .

- **Yeni vasküler kollaterallerde artış:** Bu artışla birlikte damar duvarından geçiş yapan materyallerin aktivasyonu sağlanır (49) .
- **Venöz ve lenfatik drenajda artış:** Ödemli dokuya lazer ışığı uygulandığında bu bölgedeki lenf damarları genişlemekte ve sayıca çoğalmaktadır. Lenf damarları atıkları ve zehirli maddeleri vücuttan daha hızlı uzaklaştırılır. Sonuç olarak, ödeme bağlı doku gerginliği daha hızlı kaybolur (49) .
- **Dokuda Enerji Artışı:** Lazerin yoğun ve monokromatik ışığı, hücrelerde fotokimyasal reaksiyonlara yol açmaktadır. Fotonlar (enerji), hücre fotoreseptörleri (sitokrom C oksidaz) ve hücre zarı tarafından emilir ve hücreler arasında birkaç milimetre penetre olur. Oluşan elektromanyetik enerji mitokondride ATP'ye çevrilir (69) . ATP hücrenin kimyasal yapısında gerekli olan kimyasal enerjiyi sağlayan bir maddedir. Dokularda artması doğrudan hücrenin iyi beslenmesini ve atıklardan kurtulup enerji dolu olmasını 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. Bunlara ek olarak lazer ışığının mikroflora üzerindeki **bakterisidal etkisi** de yara iyileşmesinin hızlanmasına yardımcı olmaktadır.

Proteinlerin fotosensitiviteleri bilinmektedir. DEDL'in etkilediği 300'e yakın fotokimyasal reaktif protein olduğu bilinmektedir. İnsanda en yaygın bilinen fotokimyasal reseptörlü hücreler, göz içerisindeki rod ve kon pigmentleridir. Yine insanda beyinde bulunan ensefalopsin ve pineal bezlerdeki pinopsin, ışığın insan metabolizması için önemini yansıtmaktadır (70) .

DEDL'in mekanizmasının daha iyi anlaşılabilmesi için bazı detayların bilinmesi gerekir. Öncelikle ışığın koherent özelliği tedavi etkinliğinde çok önemlidir. Koherensin şiddeti ışık kaynağının spektral darlığına bağlıdır. HeNe lazerler tipik olarak en dar

spektrum aralığına sahiptir. Diyot lazerlerde spektral genişlik 1 ile 10 nm arasında iken ışık saçan diyotlarda (ISD) (light emitting diodes, LED) 30 ile 100 nm arasında yer almaktadır. Nonkoherent ISD sistemlerin de kendilerine özel etkileri vardır. Fakat etkileri yüzeysel dokularda sınırlı olmasına rağmen, ortaya çıkan metabolitlerin derin dokulara inmesi ile etkisi derinlere ulaşmaktadır. Yara iyileşmesi üzerine olan etkileri konusundaki çalışmalarda ışığın polarizasyonunun etkili olduğu belirtilmiştir. Nonkoherent ışıklarda polarizasyon özelliği dokuya girdikten hemen sonra kaybolur. Lazer ışığının koherent özelliği dokuya girdikten sonra da bozulmaz fakat koherent ve polarize adacıklar halinde benek denen parçalara bölünürler. Bu benekler dokunun tüm ışınlanan hacmi boyunca özelliğinin kaybetmez. Benekler arasındaki yoğunluk farklılıklarından ötürü, ısı ve elektriksel gradyanlar oluşur. Bu gradyanlar hücreler ve organeller üzerinde baskı yaratırlar. Bu gradyant baskısı örneğin mitokondrilerde aktivite artışına neden olmaktadır. Lazerin diğer özelliklerinden penetrasyon karakteristiği, ışık konfigürasyonu ve ışığın gücü de lazerin etkinliğinde önemlidir (53) .

Cerrahi lazerler ortasında karbonizasyon olan ve çevresine doğru sırasıyla buharlaşma, koagülasyon, protein denatürasyonu ve stimülasyon etki halkaları olan bir yara oluştururlar. Bu halkaların en sonuncusu olan stimülasyon etkisinin lazer insizyonu sonrasındaki yara iyileşmesinin, konvansiyonel bistüri insizyonuna oranla daha hızlı gerçekleşmesinin nedeni olarak öne sürülebilir. Ayrıca DEDL'ler daha çok redoks durumuna indirgenmiş hücreler üzerine etkilidir. Bunun anlamı soğuk lazerlerin sağlıklı hücreler üzerine etkisi daha az ve geçici olmasıdır. Yine de bazı araştırmacılar soğuk lazer uygulamasını hem cerrahi öncesi ve hem de sonrasında önermektedirler (53) .

### **2.8.5 DEDL Tedavisinin Klinik Uygulamaları**

DEDL tedavisinin temel hücresel etkisi açıklandıktan sonra uygulama alanları da kendiliğinden biçimlenmektedir.

Dermatolojik rahatsızlıklarda (yara iyileşmesini hızlandırma, inflamasyonu giderme), nöral rahatsızlıklarda, ağrı ve dejenerasyon gösteren kas sistemi rahatsızlıklarında kullanılır (53) . DEDL tedavisinin diş hekimliğinde de birçok farklı

alanda klinik uygulamaları bulunmaktadır. Genel kural olarak intraoral kullanımlarında 2 ile 4 j'lık dozlar, ekstraoral tedavilerde ise 4 ile 10 joul'lük dozlar uygulanmaktadır.

DEDL tedavisinin diş hekimliği alanındaki uygulamalarını sıralayacak olursak;

- TME rahatsızlıklarında (TME kaynaklı ağrıların ve trismusun tedavisinde),
- 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, (hareket yönünde osteoklastik aktiviteyi, aksi yönde ise osteoblastik aktiviteyi arttırmaktadır)
- Herpes labialis, aftöz ülser ve parestezi tedavisinde, (Riskli cerrahi işlemler sonrasında profilaktik amaçlı hemen cerrahi sonrasında veya parestezi geliştikten sonra uygulama önerilmektedir) (60,61) .
- Trigeminal nevralji tedavisinde, (Yapılan bir çalışmada hastaların çoğunda ağrıların geçtiği veya hissedilir derecede azaldığı gösterilmiştir) (71) .
- Periodontal tedavide, (DEDL'in periodontitisin semptomlarını ve ilerleyişini durdurduğu izlenmiştir. Antiinflamatuvar etkisiyle periodontal dokuların yıkımının azalmasına ve klasik periodontal tedaviler sonrasında dokuda oluşan ödem azaltarak işlemler sonrasında hijyenin daha hızlı sağlanmasına yardımcı olmaktadır. Sonuç olarak hızlanmış bir iyileşme ve daha tolere edilebilir bir postoperatif dönem geçirilmesini sağlamaktadır) kullanılmaktadır (72) .

Kemik iyileşmesi üzerinde DEDL tedavisinin etkileri son yıllarda birçok araştırmacının ilgisini çekmektedir. Bazı çalışmalar DEDL tedavisinin nondiferansiye mezenşim hücrelerinin osteoblastlara dönüşümünü biyomodule ettiğini öne sürmektedir. Ancak literatürde DEDL tedavisinin kemik iyileşmesi üzerindeki olası etkileri henüz kesin olarak tanımlanamamıştır (8,73,74) .



### 2.8.6. Kontrendikasyonlar ve Güvenlik Önlemleri

Düşük enerji düzeyli lazerler 30 yılı aşkın süredir birçok rahatsızlığın tedavisinde kullanılmaktadırlar ve henüz herhangi bir yan etki veya zarar gören hasta rapor edilmemiştir. DEDL'ler sınıf 3 lazerlerdir. Sınıf 3 lazerler hafif riskli medikal cihazlardır. Gözlerin etkilenme riski oldukça düşük olmasına rağmen özellikle yüksek dalga boylu görünmez lazerler kullanıldığı zaman önlem alınması gerekir. İlgili lazerin dalga boyuna özel gözlüklerin hasta ve uygulayıcı tarafından kullanılması gerekmektedir. Dental uygulamalarda henüz bir yan etki rapor edilmemesine rağmen özellikle malignite şüphesi olan lezyonlar uzman kişiler dışında tedavi edilmemelidir. Ayrıca hemorajik diyatezli hastalara özen gösterilmelidir. Kronik ağrılı hastalarda DEDL tedavisi sonrasında kısa süreliğine yorgunluk hissinin arttığını ve ağrı süresinin geçici olarak uzadığını belirten bazı çalışmalar da bulunmaktadır (60) .

### 2.9. Kemik Dokusu

Kemik dokusu yüksek omurgalılarda iskeleti oluşturan özelleşmiş bir bağ dokusudur. Kemikler, insan vücuduna yapısal destek sağlayan, aynı zamanda iç organları koruma işlevi olan, vücut hareketlerini sağlayan kasların yapıştığı, kalsiyum depolayan ve içerisindeki kemik iliği ile hematopoetik organ gibi davranabilen kompleks biyolojik yapılardır (75) .

#### 2.9.1. Kemik Dokusunun Kimyasal Yapısı

Kemik dokusu %65 oranında **inorganik matriks** (mineral), % 35 oranında **organik matriks** (osteoid madde), hücreler ve su içeren bir yapıdır (76) .

**İnorganik Matriks:** İnorganik matriksin kimyasal bileşimi büyük oranda saf olmayan hidroksilapatitten ( $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ ) oluşur. Bu saf olmayan hidroksilapatit içerisinde karbonat, sitrat, magnezyum, flor, ve stonsiyum bulunur (77) . Yaşlanma ile birlikte Ca ve karbonat oranı artar, fosfat ve Mg oranı azalır. Hidroksilapatit kristalleri kollajen lif segmentlerine sıkıca bağlıdır. Bu bağlanma ile kemikte kristal ve kollajenin

yerlerinden ayrılması engellenir. Böylelikle kemik yapısı gerilme ve sıkışmaya direnç kazanır.

**Organik Matriks:** Kemiğin yapısal, biyokimyasal ve mekanik özelliklerini belirleyen kemik organik matriksi, kollajen ve kollajen lifler arasında bulunan esas maddeden oluşur. Kemik organik matriksinin yaklaşık %90'ını tip 1 kollajen, geriye kalanını kollajen dışındaki diğer matriks proteinleri, minör kollajen tipleri, lipidler ve diğer makroproteinler oluşturur. En sık rastlanılan nonkollajen proteinler osteokalsin, osteonektin, osteopontin ve kemik siyaloproteinleridir (78) .

**Kollajen:** Ekstrasellüler matriksin temel proteini olan kollajen, dokuların deformasyona direnç göstererek şeklini korumasını sağlayan fibröz bir proteindir. İnsan vücudundaki total proteinin % 30' unu vücut ağırlığının % 6' sını oluşturan kollajen, yer aldığı dokuya göre yapısal ve fonksiyonel benzerlikler gösteren değişik formlarda bulunmaktadır. Dış ve kemiklerdeki kollajen lifleri arasına yerleşmiş olan hidroksilapatitler bu dokuların sertliğini verir (78) .

### 2.9.2 Kemik Hücreleri

Aktif olarak büyüyen kemikte osteoprogenitör hücreler, osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar olarak adlandırılan 4 farklı tipte hücre bulunur.

**Osteoprogenitör Hücreler:** Embriyonik mezenşimden köken alan bu hücreler mitoz ile bölünebilmekte ve osteoblastlara farklılaşabilmektedirler. Düşük oksijen konsantrasyonlarında kondrojenik hücelere de dönebilmektedirler. İğsi şekilli ve soluk boyanan oval çekirdekleri vardır. Bu hücreler kemiğin dış ve iç yüzeyini saran, kemik beslenmesi ve iyileşmesinde önemli rol oynayan **periosteum** ve **endosteum** tabakalarında bulunurlar (79) .

**Osteoklastlar:** Çok çekirdekli hücreler olup, kemik iliği granülosit-makrofaj öncül hücrelerinden köken alan ve kemik rezorbsiyonundan sorumlu olan, makrofaj işlevine sahip hücrelerdir. Periost ve endosteum varlığında yeniden şekillendirmeyi

sağlarlar. Osteoklast-stimüle edici faktör, koloni stimüle edici faktör-1, osteoprotegrin ve kalsitonin reseptörleri içerirler. Kemik rezorbsiyonundan sonra apoptozise uğrarlar. Diğer bir faktör olan osteoprotegrin bu hücrelerin osteoklastlara dönüşümünü ve osteoklastların kemik rezorbsiyonunu baskılar. Osteoklastlar “**Howship lakünası**” denen sığ çukurcularda otururlar. Bu lakünalar kemik rezorbsiyonunun olduğu bölgelerdir. Paratiroid hormon ve kalsitonin hormonları osteoklastların kemik rezorbsiyonunu düzenlerler (79) .

**Osteoblastlar:** Osteoblastlar, özellikle kemiğin dış yüzeylerinde, kemik oluşumu ve yeniden şekillenmenin gerçekleştiği yerlerde ve kırık hattındaki kemik yüzeylerde sıklıkla bulunurlar. Kemik oluşumu ve kemik matriksinin sentezinde önemli rol alırlar. Bunların yanında, kemik rejenerasyonunda önemli rol aldıkları düşünülen, kemik morfojenik protein, transforming büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü, interlökin-1, trombosit kaynaklı büyüme faktörü gibi sinyal proteinlerini salgırlar. Periost ve kemik iliğindeki prekürsör hücrelerden farklılaşırlar. Osteoblastın etrafı, salgıladığı hücre dışı matriks ile çevrilince “**laküna**” adı verilen boşlukta osteosit halini alır. Hücre dışı matriks kalsifiye olsa da laküna etrafında “**osteoid**” adı verilen kalsifiye olmamış doku ile kalsifiye matriksten ayrılırlar. Kemik yüzeyindeki osteoblastlar osteoprogenitör hücrelere benzese de bölünme özellikleri yoktur. Osteoblastların hücre membranında integrinler ve paratiroid hormon reseptörleri vardır (78) . Paratiroid hormon bu reseptöre bağlanınca osteoprotegrin ligandı (OPGL) ve osteokalsin stimüle edici faktör salgılanır. Böylece aktive edilen osteoklastlar kemik rezorbsiyonunu gerçekleştirir. Ayrıca osteoblastlar, osteoidi parçalayan enzimi salgılayarak osteoklastın organik matriks ile kontağını sağlarlar.

**Osteositler:** Kalsifiye kemik matriksi içerisindeki lakünalar içine oturan ve osteoblastlardan farklılaşan matür kemik hücreleridir. Başka hücre yapılara dönüşmezler. Lakünalardan ışınsal tarzda dağılan tünel benzeri kanalikül yapıları içerisinde osteositin sitoplazmik uzantıları vardır. Bu uzantılar yardımı ile komşu osteosit hücresi ile iyon ve küçük molekül alışverişine imkan sağlayan “**gap junction**” oluştururlar. İnaktif gibi görünseler de kemik bütünlüğünden sorumlu maddeleri

salgılarla Bu hücrelerin kemik mineral dengesi ve kemik rezorpsiyon dengesini sağladığı düşünülmektedir (78) .

### 2.9.3. Kemik Morfolojisi

İnsan vücudunda anatomik olarak 5 farklı kemik tipi bulunmaktadır:

- Uzun kemikler (örn: tibia)
- Kısa kemikler (örn: el bilek kemikleri)
- Yassı kemikler (örn: kafatası kemikleri)
- İrregüler kemikler (örn: sfenoid ve etmoidal)
- Sesamoid kemikler (örn: patella)

Uzun kemiklerin uç kısımlarına diyafiz denir. Eklem yüzeylerine ise epifiz denir. Büyüyen bir insanda epifiz ile diyafiz arasında, kıkırdak yapıda epifizyal plak vardır. Epifizyal plak ile diyafiz arasındaki geçiş yeri metafizdir. Metafiz bölgesindeki kemik kolonları, kemik büyümesi sırasında uzamadan sorumludurlar. Diyafiz bölgesi, kasların ve tendonların yapışma bölgesi hariç periost ile sarılıdır. Sesamoid kemikler ve eklem yüzlerinde ise periost yoktur. Periost yoğun, kalsifiye olmayan, düzensiz bağ dokusu olup “**Sharpey lifleri**” ile kemiğe tutunur (79) . Kafatası yassı kemikleri uzun kemiklerden farklı bir şekildedir. İç ve dış yüzeyler, iç ve dış tabula denilen yoğun kompakt kemik ve aralarındaki “**diploe**” denilen kansellöz kemikten oluşmuştur. Dış tabulanın üstü periost, iç tabulanın içi duramater ile örtülüdür.

Kemikler morfolojik olarak “**non-lameller**”, “**kortikal**” ve “**kansellöz**” kemik olarak üçe ayrılır;

“**Non-lameller kemik**” embriyonik dönemde, kırık iyileşmesinde ve hiperparatiroidizm gibi bazı patolojik süreçlerde görülür.

“**Kortikal kemik**” kompakt veya lameller kemik olarak da adlandırılır. Yassı kemiklerin iç ve dış tabakalarını, uzun kemiklerin dış yüzünü oluşturur. **Korteks** kemiğin düz, sert ve güçlü dış kısmıdır. Paralel ve konsantrik lameller bir yapıya sahiptir, lakünaların çevrelediği **Haversian ve Volkmann kanal** sistemini (osteon)

içerir. Bu kanal sistemi, kemiğe vasküler yapıların girişini ve dağılımını sağlar. Korteksin dış yüzeyini, kemik beslenmesi ve iyileşmesinde önemli rol oynayan iki tabakalı osteoprogenitör hücre diziliminden oluşan “**periost**” sarar. Korteksin iç yüzeyini saran tabakaya da “**endosteum**” adı verilir (80) .

“**Kansellöz kemik**” kortikal kemik içinde kalan süngerimsi görünümü oluşturan kısımdır. Trabeküler yapısı ile taşıma ve sağlamlık konusunda kortikal kemiğe destek olur ve kemik iliğine ev sahipliği yapar (80) .

**Periosteum**, kortikal kemik ile onu çevreleyen yumuşak dokular ya da kaslar arasındaki bağlantıyı sağlar. Periost kalınlığı her yerde aynı değildir. Eklem yüzeylerinde, tendon bağlantılarında ve sesamoid kemikte periost bulunmaz. Buna karşılık, femur boynunda, distal radiusta ve vertebra gibi kırılma riski yüksek yerlerde bulunur. Periost histolojik olarak iki farklı tabakadan oluşur. Ayrıca enzimler ile belirlenebilen ve kültür ortamına aktarabilen beş farklı işlevsel bölgeye ayrılır. Anatomik olarak, dışta yer alan fibröz tabaka fibroblastlardan, kollajenden, elastin liflerden oluşur ve belirgin sinir ağıyla çok sayıda kılcıl damar içerir. Daha içte yer alan ve kemik yüzeyi ile doğrudan temas eden kambiyum tabakası ise hücresel bakımdan zengindir, erişkin mezenkimal ön hücreleri, farklılaşmamış osteojenik ön hücreler, osteoblastlar, fibroblastlar, kılcıl damarlar ve sempatik sinirler içerir. Sempatik sinirlerin yoğunluğu, kemiğin endost tabakasına göre oldukça fazladır. Periosttaki fibroblastların sayısı ve fibröz tabakanın kalınlığı ile periostu döşeyen damarların sıklığı yaşlanma ile azalır. Vasküler içerik bakımından zengin olan periost dokusunda çok miktarda endotelial perisit hücresi bulunur. Perisitler osteoblastlara farklılaşabilirler. Bu hücreler osteoprogenitor hücre kaynağı olarak periostal kemik oluşumuna katkıda bulunurlar. Perisitlerin kültür ortamında mineralize olarak alkalin fosfataz, osteokalsin, osteopontin ve kemik siyaloproteini sentezlerini gerçekleştirebildikleri bildirilmiştir. Çocuklarda periostun osteojenik potansiyeli yüksektir (76,81) .

**Endosteum** kemik içindeki tüm boşlukları astar şeklinde kaplar ve tek tabaka halinde yassılaştırmış osteoprogenitor hücreler ile çok az miktardaki bağ dokusundan

oluşur. Periosteumun ve endosteumun kemik dokusunun beslenmesi ve devamlı olarak yeni osteoblast sağlayıp kemik büyümesine ve onarımına yardımcı olması ana görevleridir (76) .

#### 2.9.4 Kemik Oluşumu ve Gelişimi

İnsan iskelet yapısındaki kemikler embriyonik gelişimde iki farklı yolla oluşurlar.

- İntramembranöz kemikleşme
- Endokondral kemikleşme

**İntramembranöz kemikleşme:** Mezenkimal dokular içerisindeki kemik oluşumudur. Çoğu yassı kemik bu yolla gelişir. Kafatası, sternum, pelvis gibi yassı kemiklerde, yüz kemiklerinde, mandibulanın processus coronoideus ve simfizis dışındaki bölgelerinde, kısa ve uzun kemiklerin kompakt kısımlarında görülür. Mezenkimal hücreler osteoblastlara farklılaşarak kemik matriksi oluştururlar. Oluşturdukları trabeküler kemik yapıları primer kemikleşme merkezi olarak adlandırılır. Trabeküllerin kollajen yapıları birbirine paralel yapıda değildir. Kalsifikasyon ve osteoid oluşumunu takiben osteoblastlar osteosit haline gelir. Mezenkimal hücrelerin mitotik çoğalması ile osteoprogenitör hücreler ve osteoblastlar oluşur ve yeni kemik oluşumu devam eder. Kansellöz yapı içerisindeki trabeküler yapı yeterli olunca içlerindeki interstisyel vasküler bağ dokusu kemik iliği haline gelir. Oluşan birçok kemikleşme merkezi birleşerek oksipital kemik gibi yapıları yaparlar. Fontaneller birleşmemiş kemikleşme merkezleridir. Kalsifiye olmayan mezenkimal hücreler periost ve endosteuma döner. Periostun iç tabakası ve duranın periosteal tabakası kompakt kemiğe dönerek iç ve dış tabakayı yaparlar (79) .

**Endokondral kemikleşme:** Kemik oluşumu için kıkırdak çatının varlığı gereklidir. Uzun ve kısa kemikler bu yolla kemikleşir. İki aşamada oluşur:

- Hyalin kıkırdak bir çatının oluşması
- Kıkırdak yapının büyümesi ve kemik çatı için bir model olması, rezorpsiyonu ve yeni kemik oluşumu.

Kemik oluşacak yerde hyalin kıkırdak bir model oluşur. Kıkırdak model içindeki kondrositler hipertrofiye uğrar, stoplazmalarında glikojen depolarlar ve vakuolize hale gelirler. Kondrositler hipertrofi sonucu kalsifiye hale gelirler. Diyafiz kıkırdağındaki perikondrium damarlanır. Kıkırdak hücreleri osteoprogenitör hücrelere döner, perikondrium periosta döner. Yeni osteoblastlar kemik matriksi salgırlar ve intramembranöz kemikleşme yolu ile subperiosteal kemik manşet yapısının kıkırdak yüzey üzerinde oluştururlar. Kemik manşet kondrositlerin beslenmesine engel olur. Oluşan iskemi, kondrositlerde önce hipertrofiye, ardında diyafizin orta kısmından başlayarak tahrip olmalarına ve ölmelerine neden olur. Kıkırdak modelin ortasında birbiriyle devamlı boş kaviteler oluşur ve bunlar ilerideki kemik iliği kavitesini meydana getirir. Kemik yapının aralarında osteoklastlar sayesinde periosteal delikler açılır ve bu delikler osteoprogenitör hücreler, hematopoetik hücreler ve kan damarları ile kıkırdak modele gerekli besin ve oksijeni sağlarlar. Damarlarla gelen kalsiyum ve fosfor iyonları, alkalin fosfataz aracılığı ile birleşerek kıkırdak matrikse çöker ve böylece diyafizde bir kemikleşme merkezi ortaya çıkar. Osteoprogenitör hücreler osteoblastlara farklılaşarak kalsifiye kıkırdak / kalsifiye kemik kompleksi haline gelir (79) .

### 2.9.5. Şekillenme (Modelling)

Büyüme kontrol eden yerel etkenler aynı zamanda kemik şekillenmesini de başlatırlar. Büyüme sırasında yeni kemik oluşumu, rezorpsiyonundan daha fazladır. Şekillenme olayı kemiklerin büyümesini, şeklini, dayanıklılığını ve anatomik özelliklerini belirler. Kemikte bulunan kuvvet çizgileri olağan şekillendirme seviyesinin

dışına çıktığında yapım işlevi olan mekanizma harekete geçer ve kemiğin kitle ve direncini arttırarak kırık meydana gelmesini önler (82-84) .

### **2.9.6. Yeniden Şekillenme (Remodelling)**

Yeniden şekillenme işlemi, değişen çevre şartlarında biyomekanik ve metabolik olarak varlığını sürdürebilen kemik üretiminin elde edilmesidir. Ağsı kemiğin ya da yaşla kalitesi azalan kemiğin önce rezorbe olmasına sonra ilgili bölgede lameller yapıda yeni kemik oluşmasına yeniden şekillenme adı verilir. Yaşam boyu devam eder ve böylece kemiğin yenilenmesi, kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesi, kemikte meydana gelen zararların onarımı sağlanmış olur. İnsanlarda zamanla olgun olmayan kemik dokusu rezorbe olarak yerini yeni kemik dokusuna bırakır. Bu aşamada kansellöz kemik hacminde ve yoğunluğunda belirgin bir azalma meydana gelir. Bu işlem yaşam boyu devam eder. Sürekli olarak, yaşlanan kemik dokusu yenisi ile değiştirilir. Normal koşullarda erişkin kemiğinin kortikal kısmının 20 yıllık, kansellöz kısmının 1-4 yıllık yaşam süresi vardır. Yeniden şekillenme ile kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesi, kan hücrelerinin üretiminin devamlılığı ve kemik hasarlarının onarımı sağlanmaktadır. (76,83,84) .

### **2.9.7. Kemik Metabolizmasını Düzenleyen Faktörler**

Kemik metabolizması, sistemik hormonlarla ve yerel etkenlerle düzenli olarak kontrol edilir. Bu işlevlerin düzenlenmesinde paratiroid hormon, D vitamini ve kalsitonin önemli etkileri vardır. Paratiroid hormon, kalsiyum ve fosfatın bağırsaklardan reabsorbsiyonunu, böbreklerden atılmalarını ve ekstrasellüler sıvı ile kemikler arasındaki değişimlerini düzenleyerek bu iyonların ekstrasellüler sıvıdaki düzeylerini kontrol eden hormondur. Paratiroid hormon reseptörleri yalnızca osteoblastlarda bulunur. Kalsitonin, tiroid bezinden salgılanan ve plazma kalsiyum konsantrasyonunu düşüren peptid yapısında bir hormondur. Etkisi paratiroid hormonunun etkisinin zıttıdır. Ancak kalsiyum iyon konsantrasyonunun kontrol etkileri paratiroid hormona göre kantitatif olarak daha azdır. D vitamini ise bağırsaklarda ve böbreklerde kalsiyum bağlama özelliğine sahip olan hücreleri harekete geçirir ve



kalsiyumun aktif taşınmasını kolaylaştırır (85) . Kemik metabolizması aynı zamanda trombositlerden, makrofajlardan ve fibroblastlardan salgılanan büyüme faktörleri adı verilen proteinlerden de etkilenir (85) .

### **2.9.8. Kemik Greftleri**

İskelet sisteminin diğer bölgelerinde olduğu gibi oral ve maksillofasiyal bölgenin travmatik, dejeneratif, enfeksiyöz, kistik ve neoplastik lezyonlarının oluşturduğu akkiz ve konjenital kemik deformitelerinin rekonstrüksiyonunda estetik, fasiyal kontur ve fonksiyonu da yerine konulabilmesi için kemik greftlerine gereksinim duyulmaktadır. Kemik defekti meydana geldiğinde, bu defekt bölgesi spontan iyileşmeye bırakılırsa, bölgenin hızla bağ dokusu ile dolması sonucu kemik iyileşmesi olumsuz yönde etkilenmekte ve yeni kemik oluşumu engellenmektedir. Kemik defekti iyileşmesini etkileyen faktörlerden birisi de defekt büyüklüğüdür. Deneğin hayatı boyunca spontan olarak iyileşmesi mümkün olmayan en küçük kemik içi yara kritik boyutta defekt olarak tanımlanmaktadır. Bu kritik boyuttan daha büyük bir defekt oluştuğu zaman iyileşme kemik dokudan daha çok fibröz doku iyileşmesi şeklinde olmaktadır. Kritik defekt boyutu canlıdan canlıya farklılık göstermektedir İskeletsel bir defektin rekonstrüksiyonunda asıl amaçlanan, defektin doğal kemikle veya zamanla yerini doğal kemiğe bırakacak olan greftlerle onarılmasıdır. Canlı organizmadaki herhangi bir etken sonucu meydana gelen eksikliğin giderilmesine ve fonksiyona dönebilmesine ya da bu eksikliğin organizma tarafından düzenli ve hızlı bir şekilde tamamlanmasına yardımcı olan tüm maddelere biyomateryal denilmektedir (86) .

Kemik Greft Materyallerinin Sınıflandırılması:

1-Otojen greftler

2-Allojen greftler

3-Heterojen greftler

4-Kemik esaslı olmayan sentetik biyomateryaller (alloplastlar) (75) .

**Otojen greftler:** Aynı bireyin farklı bölgelerinden alınan kemik greftlerdir. Otojen greftler, özellikle osteogenezisin primer amaç olduğu durumlarda tercih edilmektedir. Çünkü otojen greftlerde “**creeping substitution**” (transplante edilen kemik greftinin yerini yeni kemik dokunun alması) çok daha hızlı gelişir. Yeni kemik oluşumu ya greftin yaşayan hücrelerinin ya da alıcı hücrelerinin bağ dokusunun dönüşmesi ile gerçekleşir. Alıcıdan gelen hücreler ve kan damarları greftin çatısı üzerinde yeni kemiği yaparlar (87) . Ayrıca otojen greftlerin içerdikleri osteoblastlar, kemik iliği ve kan hücreleri osteogenetik indüksiyon kapasiteleri ile osteogenezise katkıda bulunur. Diğer greft türlerinde ise bu hücreler immün yanıtı uyardıklarından ya da saklama koşullarında tahrip olduklarından osteogenezise katkıda bulunamazlar. Otojen greftler içinde yer alan spongiyoz ve kompakt yapıli greftlerde “creeping substitution” tamamen farklı bir biçimde ve hızda gelişmektedir. Spongiyoz kemiğin boşluklu yapısı revaskülarizasyon fazında yeni oluşan damarların difüzyonuna daha kolay izin verir ve mikroanastomozlar daha kolay gelişerek greftin kanlanması erken dönemde başlar. Ayrıca spongiyoz kemiğin geniş olan yüzey alanı çok daha fazla osteoprogenitör hücre içerdiğinden osteogenezis ve takiben kallus oluşumu daha da kolaylaşır (88) . Kompakt kemikte ise greft, damar invazyonuna bariyer oluşturur, vasküler penetresyon ancak Havers kanallar sistemi aracılığı ile gerçekleşir (89) . Otojen greftlerin alındığı bölgeler de osteogenezis açısından önemlidir. Örneğin krista iliakadan alınan greftler, aktif kırmızı kemik iliği, yani primitif retiküler hücreler, immatür hematopoetik hücreler gibi osteoprogenitör hücreler içerdiğinden alıcı kemikle hızla bütünleşir, kallus daha çabuk gelişir. Bu hücreler osteojenik, kondrojenik ya da fibrojenik hücre serisine farklılaşabilme yeteneğine sahiptirler. Bu farklılaşmanın yönünü lokal beslenme ve elektromekanik şartlar belirler. Yüksek oksijen düzeyi ve kompresyon kondroblast yönünde, yüksek oksijen düzeyi ve gerilme kuvvetleri ise fibroblast yönünde gelişime neden olur. Spongiyoz ve kortikal otojen greftlerin histolojik olarak üç temel fark vardır (88,89) .

- Spongiyoz greftlerde revaskülarizasyon kortikal greftlere göre daha hızlıdır.
- Spongiyoz kemik greftinde önce kemik oluşum fazı başlar bunu rezorptif faz takip eder. Ancak kortikal greftlerde bunun tam tersi olur. Bir başka deyişle

kansellöz otojen greftlerde önce osteoblastik aktivite başlar daha sonra osteoklastik aktivite ortaya çıkar. Kortikal greftlerde ise bunun tam tersi olur.

- Spongioz greftlerde tamir tam ve zamanında olurken, kortikal greftlerde nekrotik ve canlı kemik dokusu bir arada bulunur (88) .

**Otojen greftlerin avantajları;** arasında daha çok osteojenik kapasiteye sahip olmaları, immün yanıt oluşturmamaları, ek maliyet gerektirmemeleri ve daha çabuk iyileşmeleri yer almaktadır. Bu avantajlara rağmen greft alımı için ek bir cerrahi saha oluşturulması, anestezi süresinin uzaması, greftin alındığı bölgenin olası komplikasyonları, kemik dokunun zayıflaması ve alınan greftin miktar olarak yetersiz kalabilmesi gibi dezavantajları da bulunmaktadır (90,91) .

**Allojen greftler:** Aynı türden fakat farklı bireyden sağlanan greft şeklidir. Kemik bankası fikri ortaya atılmadan önce daha az kullanım alanına sahip iken, günümüzde özellikle çocuk hastalarda yeterli greft miktarının otojen olarak sağlanamadığı durumlarda tercih edilmektedir. Geniş strüktürel allogreftler tümör cerrahisinde rezeksiyonlardan sonra ve total eklem cerrahisinde başarılı şekilde kullanılmaktadır (92) . Fakat bu grefte karşı immün cevap gelişimi ve enfeksiyon transmisyonu gibi ciddi riskler bulunmaktadır. Allojen greftlere karşı oluşan immün yanıt, greft içindeki osteojenik ve hematopoetik hücreler, lökositler, kan damarları, sinir ve bağ doku matrikslerindeki histokompatibilite antijenlerine karşı gelişen duyarlılık sonucu oluşur. Bu yanıt sekonder karakterde hücresel bir immün yanıttır. Allogreftte konak dokunun verdiği cevap sonucunda, hem vasküler invazyon hem de perivasküler kemik oluşumu daha yavaş gerçekleşmektedir. Allojen greftin sterilizasyonu radyasyon ve kimyasal maddeler ile yapılır. Radyasyon hem kemik sterilizasyonunu sağlamak, hem de antijenik özelliği azaltmak için kullanılır. Kimyasal sterilizasyon, etilen oksit ve B-propiolakton ile sağlanır. Bu işlemler kemiğin mekanik dayanıklılığını azaltır (92) .

**Heterojen greftler:** Çeşitli hayvan türlerinden alınan kemiklerin greftleridir. Ancak yüksek immüniteleri, istenmeyen yabancı doku reaksiyonu oluşturmaları, internal

splint olarak görev yapmalarına rağmen kemik oluşumunu indüklememeleri nedeniyle klinik kullanımları yaygınlaşmamıştır. Günümüzde kullanımı önerilmemektedir (92) .

**Alloplastlar:** Otojen greftlerin sınırlı miktarda elde edilmesi, allojen ve heterojen greftlerin hastalık transfer riski gibi istenmeyen özelliklerinden dolayı günümüzde araştırmacılar sentetik yolla üretilmiş greft materyallerine yönelmişlerdir. Alloplastlar son yıllarda maksillofasiyal iskeletin onarımında sıklıkla kullanılan materyaller haline gelmişlerdir. Avantajları, donör sahaya ihtiyaç duyulmaması ek bir operasyon alanı ve ilave anestezi süresi gerektirmemesi, istenilen miktarda ve büyüklükte elde edilebilmesidir. Çoğu sadece osteointegrasyon ve osteoindüksiyon özelliklerini taşımaktadır. Bazen yabancı cisim ve inflamasyon reaksiyonuna neden olabilmektedirler. İnflamasyon alanında greftin rezorbe olması ihtimali de dezavantajları arasında yer almaktadır (93) .

### 2.9.9. Greft İyileşmesi

Greftin alıcı kemik doku ile birleşerek iyileşmesi beş aşamada gerçekleşmektedir (86,91) .

**1-İnflamatuvar faz:** İlk iki hafta içerisinde yeni vasküler ağın oluşması ile birlikte greft inflamatuvar cevabın odağı olmaktadır. İkinci haftadan sonra fibröz granülasyon dokusu greft yatağında dominant hale geçer ve inflamatuvar cevap azalır (89) .

**2-Revaskülarizasyon:** Greft içerisindeki vasküler invazyon gelişmeye başlayınca, primitif mezenkimal hücreler osteojenik hücrelere farklılaşmaya başlar. Aynı zamanda hematopoetik kemik iliği elementleri bu bölgede toplanarak revaskülarizasyon tamamlanır (89) .

**3-Osteoindüksiyon:** Osteoprogenitör hücrelerin oluşumuna yol açan farklılaşmış perivasküler mezenkimal hücrelerin mitojenik aktivitesine denir. Osteoindüktif materyaller iskelet sistemi dışında da kemik dokusu oluşturmaktadırlar (89) .

**4-Osteokondiksiyon:** Alıcı yatağındaki perivasküler dokudan, grefte doğru oluşan kapiller büyüme ve osteoprogenitör hücrelerin gelişimi şeklindedir (89) .

**5-Remodelling ve yer değiştirme (creeping substitution):** Kemik transplantasyonunda dinamik rekonstrüktif iyileşme sürecine verilen isimdir. İnvaziv kan damarları ile beraber nekrotik kemiğin yerine geçen yeni kemik oluşumunu tanımlamaktadır (22).

Transplante edilen osteojenik hücreler dört kaynaktan gelişmektedir. Bu kaynaklar; periost, intrakortikal alan, endosteum ve kemik iliğidir. Bazı osteositler greftlemeden sonra besleyici madde difüzyonu ile canlılığını sürdürmektedir. Bu süre 24 saate kadar çıkmaktadır. Aynı zamanda preosteoklastlar ve preosteoblastlar transplantasyondan sonra canlılığını devam ettirip “creeping substitution” sürecini başlatmaktadırlar. Transplante olan endosteal ve kemik iliği hücrelerinin yaşamlarını ve proliferasyon aktivitelerini sürdürebilmeleri intraselüler adenozin trifosfat aktivitesine bağlıdır.

Son kantitatif çalışmalar endosteal sıra hücrelerinin ve kemik iliği hücrelerinin birlikte yeni kemiğin % 50’sinden fazlasını oluşturduğunu göstermiştir. Buna rağmen kemik iliğindeki hematopoetik hücreler kemik oluşumuna pek fazla bir katkıda bulunmamaktadırlar (89) . Kemik greftinin canlılığını devam ettirmesi öncelikle konakta var olan faktörler sayesinde oluşur. Çünkü greftteki sitolojik elementler nispeten zararsızdırlar. Başarılı bir şekilde greftlemenin sağlanması bazı faktörlere bağlıdır, bunlar hastanın yaşı, greftlenen alanın yeri ve var olan travmanın miktarıdır. Kemik greftinin yerleştirildiği alanda infeksiyonun varlığı ve vasküler beslenmenin yetersiz olması greftin rezorbe olmasına sebep olur (91,94) .

Kemik grefti uygulama sürecinde kemikleşmenin iyi olması için aşağıda belirtilen hususlara dikkat edilmelidir:

- Greft uzun süre havayla temasta kalmamalıdır. Uzun süre serum fizyolojik içinde saklanması da hücrelere toksik etki yapar.

- Greft ile yerleştirildiği kemik doku arasında fazla boşluk ve nekrotik doku bırakılmamalıdır.
- Greft kortikal kemik ise, kemikleşmenin daha az ve daha geç olacağı hesaba katılmalıdır.
- Greftin kalınlığı 5mm'den fazla ise, greftin merkezindeki beslenmenin tatminkar olamayacağı ve nekroz riskinin artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (87) .

Periferal kallus dokusu onarım sürecinin erken göstergesidir ve birinci hafta içerisinde subperiosteal alanda defekt hatları kenarında gözlenir. Histolojik incelemede bu kallus oluşumu primer periostal bir cevap olarak hasar görmüş konak kemik dokusunda gözlenir. İkinci haftada kallus daha büyük olarak gelişir ancak kallus köprüleşmesi henüz görülmez. Üçüncü ve dördüncü haftada kallus oluşumu en yüksek düzeye ulaşır ve apozisyonel yeni kemik oluşumuna yol açar. Bazı olgularda hafif köprüleşme görülebilir ve eksternal kallusun birçok yerinde aktif osteoklastik aktivite başlamış olabilir. Üçüncü ayda eksternal kallus rezorpsiyonu ve remodelling oluşur (88,90) .

Kemik iliği oluşumu sürecinde, dördüncü haftada büyük ölçüde hematopoetik elemanlar nekroze olur. İkinci ile üçüncü haftada kemik iliği elemanları yerine, iyi fibrile bağ dokusu yerleşir. Bu dokular hızlı bir şekilde aktif hematopoetik kemik iliği doku tipine dönüşebilir. Bu dokular yağ dokusu ve hematopoetik kemik iliği karışımından ibarettir. Üçüncü ayda trabeküler alanlar büyük ölçüde kemik iliği ile doludur (88,90) .

Yeni kemik oluşumu ya, greftin yaşayan hücrelerinin ya da alıcı hücrelerinin bağ dokusunun metaplazisi ile oluşur. Alıcıdan gelen hücreler ve kan damarları greftin çatısı üzerinde yeni kemiği yaparak creeping substitution'u gerçekleştirirler (87,89,91) .

Kemiğin kan dolaşımı greft iyileşmesinde büyük önem taşımaktadır. Kan dolaşımı kesilirse kemik hücrelerinin çoğu ölür. Ancak periost, endosteum ve trabeküllerdeki hücrelerin bir kısmı yaşamaya devam eder. Alıcıda bu hücreler

canlılıklarını difüzyon ile sürdürürler. Greftler alıcıdan gelen damarlarla revaskülarize olurlar. Bu yeni damarlar çevre kaslardan ve yumuşak dokulardan gelir (91) .

Çoğu çalışma otojen greftlerin diğer greftlere göre biyolojik olarak üstün olduğunu göstermiştir. Bunda etkili olan iki faktör vardır; bunlar greftin revaskülarizasyonu ve yeni kemik oluşumudur (93,95,96) .

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya ait deneysel cerrahi prosedür Hacettepe Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik Kurul Başkanlığı'nın 05.06.2008 tarih ve 2008/49-1 sayılı izni ile Hacettepe Üniversitesi Rektörlüğü Deneysel Hayvanları Üretim ve Cerrahi Araştırma Merkezinde gerçekleştirildi. Histolojik incelemeler ise Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji A.D. Laboratuvarlarında yapıldı.

#### 3.1. Gereçler

##### 3.1.1. Deneysel Hayvanları ve Cerrahi Gereçler

Çalışmamızda ağırlıkları 3-3.5 kg arasında değişen 6 aylık 18 adet Yeni Zelanda cinsi dişi tavşan kullanıldı (Şekil 3.1.). Çalışma boyunca denekler, veteriner hekim kontrolünde uygun kafeslerde, her bir kafeste bir denek olacak şekilde muhafaza edildi ve uygun oda ısısı koşullarında, yem ve su ihtiyaçları karşılandı.



Şekil 3.1. Yeni Zelanda Tavşanı.



Deney hayvanlarının cerrahisinde aşağıdaki malzemeler kullanıldı;

- Ketamin-HCL (Alfamine® i.m. Alfasan İnt. B.V. Woerden, Hollanda),
- Ksilazin HCL (Alfazyn® i.m. Alfasan İnt. B.V. Woerden, Hollanda),
- Steril ameliyat takımı,
- Oral cerrahi mikromotoru, cerrahi piyasemen ve fizyodispenser,
- Minör cerrahi set,
- 10 cc'lik enjektör,
- %0.9 serum fizyolojik,
- 4.0/2.9 mm çapında paslanmaz çelik trephine frez (Gebr. Brasseler GmbH & Co. KG. Lemgo, Almanya),
- 4.0 vicryl dikiş ipliği,
- 4.0 prolon dikiş ipliği,
- Formaldehit (%10'luk formol).

### **3.1.2 Lazer Cihazı**

Çalışmamızda düşük enerji düzeyli lazer (DEDL) uygulaması için Fotona XD-2 Diyot lazer (Ljubljana, SLOVENYA) cihazı kullanıldı (Şekil 3.2). Fotona XD-2 GaAlAs (Gallium Aluminum Arsenide) aktif ortamlı diyot lazerdir ve iki farklı el aleti ile kullanılabilir (Tablo 3.1). Çalışmamızdaki tüm lazer uygulamaları alet çıkışındaki spot alanının çapı 6mm olan R24-B nolu el aleti ile yapıldı.



Şekil 3.2 Fotona XD2 lazer cihazı ve R24-B el aleti.

**Tablo 3.1.** Fotona XD2 lazer cihazının özellikleri (Lazer cihazı kullanım kılavuzundan)

Dalga boyu	808nm
Güç	0.25-7 W, 4. sınıf lazer
Emisyon modu	Cw, 1:2, 1:4
Frekans	20 Hz- 10 kHz
Zamanlama	5-240s, OFF
Kullanım	Diş hekimliğinin birçok dalında ör; Endodonti, Periodontoloji, Beyazlatma, Yumuşak Doku Cerrahisi, Biyostimülasyon.
Çıkış	R21-B: 200µm, 320µm, R 24-B: 600µm
Hacim	Uzunluk: 195mm, Genişlik: 107mm, Yükseklik: 118mm, Ağırlık: 1050 gr.
Elektrik	230 VAC, 50/60 H

## 3.2. Yöntem

### 3.2.1. Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmamızda kullanılan 18 adet deney tavşanına ait 36 greft alanı 2 ana grup ve her ana grubun 3 alt grubu olmak üzere toplam 6 grupta incelenmiştir.

**Grup A:** Cerrahi sonrası 2. hafta kemik iyileşmesinin incelendiği gruptur. 9 adet deney tavşanı içermektedir.

**Grup A1:** 0.25 W dozda düşük enerji düzeyli lazer uygulanan örneklerin 2. haftadaki greft iyileşmesinin incelendiği gruptur.

**Grup A2:** 0.5 W dozda düşük enerji düzeyli lazer uygulanan örneklerin 2. haftadaki greft iyileşmesinin incelendiği gruptur.

**Grup A3:** 2. hafta greft iyileşmesinin incelendiği kontrol grubudur.

**Grup B:** Cerrahi sonrası 4. hafta kemik iyileşmesinin incelendiği gruptur. 9 adet deney tavşanı içermektedir.

**Grup B1:** 0.25 W dozda düşük enerji düzeyli lazer uygulanan örneklerin 4. haftadaki greft iyileşmesinin incelendiği gruptur.

**Grup B2:** 0.5 W dozda düşük enerji düzeyli lazer uygulanan örneklerin 4. haftadaki greft iyileşmesinin incelendiği gruptur.

**Grup B3:** 4. hafta greft iyileşmesinin incelendiği kontrol grubudur.

Çalışmamızın cerrahi aşaması planlanırken, mümkün olan en az deney hayvanı kullanılarak her alt grupta 6 adet örnek elde edilmesi hedeflendi. Bu amaçla her iki ana gruba ait denekler aşağıda belirtildiği şekilde cerrahi gruplara ayrıldı:

Her iki ana deney grubuna ait 9 adet deney tavşanı her grupta 3 deney tavşanı olacak şekilde 3 alt gruba ayrıldı. Gruplar içindeki tavşanlar rastgele seçildi. Bu üç alt

gruptaki ilk üç deney tavşanının sağ tibiasındaki greft alanına 0.25 W dozunda DEDL uygulaması yapılırken, sol tibiasındaki greft alanına herhangi bir uygulama yapılmadı ve kontrol grubuna dahil edildi. İkinci alt gruptaki üç deney tavşanının sağ tibiasındaki greft alanına 0.5 W dozunda DEDL uygulaması yapılırken, sol tibiasındaki greft alanına herhangi bir uygulama yapılmadı ve kontrol grubuna dahil edildi. Üçüncü alt gruptaki üç deney tavşanının sağ tibiasındaki greft alanına 0.25 W dozunda DEDL uygulaması yapılırken, sol tibiasındaki greft alanına 0.5 W dozunda DEDL uygulaması yapıldı. Böylece her alt grup için 6 adet greft alanı örneği elde edildi (Tablo 3.2) .

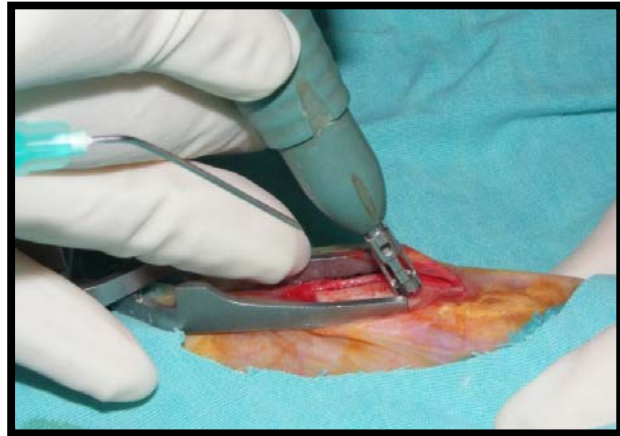
**Tablo 3.2.** Deneklerin Cerrahi Gruplara Dağılımı.

Grup	Greft Bölgesi	Lazer Uygulaması	Sakrifikasyon Zamanı
Grup 1 (3 Denek)	Sağ Tibia Sol Tibia	0.25 W YOK	2 Hafta
Grup 2 (3 Denek)	Sağ Tibia Sol Tibia	0.5 W YOK	2 Hafta
Grup 3 (3 Denek)	Sağ Tibia Sol Tibia	0.25 W 0.5 W	2 Hafta
Grup 4 (3 Denek)	Sağ Tibia Sol Tibia	0.25 W YOK	4 Hafta
Grup 5 (3 Denek)	Sağ Tibia Sol Tibia	0.5 W YOK	4 Hafta
Grup 6 (3 Denek)	Sağ Tibia Sol Tibia	0.25 W 0.5 W	4 Hafta

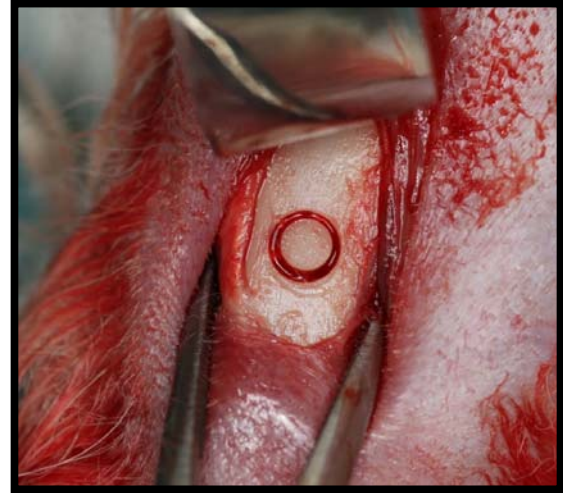
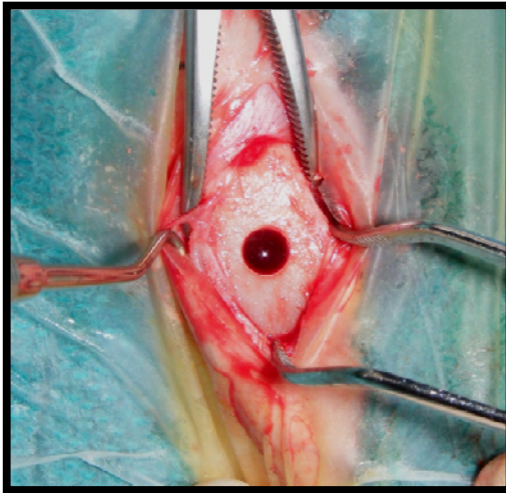
### 3.2.2 Cerrahi Teknik

Tüm cerrahi işlemler 40 mg/kg Ketamin-HCL (Alfamine® i.m. Alfasan International B.V. Woerden, Hollanda) ve 5 mg/kg Ksilazin HCL (Alfazyne® %2 i.m. Alfasan International B.V. Woerden, Hollanda) karışımı ile sağlanan genel anestezi altında, deney hayvanları ile çalışma sertifikası olan aynı cerrah tarafından ve standart cerrahi teknikler uygulanarak gerçekleştirildi. Standart postürde tespit edilen deneklerin sağ ve sol tibialarının medial yüzleri tıraşlanıp povidon iyot solüsyonu ile silindi (Şekil 3.3) . Sağ ve sol bacak fleksiyon pozisyonuna getirilerek tibianın medial yüzeyine

ulaşmak amacıyla 15 no'lu bistüri ile longitudinal yönde 20- 25 mm. uzunluğunda cilt ve cilt altı kesiler yapıldı. Her deneğin sağ ve sol tibiasında dış çapı 4 mm olan trephine frezlerle serum fizyolojik irrigasyonu altında standart kemik defekleri açıldı (Şekil 3.4, 3.5).



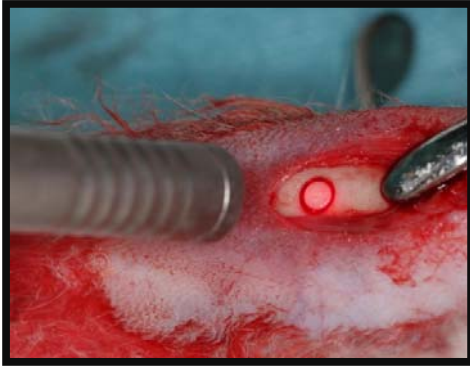
Şekil 3.3: Cerrahi öncesi hazırlık. Şekil 3.4: Trephine frez ile defekt oluşturulması.



Şekil 3.5: Oluşturulan kemik defekti.

Şekil 3.6: Otojen greftin adaptasyonu.

Trephine frez ile her tibiadan alınan kemik doku, karşı taraf tibiadaki defekte otojen greft olarak yerleştirildi (Şekil 3.6) . İlk lazer uygulaması bu aşamada cerrahi alan açıkken yapıldı (Şekil 3.7) . Greftin alıcı alandaki adaptasyonunu arttırmak amacıyla defekt bölgesinin üzerine membran halinde okside edilmiş selüloz (Surgicel®, Ethicon, Inc., Johnson & Johnson company; Somerville, NJ) yerleştirildi ve greftlenen bölgenin üzerindeki periost ve cilt altı dokular 4.0 vicryl sutur ile tespit edildi (Şekil 3.8) . Cilt insizyonu 4.0 prolene sutur ile primer olarak kapatıldı. Cerrahi girişimin hemen öncesinde 50 mg/kg IM seftriakson disodyum ile profilaksi yapıldı. Cerrahi sonrasında 2 gün süre ile 50 mg/kg IM seftriakson disodyum 2x1 uygulandı. 60 mg/kg PO asetaminofen ile analjezi sağlandı.



Şekil 3.7: İntraoperatif lazer uygulaması.

Şekil 3.8: Surgicel® uygulaması

### 3.2.3 Lazer uygulaması

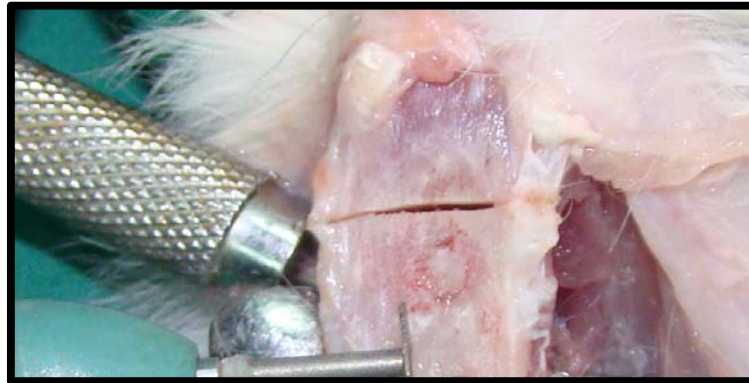
Çalışmamızda “Fotona XD2® Laser” marka 808 nm dalga boyunda GaAlAs diyot lazer kullanıldı. Her uygulamada, 0.25 W veya 0.5 W çıkış gücüyle 60 sn süreyle lazer uygulaması yapıldı. Böylelikle 0.25 W lazer uygulanan gruplarda 8.0 j/cm<sup>2</sup> dozda, 0.5 W lazer uygulanan grupta ise 16.0 j/cm<sup>2</sup> dozda enerji verildi. İlk lazer uygulaması, cerrahi alan açıkken alıcı sahaya ve grefte birlikte yapıldı. Daha sonraki uygulamalar cilt üzerinden yapıldı ve haftada 3 gün olmak üzere 2 hafta boyunca lazer uygulamalarına devam edildi. Lazer uygulamaları sırasında deneklerin bacakları fleksiyonda sabitlenerek insizyon hattı boyunca, cilde temas edilmeden ulaşılabilen en yakın mesafe korunarak, süpürme tarzında hareketler ile ışınlama yapıldı (Şekil 3.9) .



**Şekil 3.9:** Greft sahasına lazer uygulamasını

#### **3.2.4. Örneklerin Alınması**

2 haftalık iyileşmenin incelendiği grupta 12. günde son lazer uygulaması yapıldı ve 14. günde deney hayvanları sakrifiye edildi. 4 haftalık iyileşmenin incelendiği grupta yine 12. günde son lazer uygulaması yapıldı ve 28. günün sonunda deney hayvanları sakrifiye edildi. Deney hayvanlarının sakrifikasyonu CO<sub>2</sub> inhalasyonu ile gerçekleştirildi. Greftlenen kemik defektleri etrafında 4'er mm sağlam kemik doku bırakılacak şekilde, kemik testeresi kullanılarak yapılan osteotomiler ile örnekler elde edildi (Şekil 3.10).



**Şekil 3.10:** Örneklerin kemik testere ile elde edilmesi.

### 3.2.5. Histopatolojik İnceleme

Deney tavşanlarının tibialarından elde edilen örnekler %10'luk formol solusyonuna konularak histopatolojik inceleme için Hacettepe Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji A.D.'na gönderildi. Örneklerin formol solüsyonunda iki hafta süre ile bekletilmesi ile fiksasyon sağlandı. Daha sonra örnekler 300 ml absolu alkol, 50 mg kloralhidrat, 670 ml distile su ve 30 ml %70'lik nitrik asitten oluşan dekalsifikasyon solusyonuna alındı. Solüsyonda yaklaşık 2-3 ay bekletilen örnekler yeterli miktarda dekalsifiye olduktan sonra, rutin doku takibinden geçirilerek parafin bloklara gömüldü. Elde edilen parafin bloklardan Leica SM2010 (Vienna-Avusturya) mikrotom ile 5 µ kalınlığında seri kesitler alınarak “**Masson Trikrom**” üçlü boya ile boyandı. Boyama sonrası kesitler lamel ile kapatılarak ışık mikroskobunda incelendi. Leica® DM4000B mikroskopta (Wetzlar-Almanya) Optronics Microfire (Goleta-ABD) dijital kamera ile x1.6 (16 kez büyütme) büyütmede genel görünüm çekildi. Stereolojik inceleme Cavalieri probu ile Microbrightfield Stereoinvestigator (Williston-ABD) sistemi kullanılarak yapıldı.

### 3.2.6. Bilgisayar Destekli Morfometrik Analiz Yöntemi

Silindir gibi düzgün yapıların hacmi yüzey alanının yükseklik ile çarpımı ile ölçülür. Biyolojik yapılarda ise yüzey alanının düzgün olmaması, ölçülecek yüzeylerin düzgün olmaması ve ölçülecek yükseklik boyunca alanın eşitsizliği farklı biçimde ölçümü gerektirir. Cavalieri yöntemi, 17. yüzyılda yaşayan İtalyan matematikçi Bonaventura Cavalieri'nin geliştirdiği bir hacim hesaplama yöntemidir. Yöntem bu gün stereolojide, değişik şekilli objelerin hacimlerinin hesaplanmasında kullanılan tarafsız bir prensip haline gelmiştir. Prensibin temeli, bilinen aralıklarla yapıdan sistematik rasgele olarak seçilen kalınlığı belli kesitlerin yüzeylerinden birinin alanını hesaplamak ve bu alanı, kesitin kalınlığı ile çarparak o kesitin hacmini bulduktan sonra, diğer kesitler için benzer şekilde elde edilmiş hacim değerlerini toplayıp, tüm yapının hacmini elde etmek şeklinde özetlenebilir.



Çalışmamızdaki hacim ölçümleri Cavalieri prensipleri esas alınarak geliştirilen programla (Microbrightfield Stereoinvestigator, Williston-ABD) bilgisayar ortamında gerçekleştirilmiştir ancak temel formül aşağıdaki gibidir.

$$V = t (\mu\text{m}) \times a/p (\mu\text{m} \times \mu\text{m}) \times (\Sigma P) \mu\text{m}$$

t : kesit kalınlığı

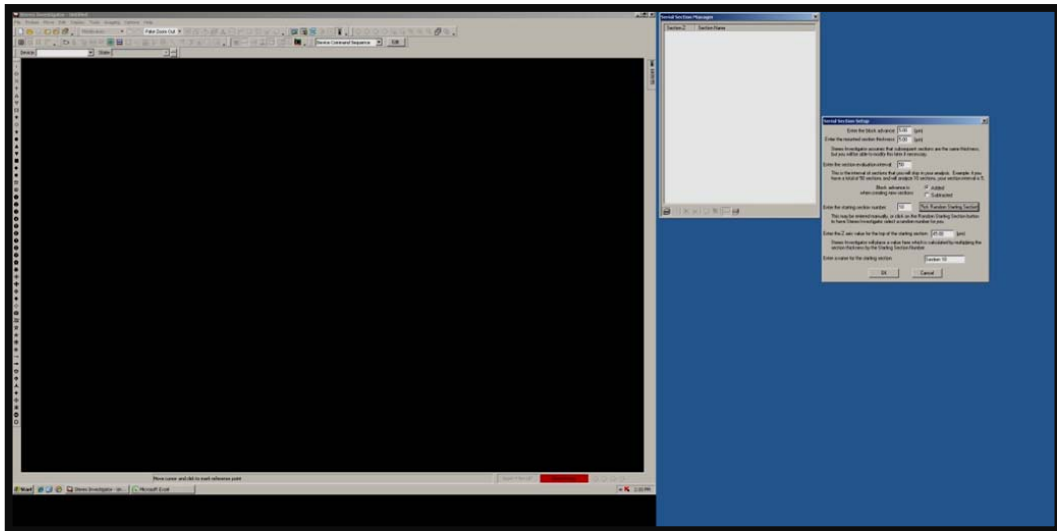
a/p: iki nokta arasındaki alan

$\Sigma P$ : kesiti kesen toplam nokta sayısı

$$\text{Total Hacim} = V_1 + V_2 + \dots + V_n$$

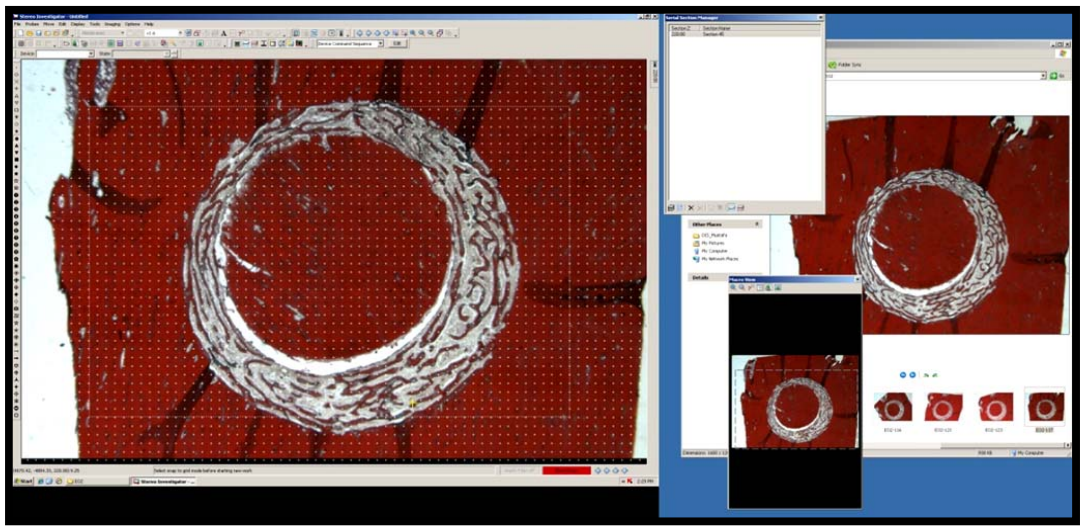
$V_1$ : 1. kesitin hacmi,  $V_2$ : 2. kesitin hacmi,  $V_n$ : n. kesitin hacmi

Dokunun her noktasına eşit sayım şansı vermek için örnekleme, sistematik rastgele yöntem ile yapıldı. Alınan toplam 200 kesitten her 50 tanede bir tanesi (toplam dört kesit) Cavalieri yöntemi kullanılarak ölçüldü (Şekil 3.11) .

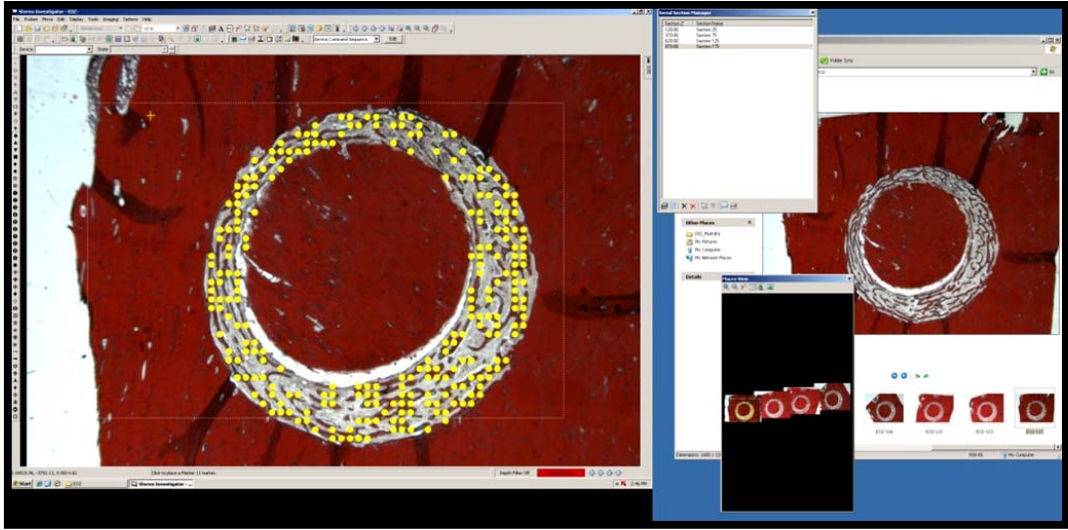


Şekil 3.11: Cavalieri programında kesit aralıklarının belirlenmesi.

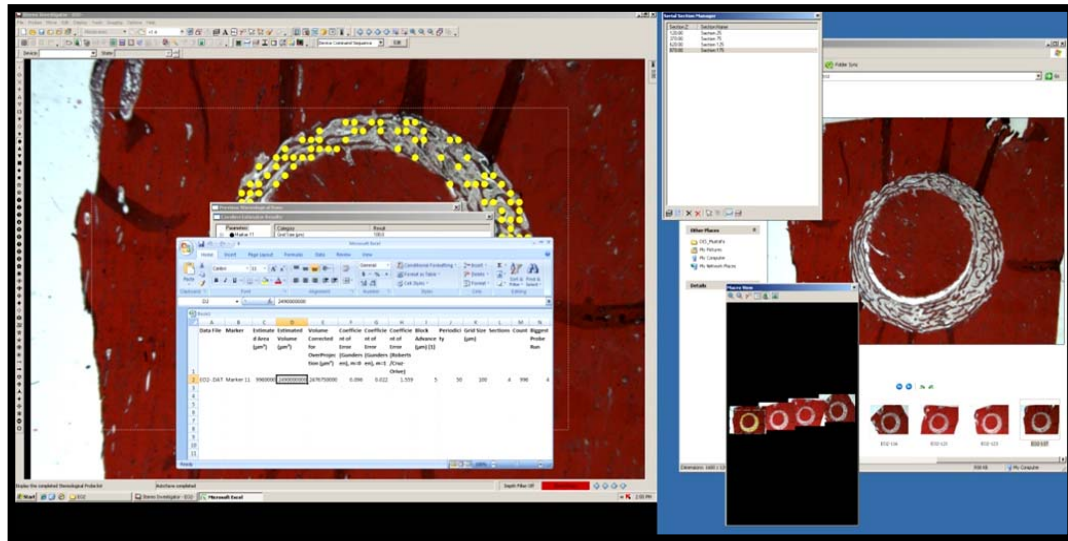
Işın mikroskobunda çekilen resimler üzerine Cavalieri probu konuldu (Şekil 3.12) . Bu probda her nokta arası 100  $\mu\text{m}$  idi ( $a/p= 100 \times 100 = 10.000 \mu\text{m}^2$ ) . Prob yerleştirildikten sonra her kesitte, yeni kemik oluşumu üzerine düşen noktalar işaretlenerek defekt etrafında gelişen yeni kemik hacmi ölçümü yapıldı (Şekil 3.13) . Bütün kesitler sayıldıktan sonra, bilgisayarın otomatik olarak yaptığı ölçüm kaydedildi (Şekil 3.14) . Aynı teknikle her kesitte otojen greftlere ait hacim ölçümleri de yapıldı ve ayrı dosyalara kaydedildi.



**Şekil 3.12:** Cavalieri probunun çekilen resim üzerine yerleştirilmesi.



Şekil 3.13: Yeni oluşan kemik dokunun işaretlenmesi.



Şekil 3.14: Bilgisayarın hesapladığı kemik hacminin kaydedilmesi.

### 3.2.7. İstatistiksel Değerlendirme

Yeni oluşan kemik hacmi ve otojen greft hacmi için istatistiksel analizde gruplar arası karşılaştırma ANOVA; ikili gruplar halinde karşılaştırmalar ise **Tukey** testleri ile gerçekleştirildi. Farklılıklar  $p < 0.05$  değerinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu yönünde yorumlandı.

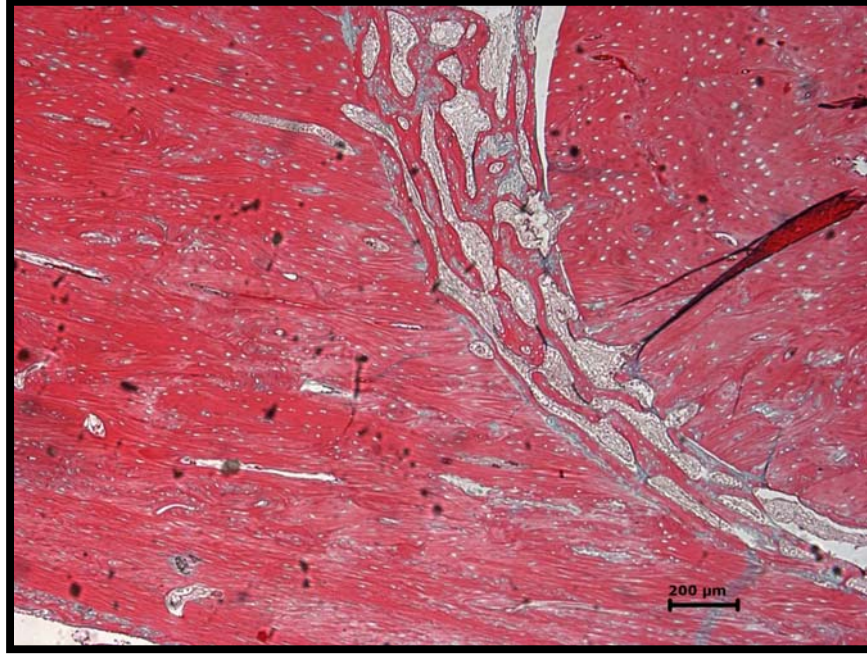
## 4. BULGULAR

### 4.1. Genel Bulgular

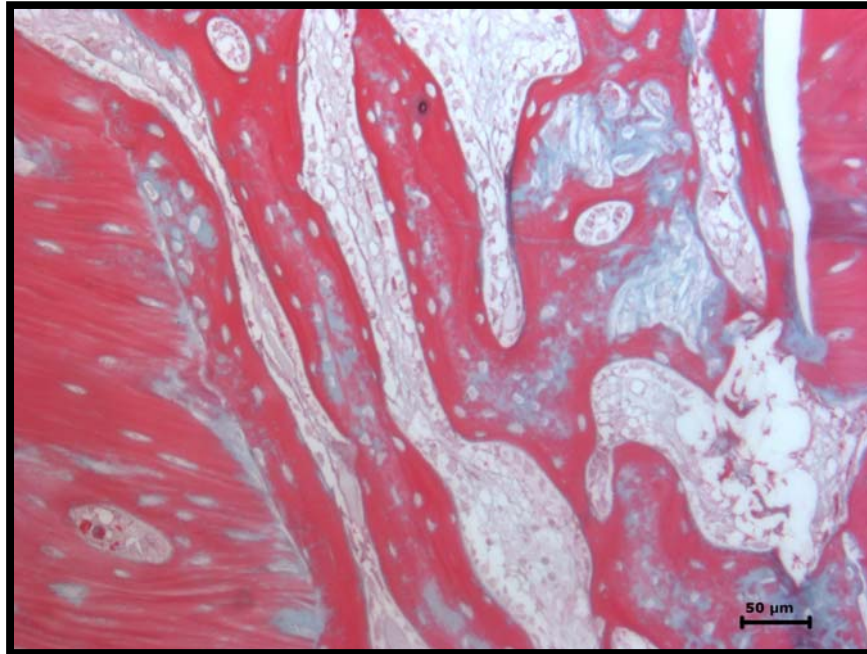
Operasyon sonrası dönemden çalışmanın sonuna kadar olan sürede, cerrahi sahada hiçbir grupta infeksiyon görülmedi. Kemikte oluşturulan defektlere bağlı olarak gelişen tibia fraktürleri nedeniyle 3 çalışma grubundan 4 adet denek çalışma dışı kaldı. Bu deneklerin yerine aynı özellikte ve aynı işlemlerin gerçekleştirildiği yeni tavşanlar konularak grupların planlanan sayıları korundu. Çalışmanın başlangıcında 6 aylık olan tavşanların ortalama ağırlıkları 3-3.5 kg. idi. Çalışma sonunda ise ortalama ağırlık yine 3-3.5 kg. olarak saptandı.

### 4.2. Histopatolojik İnceleme Bulguları

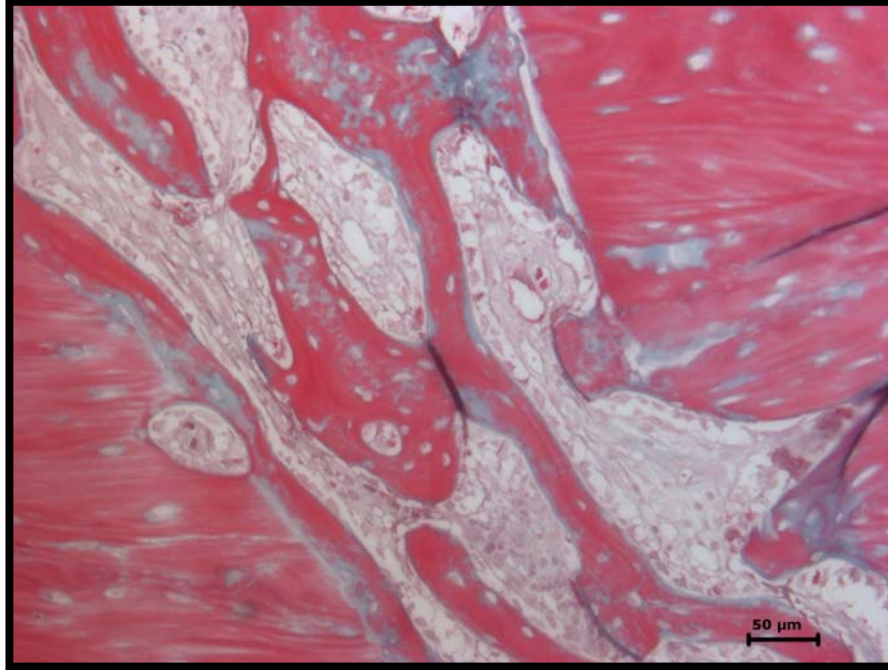
**Grup A1 (Otojen greft + 0.25 W lazer 2. hafta):** Bu gruba ait örneklerin kesitlerinde, defektin periferinden otojen kemik greftine doğru gelişen spongiyoz kemikleşme, lazer uygulamasına bağlı olarak erken dönemde otojen kemik grefti ile birleşmeye başlamıştır. Kemik trabekülaları birleşerek ilkel Havers kanallarını oluşturmaya başlamışlardır. Kemik trabekülaları arasındaki kollajen liflerdeki ve vaskülarizasyondaki artış dikkat çekicidir. Kemik trabekülalarının çevresinde çok iyi gelişmiş osteoblastik aktivite izlenmektedir (Şekil 4.1, 4.2, 4.3) .



**Şekil 4.1:** x 50 . 0.25 W lazer uygulanan grupta periferden merkeze doğru oluşan kemik trabekülaları, ikinci hafta olmasına rağmen merkezdeki otojen kemik grefti ile birleşmeye başlamıştır. Kemik grefti çevresinde oluşmaya başlayan trabekülalarda bu erken birleşmeyi hızlandırmıştır.



**Şekil 4.2:** × 200. Kemik trabekülaları içinde havers kanalları oluşmaya başlamıştır. Kemik trabekülaları otojen kemik grefti ile birleşmeye başlamıştır.



**Şekil 4.3:** × 200. Kemik trabekülaları arasında artan kollojen fibriller ve kan damarları görülmektedir. Osteoblastik aktivite artmıştır.

**Grup B1 (Otojen greft + 0.25 w lazer 4. hafta):** Bu haftada kemik trabekülalarının ikinci haftaya göre daha yoğun olarak birleştiği izlenmektedir. Sayıca çok daha fazla ilkel havers kanalı izlenmektedir. Periferden gelişen spongiyoz kemik, otojen kemik grefti ile çok daha fazla noktadan birleşmeye başlamıştır (Şekil 4.4, 4.5, 4.6, 4.7) .



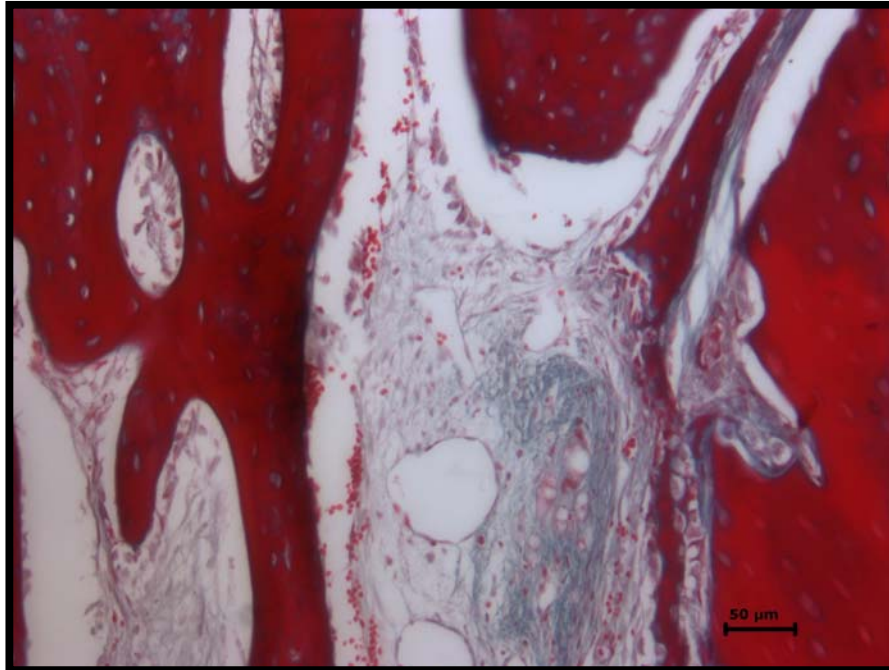
**Şekil 4.4:**  $\times 50$ . Kemik trabeküları birleşerek kompakt kemiğe dönüşmeye başlamışlar ve otojen kemik grefti ile birleşmişler. Kemik trabekülarının bu dönemde kompakt kemiğe dönüşmek üzere değişimini gösteren ilkel havers kanalları çok sıklıkla izlenmektedir. Greftin periferinden başlayan spongiyoz kemikleşme büyük ölçüde merkezdeki greft materyaline ulaşmıştır.



**Şekil 4.5:**  $\times 100$ . Oldukça iyi gelişmiş kan damarları ve osteoblastik aktivite bu evrede oldukça belirgindir.



**Şekil 4.6:**  $\times 100$ . Kemik trabekülalarının birleşmesiyle oluşan kemik daha çok kompakt kemiğe benzer bir yapı kazanmıştır. Havers kanalları etrafında oldukça gelişmiş kan damarları içeren kollajen fibriller görülmektedir.



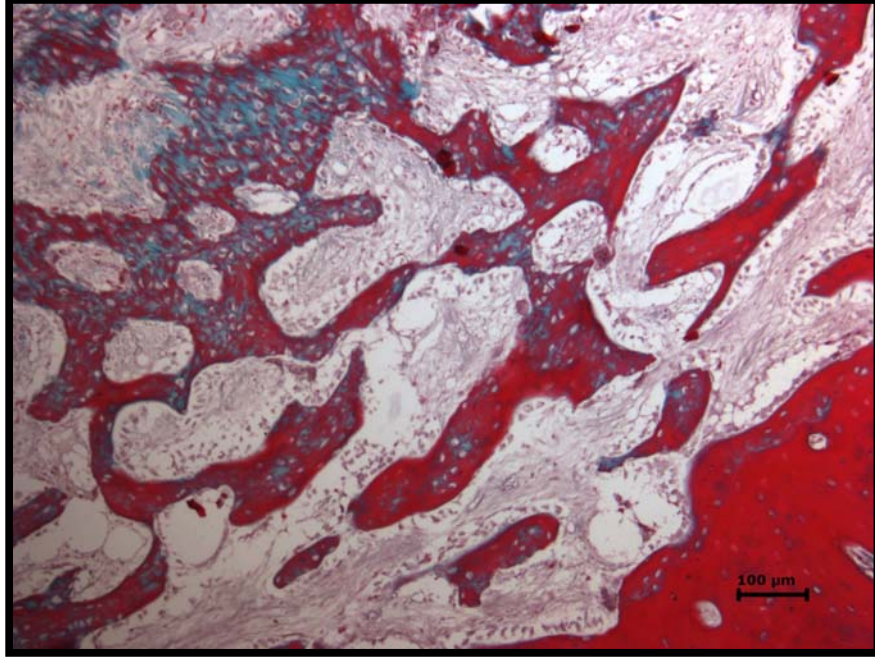
**Şekil 4.7:**  $\times 200$ . Spongiyoz kemiğin merkezdeki otojen greftle birleşmesi, artan kollajen lifler ve kan damarları izlenmektedir.



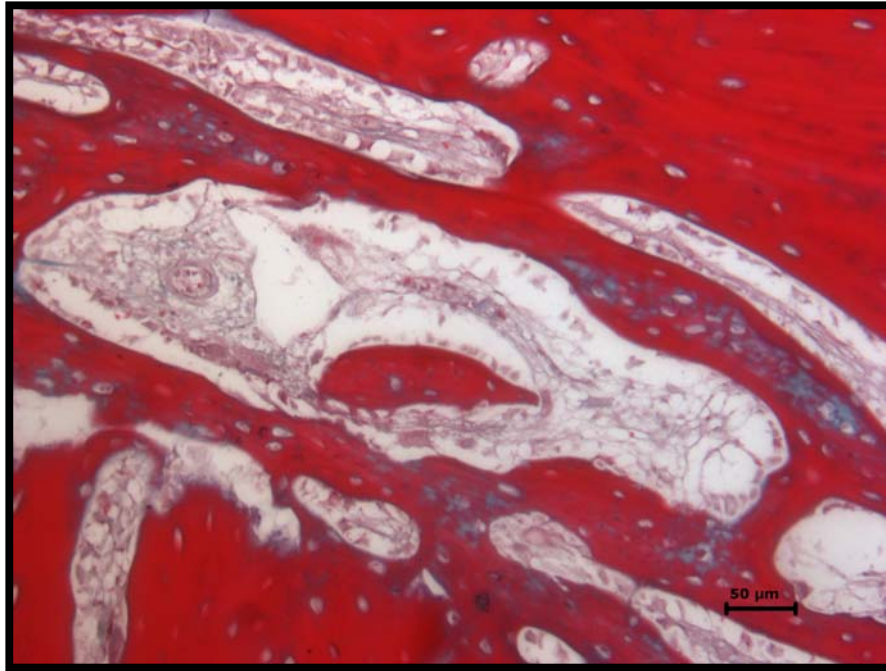
**Grup A2 (Otojen Greft + 0.5 W Lazer 2. hafta):** Defektin periferinden otojen kemik greftine doğru gelişen spongiyoz kemikleşme lazer uygulamasına bağlı olarak otojen kemik grefti ile birleşmeye erken dönemde başlamıştır. Kemik trabekülaları birleşerek ilkel havers kanallarını oluşturdukları izlenmektedir. Bu bulgu 0.25 W lazer uygulanan gruba benzemektedir. Kemik trabekülaları arasında artan kollajen lifleri ve vaskülarizasyon izlenmektedir. Kemik trabekülalarının etrafında çok iyi gelişmiş osteoblastik aktivite izlenmektedir. 0.25 W lazer uygulanan gruba benzer olarak bu grupta da otojen kemik greftinde henüz yeniden kemikleşme gözlenmemektedir (Şekil 4.8, 4.9, 4.10, 4.11) .



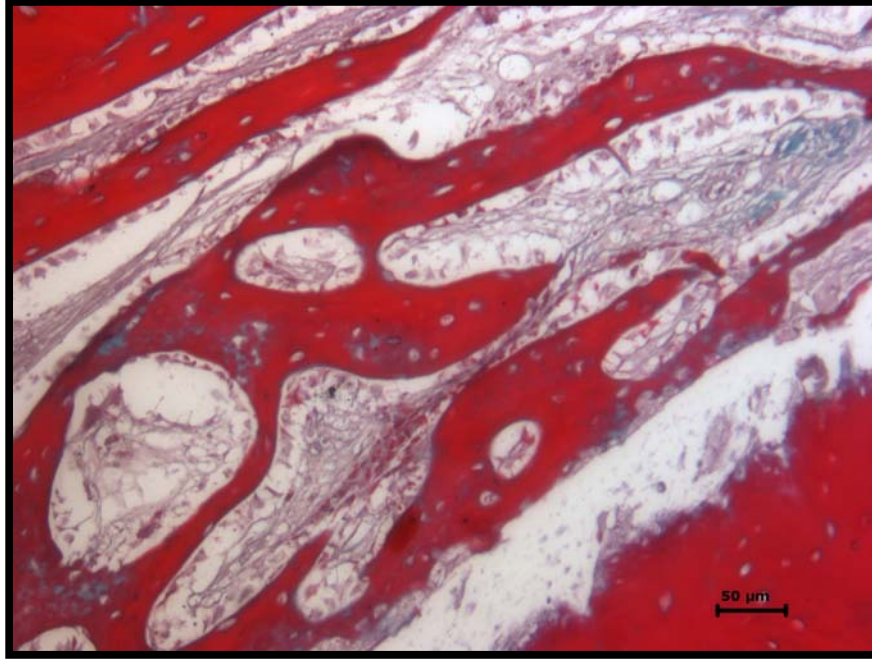
**Şekil 4.8:** ×50. Spongiyoz kemikleşme ile oluşan kemik trabekülaları birleşmiş ve içlerinde havers kanalları gelişmeye başlamış. Otojen kemik grefti ile birleşmenin başladığı gözlenmektedir.



**Şekil 4.9:** ×100. Birleşmeye başlayan trabekülalar arasında gelişkin kollajen fibril, osteoblastik aktivite ve vaskülarizasyon izlenmekte.

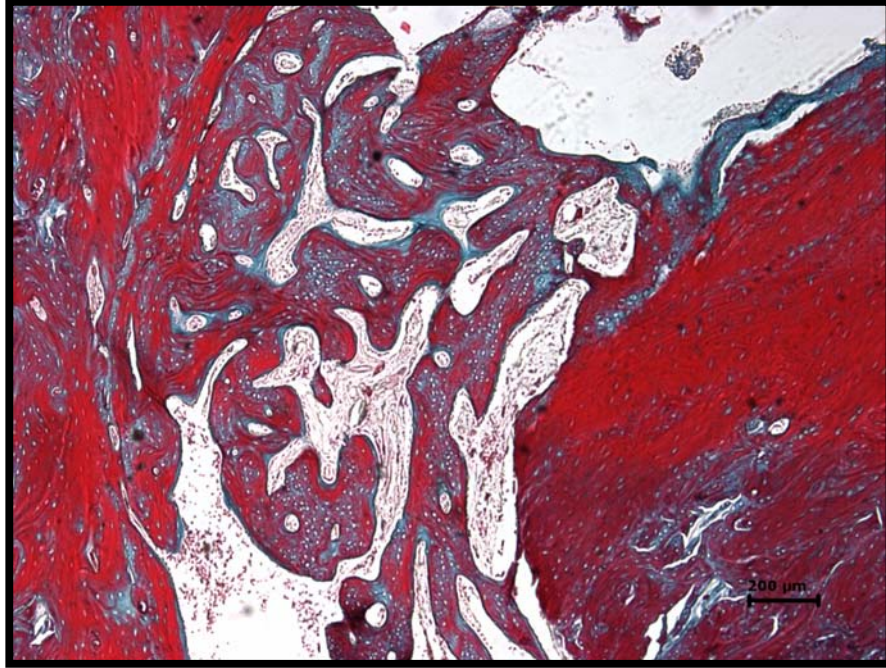


**Şekil 4.10:** ×200. Spongiyoz kemik trabekülaları yer yer otojen kemik grefti ile birleşmiştir.

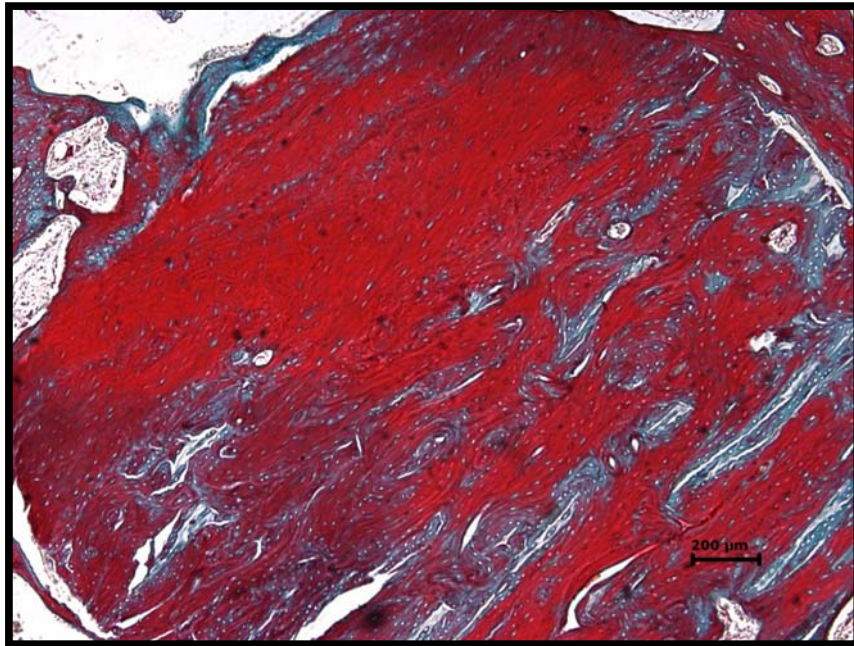


**Şekil 4.11:** ×200. Kemik trabekülaları içinde havers kanalları, trabekülalar arasında da kan damarları ve gelişkin kollajen fibriller oluşmaya başlamıştır.

**Grup B2 (Otojen Greft + 0.5 W Lazer 4. hafta):** Bu haftada ikinci haftaya göre daha yoğun olarak birleşen kemik trabekülaları dikkat çekmektedir. İkinci haftaya oranla sayıca çok daha fazla ilkel havers kanalı izlenmektedir. Bu grup 0.25 W lazer uygulanan grubun 4. hafta iyileşmesine oranla daha az trabeküler birleşme göstermektedir ve sayıca daha az havers kanalı izlenmektedir. Ayrıca periferden gelişen spongiyoz kemik, otojen kemik grefti ile çok daha fazla noktadan birleşmeye başlamıştır. Otojen kemik grefti içersinde otojen greftin periferinden başlayıp merkeze doğru ilerliyen kan damarları çevresinde yeni kemikleşme odakları izlenmektedir. Bu bulgu 0.25 W lazer uygulanan grupta gözlenmemektedir (Şekil 4.12, 4.13, 4.14, 4.15) .



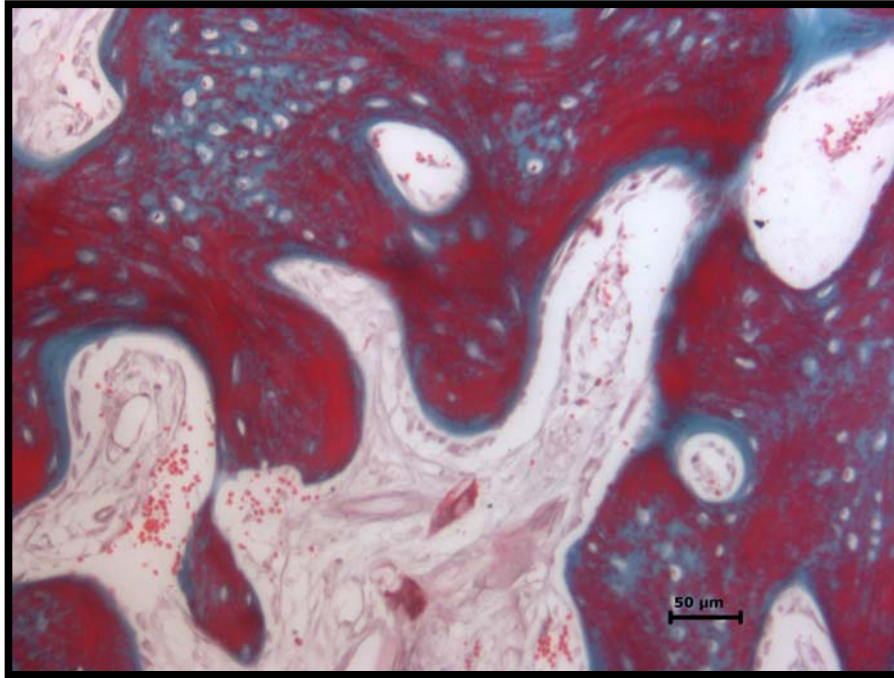
**Şekil 4.12:** ×50. Kemik trabekülaları artan biçimde birleşmeye başlamışlar ve merkezdeki otojen greftle kaynaşmışlardır.



**Şekil 4.13:** ×50 Merkezdeki kemik grefti yeniden kemikleşmeye başlamış. Otojen greftin periferinden başlayarak merkeze doğru yoğun kollojen fibriller ve kan damarlarının greft içine girdiği gözlenmiştir.



**Şekil 4.14:** ×100. Trabekülalarının birleşerek havers kanallarını oluşturmaya başladığı gözlenmektedir. Trabekülalar arasındaki vaskülarizasyonda, kollajen matriksde ve osteoblastik aktivitede artış izlenmekte.

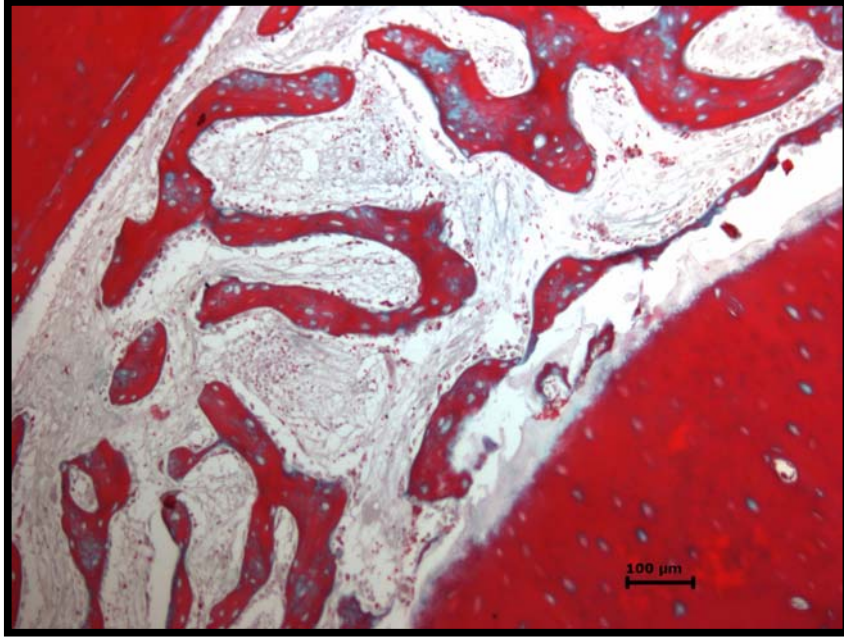


**Şekil 4.15:** x 200. Kemik trabekülleri arasında artmış vaskülarizasyon.

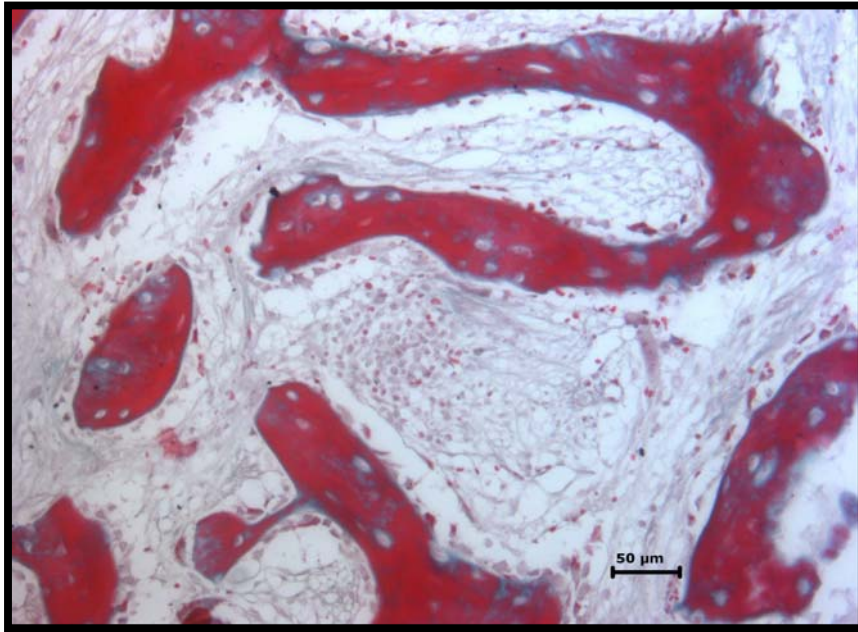
**Grup A3 (Sadece Otojen Greft 2. hafta):** Bu haftada defektin periferinden merkezdeki otojen grefte doğru gelişen spongiyoz kemikleşme izlenmektedir. Spongiyoz kemik merkezdeki otojen kemik grefti ile birleşmemiştir. Spongiyoz kemik trabekülaları arasında az da olsa vaskülarizasyon başlamıştır fakat lazerli gruba göre daha az gelişme izlenmektedir. Kemik trabekülalarının etrafında iyi gelişmiş osteoblastik aktivite izlenmektedir (Şekil 4.16, 4.17, 4.18) .



**Şekil 4.16:** ×50. Spongiyoz kemik trabekülaları izlenmektedir. 2. haftada trabekülalar henüz birleşmemiştir. Otojen kemik grefti intaktır. Merkezdeki otojen kemik grefti ile iyileşmeye bağlı gelişen spongiyoz kemik tam olarak birbirleriyle birleşmemiştir.

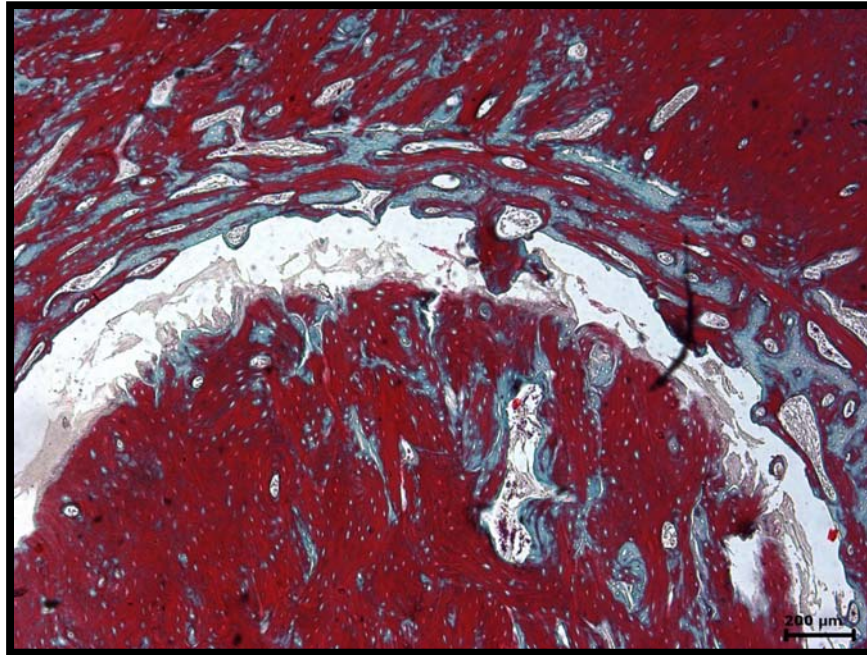


**Şekil 4.17:**  $\times 100$ . Kemik trabekülaları arasında kollajen fibriller ve vaskülarizasyon izlenmekte. Trabekülalar ile otojen kemik grefti arasında henüz birleşme izlenmemektedir. Oluşan öncü spongiyöz kemikte trabekülaların çevresindeki osteoblastik aktivite dikkat çekmektedir.



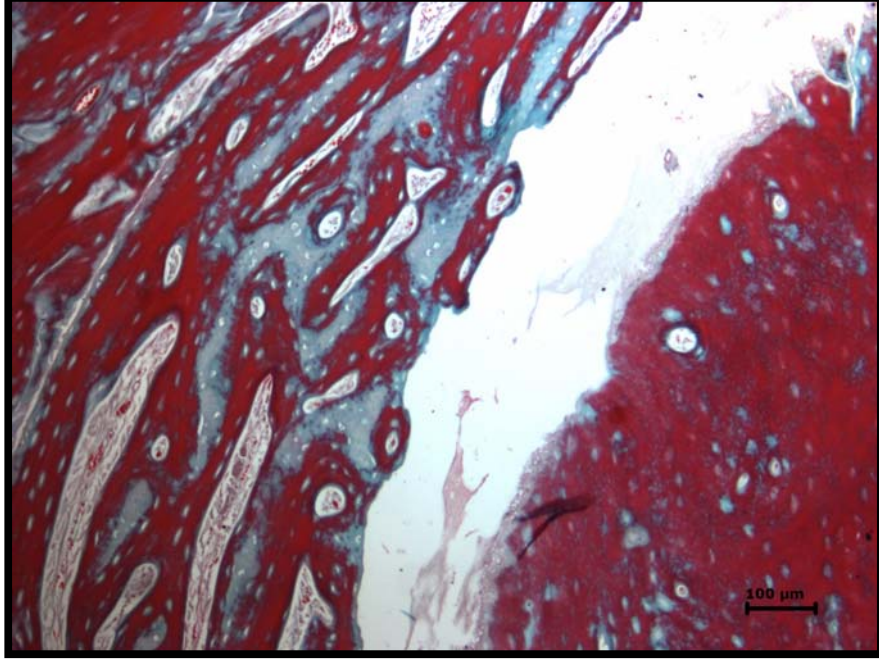
**Şekil 4.18:**  $\times 200$ . İyileşmeye bağlı gelişen kemik trabekülaları izlenmekte. Kemik trabekülalarının etrafındaki osteoblastik aktivite ve trabekulların arasındaki kollajen matris içinde bulunan az da olsa gelişmiş olan kan damarları izlenmektedir.

**Grup B3 (Sadece Otojen Greft 4. hafta):** Bu haftada periferden otojen kemik greftine doğru gelişen spongiyoz kemik trabekülaları birleşmeye başlamıştır. Kemik trabekülalarında havers kanalları oluşmaya başlamıştır. Lazer uygulanan grupların aksine 4. haftada bile periferden gelişen kemikleşme merkezdeki otojen greftle birleşmemiştir. Otojen kemik greftinde remodelling'in başladığı gözlenmektedir (Şekil 4.19, 4.20, 4.21, 4.22) .

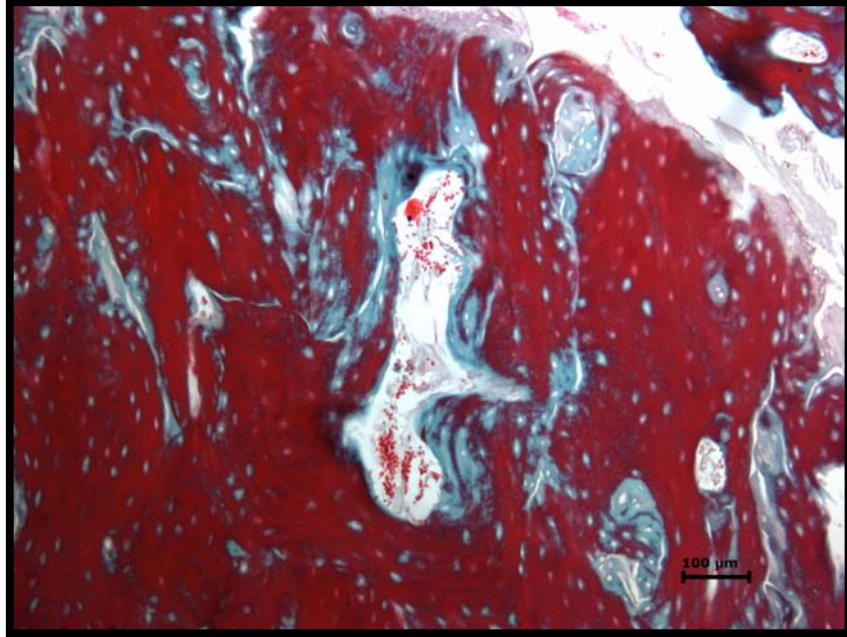


**Şekil 4.19:** ×50. Spongiyoz kemikleşmeye bağlı gelişen trabekülalar yer yer birleşmeye başlamıştır. Merkezdeki otojen greftle kemik trabekülaları bu haftada hala tam olarak birleşmemiştir. Otojen kemik greftinde rezorpsiyon ve yeniden kemikleşme bu haftada başlamıştır.

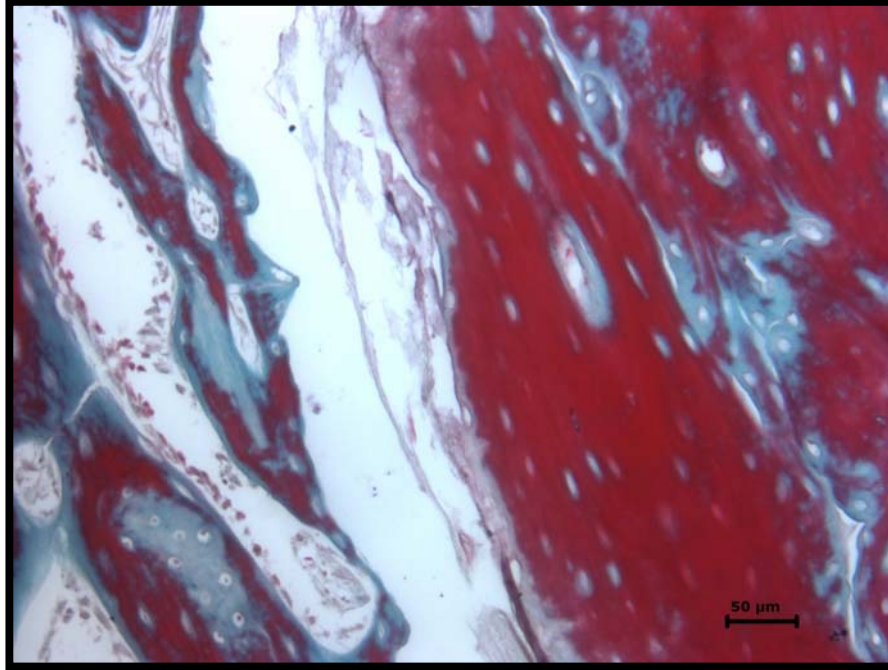




**Şekil 4.20:** ×100. Gelişen kemik trabekülaları birleşmiş ve içlerinde havers kanalları oluşmaya başlamıştır.



**Şekil 4.21:** x100. Otojen greft içersinde otojen greftin periferinden başlayıp merkeze doğru ilerliyen kan damarları çevresinde yeni kemikleşme odaklarının olduğu saptanmıştır.



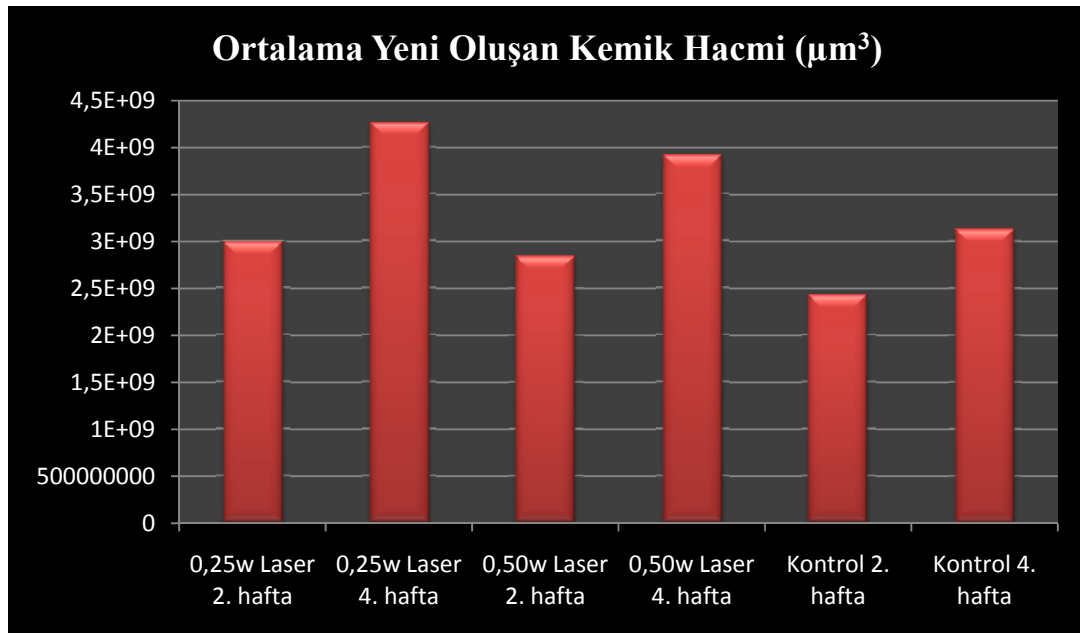
**Şekil 4.22:** x200. Periferden gelişen kemikleşmenin halen merkezdeki otojen grefte ulaşamamış olduğu gözlenmektedir.

### 4.3. Yeni Oluşan Kemik Hacmi Ölçüm Bulguları

Defekt çevresi ile otojen greft arasındaki alanda yeni oluşan kemik doku hacminin ölçümü sonucunda en fazla miktarda yeni kemik oluşumu ortalama  $4.2 \text{ mm}^3$  ile **B1** (0.25 W lazer + otojen greft uygulanan grubun 4. haftadaki kemik iyileşmesi) grubunda gözlenmiştir. En düşük miktarda yeni kemik oluşumu ise ortalama  $2.4 \text{ mm}^3$  ile **A3** (Kontrol grubu 2. haftada kemik iyileşmesi) grubunda gözlenmiştir (Tablo 4.1), (Şekil 4.23).

**Tablo 4.1:** Tanımlayıcı İstatistik Tablosu (Yeni Oluşan Kemik Hacmi)

Ölçümler ( $\mu\text{m}^3$ )	N	Ortalama $\pm$ S.D.	Minimum	Maksimum
0.25w Lazer 2. H	6	2982483333,33 $\pm$ 260298293,63	2737500000	3352400000
0.25w Lazer 4. H	6	4255750000,00 $\pm$ 152654430,00	3987500000	4382500000
0.50w Lazer 2. H	6	2847833333,33 $\pm$ 168551673,58	2655000000	3112500000
0.50w Lazer 4. H	6	3911166666,67 $\pm$ 238213489,68	3450000000	4087500000
Kontrol 2. H	6	2430333333,33 $\pm$ 156831650,72	2155000000	2582500000
Kontrol 4. H	6	3129166666,67 $\pm$ 114342322,29	2955000000	3250000000
<b>Toplam</b>	<b>36</b>	<b>3259455555,56 <math>\pm</math> 660666180,87</b>	<b>2155000000</b>	<b>4382500000</b>

**Şekil 4.23:** Ortalama Yeni Oluşan Kemik Hacmi

**Tukey Testi ile yapılan gruplararası karşılaştırmaların sonuçlarına göre;**

Grup A1 ile Grup A2 arasındaki fark, Grup A1 ile Grup B3 ve Grup A2 ile Grup B3 arasındaki fark haricinde tüm gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur (Tablo 4.2) .

Sonuç olarak yeni oluşan kemik hacimleri açısından değerlendirildiğinde en büyük istatistiksel anlamlılık 0.25 W lazer grubuna ait 4. hafta değerleri ile aynı haftadaki kontrol grubu arasında yer almaktadır.

Buna karşın 0.25 W lazer uygulanan grup ile 0.5 W lazer uygulanan grup arasında 2. haftada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Bunlara ek olarak 2. haftaya ait değerlerde 0.25 W lazer uygulanan grup ile 0.5 W lazer uygulanan grup arasındaki fark anlamsızdır. Aynı şekilde 0.25 W ve 0.5 W lazer uygulanan grupların 2. hafta değerleri ile lazer uygulanmayan grubun 4. hafta değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

**Tablo 4.2:** Tukey Testi ile gruplararası karşılaştırma (Yeni oluşan kemik hacmi)

Gruplar (a)	Gruplar (b)	Ortalama Fark (a-b)	Standart Hata	p
0.25w Laser 2. hafta	0.25w Laser 4.hafta	-1273266666,67 <sup>***</sup>	109006687,70	,000
	0.50w Laser 2.hafta	134650000,00	109006687,70	,816
	0.50w Laser 4. hafta	-928683333,33 <sup>***</sup>	109006687,70	,000
	Kontrol 2. hafta	552150000,00 <sup>***</sup>	109006687,70	,000
	Kontrol 4. hafta	-146683333,33	109006687,70	,758
0.25w Laser 4.hafta	0.25w Laser 2. hafta	1273266666,67 <sup>***</sup>	109006687,70	,000
	0.50w Laser 2.hafta	1407916666,67 <sup>***</sup>	109006687,70	,000
	0.50w Laser 4. hafta	344583333,33 <sup>*</sup>	109006687,70	,038
	Kontrol 2. hafta	1825416666,67 <sup>***</sup>	109006687,70	,000
	Kontrol 4. hafta	1126583333,33 <sup>***</sup>	109006687,70	,000
0.50w Laser 2.hafta	0.25w Laser 2. hafta	-134650000,00	109006687,70	,816
	0.25w Laser 4.hafta	-1407916666,67 <sup>***</sup>	109006687,70	,000
	0.50w Laser 4. hafta	-1063333333,33 <sup>***</sup>	109006687,70	,000
	Kontrol 2. hafta	417500000,00 <sup>**</sup>	109006687,70	,007
	Kontrol 4. hafta	-281333333,33	109006687,70	,133
0.50w Laser 4. hafta	0.25w Laser 2. hafta	928683333,33 <sup>***</sup>	109006687,70	,000
	0.25w Laser 4.hafta	-344583333,33 <sup>*</sup>	109006687,70	,038
	0.50w Laser 2.hafta	1063333333,33 <sup>***</sup>	109006687,70	,000
	Kontrol 2. hafta	1480833333,33 <sup>***</sup>	109006687,70	,000
	Kontrol 4. hafta	782000000,00 <sup>***</sup>	109006687,70	,000
Kontrol 2. hafta	0.25w Laser 2. hafta	-552150000,00 <sup>***</sup>	109006687,70	,000
	0.25w Laser 4.hafta	-1825416666,67 <sup>***</sup>	109006687,70	,000
	0.50w Laser 2.hafta	-417500000,00 <sup>**</sup>	109006687,70	,007
	0.50w Laser 4. hafta	-1480833333,33 <sup>***</sup>	109006687,70	,000
	Kontrol 4. hafta	-698833333,33 <sup>***</sup>	109006687,70	,000
Kontrol 4. hafta	0.25w Laser 2. hafta	146683333,33	109006687,70	,758
	0.25w Laser 4.hafta	-1126583333,33 <sup>***</sup>	109006687,70	,000
	0.50w Laser 2.hafta	281333333,33	109006687,70	,133
	0.50w Laser 4. hafta	-782000000,00 <sup>***</sup>	109006687,70	,000
	Kontrol 2. hafta	698833333,33 <sup>***</sup>	109006687,70	,000

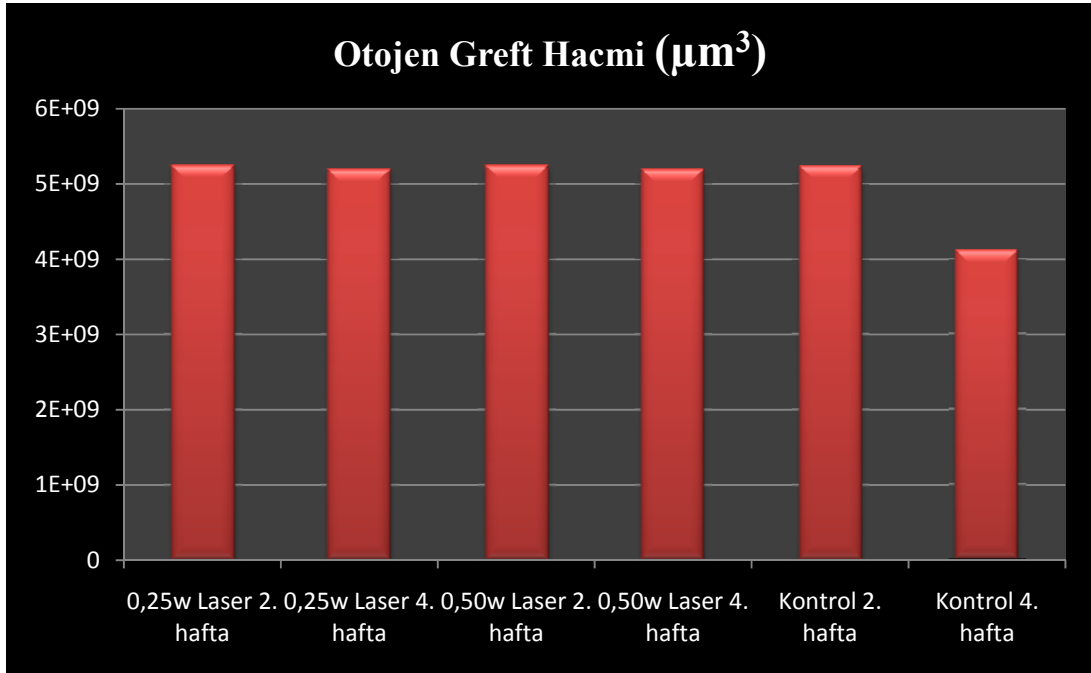
\* p<0,05 , \*\*p<0,01 , \*\*\*p<0,001

#### 4.4. Otojen Greft Hacmi Ölçüm Bulguları

Defekt içerisindeki otojen kemik grefti hacminin ölçümü sonucunda en fazla otojen greft hacmi ortalama  $5.249 \text{ mm}^3$  ile **A1** (0.25 W lazer + otojen greft uygulanan grubun 2. haftadaki kemik iyileşmesi) grubunda gözlenmiştir. En düşük otojen greft hacmi ise ortalama  $4.843 \text{ mm}^3$  ile **B3** (Kontrol grubu 4. haftada kemik iyileşmesi) grubunda gözlenmiştir (Tablo 4.3), (Şekil 4.24).

**Tablo 4.3:** Tanımlayıcı İstatistik Tablosu (Otojen Kemik Grefti Hacmi)

Ölçümler ( $\mu\text{m}^3$ )	N	Ortalama $\pm$ S.D.	Minimum	Maximum
0.25w Laser 2. H	6	5249575000,00 $\pm$ 12312991,11	5231700000	5267800000
0.25w Laser 4. H	6	5201058333,33 $\pm$ 25865235,68	5157500000	5227500000
0.50w Laser 2.H	6	5246466666,67 $\pm$ 12457715,15	5231800000	5266700000
0.50w Laser 4. H	6	5201016666,67 $\pm$ 15645499,89	5178500000	5221500000
Kontrol 2. H	6	5239250000,00 $\pm$ 9522132,11	5221700000	5249500000
Kontrol 4. H	6	4843916666,67 $\pm$ 47598252,77	4751500000	4881800000
<b>Toplam</b>	<b>36</b>	<b>5163547222,22 <math>\pm</math> 148109675,07</b>	<b>4751500000</b>	<b>5267800000</b>



**Şekil 4.24:** Ortalama Otojen Greft Hacmi

**Tukey Testi ile yapılan gruplararası karşılaştırmaların sonuçlarına göre;**

Otojen greft hacminin gruplara göre dağılımında, Grup B3 ile tüm diğer gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Buna ek olarak Grup A1 ile Grup B1, Grup A1 ile Grup B2, Grup A2 ile Grup B1 ve Grup A2 ile B2 arasındaki farklar da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bunları haricindeki tüm farklılıklar istatistiksel olarak anlamsızdır (Tablo 4.4) .

Sonuç olarak genelde 2. hafta ile 4. hafta değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, aynı haftaya ait değerler arasındaki farklar anlamsızdır. Ancak, 2. hafta kontrol grubu değerleri ile 0.25 W ve 0.5 W lazer uygulanan grupların 4. hafta değerleri arasındaki farklar da istatistiksel olarak anlam taşımamaktadır. Bunlara ek olarak otojen greft hacmi kontrol grubunun 4. hafta değerleri ile diğer tüm gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.

**Tablo 4.4:** Tukey Testi kullanılarak gruplararası karşılaştırma (Otojen Greft hacmi)

Gruplar (a)	Gruplar (b)	Ortalama Fark (a-b)	Standart Hata	p
0.25w Laser 2. hafta	0.25w Laser 4.hafta	48516666,67*	14096613,40	,019
	0.50w Laser 2.hafta	3108333,33	14096613,40	1,000
	0.50w Laser 4. hafta	48558333,33*	14096613,40	,019
	Kontrol 2. hafta	10325000,00	14096613,40	,976
	Kontrol 4. hafta	405658333,33***	14096613,40	,000
0.25w Laser 4. hafta	0.25w Laser 2. hafta	-48516666,67*	14096613,40	,019
	0.50w Laser 2.hafta	-45408333,33*	14096613,40	,033
	0.50w Laser 4. hafta	41666,67	14096613,40	1,000
	Kontrol 2. hafta	-38191666,67	14096613,40	,103
	Kontrol 4. hafta	357141666,67***	14096613,40	,000
0.50w Laser 2. hafta	0.25w Laser 2. hafta	-3108333,33	14096613,40	1,000
	0.25w Laser 4.hafta	45408333,33*	14096613,40	,033
	0.50w Laser 4. hafta	45450000,00*	14096613,40	,033
	Kontrol 2. hafta	7216666,67	14096613,40	,995
	Kontrol 4. hafta	402550000,00***	14096613,40	,000
0.50w Laser 4. hafta	0.25w Laser 2. hafta	-48558333,33*	14096613,40	,019
	0.25w Laser 4.hafta	-41666,67	14096613,40	1,000
	0.50w Laser 2.hafta	-45450000,00*	14096613,40	,033
	Kontrol 2. hafta	-38233333,33	14096613,40	,102
	Kontrol 4. hafta	357100000,00***	14096613,40	,000
Kontrol 2. hafta	0.25w Laser 2. hafta	-10325000,00	14096613,40	,976
	0.25w Laser 4.hafta	38191666,67	14096613,40	,103
	0.50w Laser 2.hafta	-7216666,67	14096613,40	,995
	0.50w Laser 4. hafta	38233333,33	14096613,40	,102
	Kontrol 4. hafta	395333333,33***	14096613,40	,000
Kontrol 4. hafta	0.25w Laser 2. hafta	-405658333,33***	14096613,40	,000
	0.25w Laser 4.hafta	-357141666,67***	14096613,40	,000
	0.50w Laser 2.hafta	-402550000,00***	14096613,40	,000
	0.50w Laser 4. Hafta	-357100000,00***	14096613,40	,000
	Kontrol 2. Hafta	-395333333,33***	14096613,40	,000

\* p&lt;0,05 , \*\*p&lt;0,01 , \*\*\*p&lt;0,001



## 5. TARTIŞMA

Kemik dokunun hasarı travmalar, çeşitli patolojiler ve cerrahi işlemler sonrasında oluşabilmektedir. Bu hasarın onarımı lokal ve sistemik bir çok faktöre bağlı olarak gelişen kompleks bir süreç ile gerçekleşir (97) . Organizma sahip olduğu mükemmel iyileşme kapasitesi sayesinde çoğu zaman kemiğin yapısal ve mekaniksel hasarını rahatça onarabilmektedir. Ancak bu kapasitenin de limitleri vardır ve bazı durumlarda tam iyileşme gerçekleşemez (9) . Örnek olarak kemik fragmanlarının kaybı sonrasında ya da patolojik kemik dokunun çıkarılması sonucunda oluşan kemik defektleri bazen fizyolojik onarım kapasitesini aşan boyutlara ulaşabilmektedir (9) .

Bugüne kadar fizyolojik onarım kapasitesini aşan defektleri onarmak ve kemik iyileşmesi hızını arttırmak amacıyla birçok farklı teknik üzerinde çalışılmıştır. Bunların arasında otojen greftleme, allojen greftleme, büyüme faktörlerinin ve polimerik membranların uygulanması gibi teknikler yer almaktadır (98-102) . Otojen greftleme teknikleri biyoyumluluk, osteointegrasyon ve yüksek osteojenik potansiyel gibi üstün özellikleri sayesinde diğer tekniklere oranla daha sık tercih edilmektedir (103-105) .

Kemik iyileşmesinin yumuşak dokuya oranla daha yavaş ilerlemesi, bilim adamlarını kemik defektlerinin iyileşmesinin hızlandırılması yönünde çalışmaya itmiştir. Bu alanda yapılan birçok çalışmada kimyasal stimülasyon (kemik morfojenik proteinler, kalsitonin v.b.), ve fiziksel stimülasyon (ultrason, elektromanyetik uyarım, elektriksel uyarımlar, hiperbarik oksijen tedavisi v.b.), gibi uygulamaların kemik iyileşmesi üzerindeki etkileri incelenmiştir (5,106-108) .

Son zamanlarda düşük enerji düzeyli lazer (DEDL) tedavisinin kemik iyileşmesi üzerindeki etkileri birçok araştırmacının ilgi odağı haline gelmiştir. Literatürde bu konu ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunluğunda deney hayvanı olarak ratlar kullanılmıştır (109-112) . Ancak ratlar zayıf iskelet yapıları nedeniyle kemik iyileşmesi araştırmalarında denek olarak uygun görülmemektedirler (113) . Otojen greftlerle onarılan kemik defektlerinin iyileşmesinde DEDL tedavisinin etkilerini araştırmayı planladığımız

çalışmamızda deney hayvanı olarak yeni zelandalı tavşanlarını seçmemizdeki neden bu türün uygun doku, boyut ve anatomiye sahip en düşük filogenetik tür olmasıdır.

Kemik iyileşmesinin incelendiği çalışmalarda deneysel olarak oluşturulan defektler genellikle spontan olarak iyileşebilmektedir. Bir kemik defektindeki iyileşmenin miktarı, defekt büyüklüğüyle önemli oranda bağlantılıdır. Bu nedenle iyileşmenin incelenmesi için oluşturulacak defekt tipi spontan olarak iyileşebilecek boyuttan fazla olmalıdır. **Kritik boyutlu defekt**, bir hayvanda her hangi bir osteopromotif materyal kullanılmadan yaşam boyu spontan kemik yapımı ile iyileşme gösteremeyen en küçük boyutlu kemik hasarı olarak tanımlanmaktadır. Bu tip defektler kemik dolumundan çok, fibroz bağ dokusu dolumu ile iyileşme eğilimi göstermektedirler (114) . Bu nedenle kemik iyileşmesinin incelenmesinde optimum deney şartlarını sağlayabilmek için en uygun defekt modelinin oluşturulması gerekmektedir. Bu konuda yapılmış birçok çalışma, defekt modelinin nasıl olması gerektiği konusundaki tartışmaları da beraberinde getirmiştir (113) . Genel olarak kabul edilmiş yaklaşımlar arasında optimum deney şartlarında kritik defekt boyutunu etkileyen 5 önemli parametre; hayvan türü, hayvan yaşı, defektlerin anatomik lokasyonu ve defektlerin boyu olarak sıralanabilir (115-117) . Çalışmamızda kullanılan 18 deney tavşanının yaşı, cinsiyeti, oluşturulan defektin hacmi ve anatomik lokalizasyonu standarttır. Böylece deney hayvanlarının özelliklerine bağlı olarak kemik iyileşmesini etkileyebilecek unsurlar en aza indirgenmiştir. Kullandığımız deney tavşanlarına ait kritik defekt boyutunu belirlemek üzere bir ön çalışma yapılmış ve tibia medialinde lokalize 4 mm çapında, 1 mm derinliğindeki defektin 4 haftada spontan olarak iyileşmediği saptanmıştır. Literatürdeki araştırmaların deney protokollerinde genellikle rat tibiasında ya da rat kalvaryumunda silindirik frezler yardımıyla kemik defektleri oluşturulmuştur (105,111,118,119) . Tahmin edilebileceği üzere rastgele frez darbeleri ile her denekte aynı boyutta kemik defekti oluşturabilmek son derece güçtür. Bu nedenle çalışmamızda, üzerinde derinlik kontrolünü sağlayan işaretlerin bulunduğu, dış çapı 4, iç çapı 2.9 mm olan standart trephine frezler kullanılmıştır. Böylelikle tek frez darbesi ile 4 mm çapında, 1 mm derinliğinde bir kemik defekti oluşturulabilmiş ve 2.9 mm çapında,

1mm kalınlığında otojen kemik grefti elde edilebilmiştir. Bu teknik sayesinde elde ettiğimiz greftlerin ve oluşturduğumuz defektlerin boyutlarını standardize ederek histomorfometrik ölçümlerin en az hata ile yapılmasına olanak sağladığımızı düşünmekteyiz.

DEDL tedavisinin kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmaların çoğunluğundaki histopatolojik değerlendirmeler skorlama sistemi ile yapılmıştır (97,105,110) . Ancak skorlama sistemi kemik hacminin volumetrik olarak belirlenmesinde yetersiz kalmaktadır. Silva Junior ve diğerleri (120) , DEDL tedavisinin implant çevresinde oluşan kemik hacmi üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmalarında bilgisayar destekli morfometrik değerlendirme yöntemini kullanmışlardır. Aynı çalışmada yeni oluşan kemiğe ait değerler iki boyutlu piksellerin oluşturduğu alanların ölçümü ile hesaplanmıştır. Çalışmamızda kullanılan teknik ise üç boyutlu cisimlerin hacimlerinin hesaplanması temeline dayanmaktadır. Dolayısıyla elde edilen veriler gerçeğe en yakın hacim ölçüleridir. Hiçbir metod % 100 gerçek hacimleri verebilecek mükemmellikte olamaz ancak kullandığımız metodun tekrarlanabilirliği olan bir ölçüm metodu olması nedeniyle diğer araştırmalar için de referans olabileceğini düşünmekteyiz. Doku morfolojisi, kemik trabekülalarının şeklinin ve dağılımının kesitlere göre farklılık göstermesi, elde edilecek sonuçları etkileyebilmektedir. Bu nedenle seri kesitlerin kullanımı oldukça önem taşımaktadır. Çalışmamızda her bir örnekte yaklaşık olarak aynı numaralı kesitler değerlendirmeye alınarak ölçümler arasında büyük farklılıkların olması engellenmiştir.

Literatürdeki araştırmalarda kemik iyileşmesi stimülasyonu amacıyla pek çok farklı lazer tipi kullanılmıştır (121) . Bunlar; Helyum Neon (HeNe), neodymium yttrium aluminum garnet (Nd:YAG), gallium arsenit (GaAs) ve gallium aluminum arsenit (GaAlAs) lazerlerdir. Literatürde rastlanan DEDL araştırmalarının pek çoğu HeNe lazerli olanlardır. Ancak yakın tarihli çalışmalarda GaAs lazerlere de rastlanmaktadır (122) . GaAlAs diyot lazerler ise son 10 yıl içerisinde daha yoğun olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu durumun en büyük nedenleri arasında GaAlAs lazerin diğer lazerlere

oranla daha fazla olan yüksek penetrasyon özelliği yer almaktadır. Derin penetrasyonu sayesinde klinisyenlere daha etkin sonuç alma olanağı sağlamaktadır (49) .

DEDL tedavisinin karakteristik özellikleri aynı zamanda DEDL'leri cerrahi lazerlerden ayıran özelliklerdir. Bunların en başında 1-500 mW aralığında değişen gücü gelmektedir. Diğer karakteristik özellikleri; 300 ile 10.600 nm arasında değişen dalga boyları ve devamlı moda kullanılabilmelerinin yanısıra 5.000 Hz frekansa kadar da uygulanabilir olmalarıdır. Toplam ışınım süresi 10 ile 300 saniye arasında ve dozu 1 ile 100 j/cm<sup>2</sup> arasında değişmektedir. Parametreler arasındaki göze çarpan bu farklılık henüz DEDL'in henüz kesin bir tedavi protokolüne oturtulmadığının bir göstergesidir (68,123-126) .

Guzzardella ve diğerleri (123) , 780 nm dalga boyunda ve 2500 mW gücündeki GaAlAs lazerin kemik iyileşmesi üzerindeki biyostimulatif etkisini in vitro ortamda araştırmış ve iyileşmenin 21. gününde lazer uygulanan gruptaki trabeküler rejenerasyonun kontrol grubuna oranla daha belirgin olduğunu saptamışlardır.

Khadra ve diğerleri (112) , 830 nm dalga boyunda ve 0.75 W gücünde GaAlAs lazer ile uygulanan DEDL tedavisinin kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada ratları kullanarak parietal kemik defektleri oluşturmuşlardır. DEDL 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 DEDL tedavisinin kemik iyileşmesinin erken safhalarında daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır.

Nissan ve diğerleri (111) , rat mandibulasında oluşturulan kemik defektlerinin iyileşmesinde DEDL tedavisinin etkilerini araştırdıkları çalışmada, 904 nm dalga boyundaki GaAs lazeri iki farklı güçte (22.4 mW/cm<sup>2</sup> ve 4 mW/cm<sup>2</sup>) 40 sn süre ile defekt bölgesine uygulamışlardır. DEDL tedavisinin günlük aralıklarla 1 hafta boyunca

uygulandığı bu çalışmanın sonucunda; 4 mW gücünde lazer uygulanan defektlerdeki mineralizasyon değerleri ile kontrol grubu defektlerindeki mineralizasyon değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı, 22.4 mW gücünde lazer uygulanan grupla kontrol grubu arasındaki farkın ise istatistiksel olarak anlamsız olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçlar ışığında araştırmacılar, DEDL tedavisinde optimum etkinin sağlanmasında doğru güç değerlerinin belirlenmesinin büyük önem taşıdığını vurgulamışlardır.

Weber ve diğerleri (105) , rat femurunda oluşturulan ve otojen greftlerle onarılan kemik defektlerinin iyileşmesinde farklı tekniklerle uygulanan DEDL tedavisinin etkilerini inceledikleri çalışmada, 830 nm dalga boyunda, 50 mW güçteki GaAlAs lazeri günaşırı aralıklarla 15 gün boyunca uygulamışlardır. Araştırmacılar DEDL tedavisini alıcı bölgeye, otojen grefte ve hem alıcı bölgeye hem de otojen grefte uygulayarak yeni kemik oluşumunu ve otojen greftin adaptasyonunu değerlendirmişler ve DEDL tedavisinin operasyon esnasında alıcı bölgeye ve grefte birlikte uygulandığında daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır.

Silva ve diğerleri (125) , rat parietalinde oluşturdukları ve otojen greftlerle onardıkları kemik defektlerinin iyileşmesinde farklı dozlardaki DEDL tedavisinin etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada, 735 nm dalga boyundaki GaAs lazerin haftada üç kez  $10.2 \text{ j/cm}^2$  enerji ile uygulandığında optimum etki gösterdiğini rapor etmişlerdir. Aynı zamanda bu çalışmada DEDL tedavisinin kemik iyileşmesinin erken safhalarındaki etkisinin doza bağımlı olduğu öne sürülmüştür.

Çalışmamızdaki DEDL tedavi protokolü belirlenirken yukarıda belirtilen uygulamalar referans alındı ve 808 nm dalga boyundaki GaAlAs lazer ile iki hafta boyunca haftada 3 kez olmak üzere toplamda 6 kez DEDL tedavisi uygulandı. İlk uygulama operasyon esnasında, açık cerrahi sahaya yapıldı. Farklı dozlardaki DEDL uygulamalarının kemik iyileşmesi üzerine etkileri araştırılarak literatürde henüz kesin bir tedavi protokolü olmayan DEDL uygulaması için referans oluşturabilecek değerlerin belirlenmesi hedeflendi.

Çalışmamıza ait bulgularda yer alan yeni oluşan kemik hacimleri değerlendirildiğinde 4. haftada kontrol grubu ile her iki lazer grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Ancak 4. hafta iyileşmesine ait en büyük istatistiksel fark 0.25 W lazer grubundadır. 0.25 W lazer uygulanan grupta yeni oluşan kemik hacmi 0.5 W lazer uygulanan gruba oranla anlamlı ölçüde daha fazladır. 2. haftaya ait bulgularda ise kontrol grubu ile her iki doz lazer grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar mevcuttur. Ancak 2. haftada 0.25 W lazer uygulanan grup ile 0.5 W lazer uygulanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu bulgular ile daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak DEDL tedavisinin kemik iyileşmesi üzerindeki olumlu etkileri doğrulanmaktadır (109,127-130) . DEDL tedavisinin olumlu etkileri 0.25 W lazer uygulanan grupta daha fazla gözlenmiştir. Bu da DEDL tedavisinin optimum etkisinin doza bağımlı olduğunu öne süren çalışmaların sonuçları ile örtüşmektedir. Çalışmamıza ait bulgularda, daha önce belirtilen çalışmaların aksine DEDL tedavisi kemik iyileşmesinin geç safhalarında daha fazla etki göstermiştir. Ancak Favaro ve diğerleri (131) , 2010 yılında yayınlanan çalışmalarında, DEDL tedavisinin etkisinin iyileşmenin geç safhalarında daha belirgin olduğuna işaret ederek bizim bulgularımızla uyumlu sonuçlar rapor etmişlerdir.

Diğer bulgulara ek olarak, 0.25 W ve 0.5 W lazer uygulanan grupların 2. hafta iyileşmesi ile kontrol grubunun 4. hafta iyileşmesi arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olması lazer uygulanan greftlerde 2. haftada görülen iyileşmenin, kontrol grubundaki greftlerin 4. haftadaki iyileşmesine yaklaştığı yönünde yorumlanabilir. Ancak henüz literatürde bu yorumumuzu destekleyen bulgular rapor edilmemiştir.

Kemik defektlerinin otojen greftlerle onarımı sürecinde karşılaşılan en büyük problemlerden biri de otojen kemik greftinin rezorpsiyonudur (132-136) . Otojen greftleme sonrasında hem alıcı sahada hem de greftte kemik rezorpsiyonu olduğu bilinmektedir (133,134) . Greft rezorpsiyonu defekt onarımını olumsuz yönde etkilemekte ve bazı durumlarda ek greftleme ihtiyacına yol açmaktadır (133,137) . Kemik rezorpsiyonu osteoblastlar ve osteoklastlar tarafından salgılanan biyomoleküller tarafından yönlendirilmektedir. Rezorpsiyon hızı alıcı saha ve greftteki kemik yapımı ve

yıkımını sağlayan mekanizmalara bağlıdır (138) . Otojen greft rezorpsiyonunu azaltmak üzere yapılan çalışmalarda kemik rezorpsiyon inhibitörlerinin ve plateletten zengin plazma uygulamanının etkileri araştırılmış ve olumlu sonuçlar rapor edilmiştir (139,140)

Literatürde DEDL tedavisinin otojen kemik greftlerinin rezorpsiyonuna olan etkisi konusunda çok fazla veri bulunmamaktadır. Weber ve diğerleri (105) intraoperatif olarak alıcı bölgeye ve otojen grefte DEDL uyguladıkları çalışmalarında, hem alıcı bölgeye hem de otojen grefte lazer uygulanan grupta otojen greftin kontrol grubuna oranla daha yoğun biçimde remodele olduğunu rapor etmişlerdir. Ancak bu çalışmada otojen greftlerin hacmi ile ilişkili veri bulunmamaktadır.

Çalışmamızda otojen greft hacimlerinin ölçümü sonucunda elde ettiğimiz bulgulara göre; genelde 2. hafta ile 4. hafta hacim değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, aynı haftaya ait değerler arasındaki farklar anlamsızdır. Bu bulgu iyileşmenin 4. haftasında 2. haftaya oranla greft hacminde azalma olduğu anlamını taşımaktadır. Ancak sadece 2. hafta kontrol grubu ile 0.25 W ve 0.5 W lazer uygulanan grupların 4. haftası arasındaki farkın anlamsız olması, lazer uygulanan greftlerde 4. haftada görülen hacim değişikliğinin kontrol grubunda daha erken ortaya çıktığı şeklinde yorumlanabilir. Bunlara ek olarak otojen greft hacmi kontrol grubunun 4. hafta iyileşmesinde diğer tüm gruplara oranla daha azdır ve bu farklılık istatistiksel olarak anlam taşımaktadır. Bu bulgu 0.25 W ve 0.5 W lazer uygulanan gruplardaki 4. hafta iyileşmesinde otojen greft hacmindeki azalmanın kontrol grubunun 4. hafta iyileşmesine oranla daha az olduğu şeklinde yorumlanabilir. Otojen greft hacimlerine ait bulgularda 0.25 W lazer uygulanan grup ile 0.5 W lazer uygulanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bu bulgu lazerin otojen greft hacmi üzerindeki olası etkisinin doza bağımlı olmadığı yönünde yorumlanabilir.

DEDL tedavisinin farklı dokulardaki biyostimulatif etkilerinin mekanizması henüz kesin olarak açığa kavuşturulamamıştır. Bununla beraber literatürdeki çalışmalarda uygulanan yöntemlerin, deney modellerinin ve tedavi protokollerinin

farklılıklar göstermesi, elde edilen bulguların karşılaştırılmasını ve olası mekanizmalar hakkında yorum yapılmasını zorlaştırmaktadır (141) .

Freitas ve diğerleri (142) , lazer enerjisinin sitokromları uyararak hücrel aktiviteyi ve buna bağlı olarak ATP konsantrasyonu ile Ca salınımını arttırdığını öne sürmüşlerdir. Morimoto ve diğerleri (143) , lazer ışığının mitokondrinin respiratuvar zincirinde birtakım değişiklikler oluşturarak ATP sentezini arttırdığını rapor etmişlerdir.

Karu ve diğerleri (144) , biyostimulatif etkinin hücrenin ışına maruz kaldığı andaki durumu ile ilgili olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu durum biyostimulatif etkinin neden her zaman ortaya çıkmadığını açıklayabilir. Ozawa ve diğerleri (145) , lazerin biyostimulatif etkisinin hücrenin proliferasyon evresinde ve hücrel farklılaşmasının erken evrelerinde ortaya çıktığını öne sürmüşlerdir.

Dörtbudak ve diğerleri (146) DEDL uygulamasının osteoblastlar üzerinde biyostimülatif etkisi olduğunu rapor etmişlerdir. Abergel ve diğerleri (147) ise DEDL uygulamasının mRNA miktarında artışa neden olduğunu ve bu artışa bağlı olarak kemik matriksin ana proteini olan tip 1 kollajen'in sentezinin arttığını öne sürerek DEDL'nin yeni kemik oluşumundaki olumlu etkilerine kollajen miktarındaki artışın neden olduğunu savunmuşlardır.

DEDL tedavisine oluşan vasküler yanıtın da biyostimulatif etkinin olası mekanizmaları arasında yer aldığını öne süren çalışmalar bulunmaktadır. Vaskülarizasyon yara iyileşmesi için önemli faktörlerden biridir ve DEDL tedavisi ile gerçekleşen vaskülarizasyon artışı biyostimulatif etkinin olası mekanizmaları arasında yer almaktadır (148) .

Çalışmamıza ait bulgularda lazer uygulanan örneklerin hemen hemen hepsinin histopatolojik kesitlerinde belirgin vaskülarizasyon artışının olması, kemik iyileşmesinde elde edilen stimülatif etkinin mekanizmasında vasküler yanıtın önemli rol



oynadığını düşündürmektedir. Aynı zamanda lazer uygulanan gruplarda greft rezorpsiyonunun daha az görülmesi, artan vaskülarizasyon ile greftin rezorpsiyona karşı direnç kazanması ile açıklanabilir. Bununla birlikte lazer uygulanan örneklere ait kesitlerde görülen yoğun kemik trabekülleri de lazer ışığının osteoblastik aktiviteyi arttırdığını düşündürmektedir. Ancak lazer ışığının yeni kemik oluşumu üzerindeki olumlu etkilerine osteoblastların izole stimülasyonunun neden olduğu henüz kesin olarak kanıtlanmamıştır. Yeni kemik oluşumundaki artış, genel yara iyileşmesinin stimülasyonu sonucu olarak da ortaya çıkabilmektedir (146) .

Çalışmamız ile elde edilen sonuçlar, DEDL tedavisinin kemik iyileşmesi üzerindeki olumlu etkilerini rapor eden diğer çalışmalarla uyumludur (54,149,150) . Ancak DEDL'nin biyostimulatif etkisinin iyileşmenin erken evrelerinde daha belirgin olduğunu öne süren çalışmaların (109,110,112,125) aksine, 0.25 W gücündeki lazer uygulamasının olumlu etkilerinin kemik iyileşmesinin 4. haftasında yoğun şekilde gözlemlendiği yönünde bulgular elde ettik. Farklı güçlerdeki lazer uygulamalarına ait kemik iyileşmesini kıyasladığımızda 0.25 W ve 0.5 W güçlerindeki lazer uygulamaları arasında özellikle iyileşmenin geç dönemlerinde anlamlı farklılıklar olduğunun saptanması nedeniyle, 808 nm dalga boyundaki GaAlAs lazer kullanılarak yapılan DEDL tedavisi için bu deney koşullarındaki optimum dozun 0.25 W olduğu kanaatine varılmıştır. Çalışmamız sonucunda elde edilen bulgular ışığında greft iyileşmesi sürecinde DEDL tedavisinin otojen greft rezorpsiyonunu azalttığını düşünmekteyiz. Ancak, bu etkinin kanıtlanabilmesi için benzer deney koşullarında aynı sonuçların tekrarlandığı farklı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Düşük enerji düzeyli lazerin (DEDL) otojen greftlerle onarılan kemik defektlerinin iyileşmesi üzerindeki etkilerini tavşan modeli üzerinde deneysel olarak incelediğimiz çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır;

1. 808 nm dalga boyundaki GaAlAs lazer 0.25 W güçte, 8 j/cm<sup>2</sup> enerji ile 60 sn süresince, haftada üç kez olmak üzere iki hafta boyunca uygulandığında tavşan tibiasında lokalize greft sahasındaki yeni kemik oluşumunu istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttırmıştır.
2. 0.25 W güçte lazer uygulanan gruplarda hem 2. hafta iyileşmesine ait örneklerde, hem de 4. hafta iyileşmesine ait örneklerde yeni oluşan kemik hacmi kontrol örneklerine oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmıştır.
3. 0.5 W güçte ve 16 j/cm<sup>2</sup> enerji ile GaAlAs lazer uygulaması, hem 2. hafta iyileşmesine ait örneklerde, hem de 4. hafta iyileşmesine ait örneklerde yeni oluşan kemik hacmini, kontrol örneklerine oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttırmıştır.
4. 4. hafta iyileşmesinin incelendiği örneklerde 0.25 W güçte lazer uygulanan gruptaki yeni oluşan kemik hacminin, 0.5 W güçte lazer uygulanan gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla olduğu saptanmıştır.
5. Lazer uygulanan her iki gruba ait örneklerin 2. haftadaki yeni oluşan kemik hacmi değerleri ile kontrol grubunun 4. hafta değerlerine yaklaştığı ve bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır.
6. Lazer uygulanan gruplarda greft iyileşmesinin 4. haftasındaki otojen greft hacminin 2. haftasındaki otojen greft hacmine oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı saptanmıştır.
7. Kontrol grubunu oluşturan örneklerde greft iyileşmesinin 4. haftasındaki otojen greft hacminin 2. haftasındaki otojen greft hacmine oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı saptanmıştır.

8. Kontrol grubuna ait örneklerin 2. hafta iyileşmesindeki otojen greft hacmi değerleri ile lazer uygulanan her iki gruba ait örneklerin 4. hafta iyileşmesindeki otojen greft hacmi değerlerinin birbirine yakın olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Bu sonuç lazer uygulanan gruplardaki greft rezorpsiyonunun kontrol grubuna oranla daha yavaş olduğu yönünde yorumlanmıştır.
9. Greft iyileşmesinin 4. haftasına ait örneklerin değerlendirilmesi sonucunda, kontrol grubundaki otojen greftlerin hacminin lazer uygulanan her iki gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı saptanmıştır.
10. Lazer uygulanan gruplara ait örneklerin histolojik görüntülerinde kontrol grubuna oranla daha fazla vaskülarizasyon ve osteoid formasyon gözlenmiştir.
11. Lazer uygulanan gruplara ait örneklerin histolojik görüntülerinde otojen greft ile kemik defekti arasındaki birleşmenin kontrol gruplarına oranla daha erken başladığı saptanmıştır.

Bu çalışma ile elde edilen sonuçlar ışığında; GaAlAs lazer ile uygulanan DEDL tedavisinin otojen greftlerle onarılan kemik defektlerinin iyileşme sürecinde yeni kemik oluşumunu arttırdığı, otojen greft rezorpsiyonunu azalttığı, ve özellikle iyileşmenin geç safhalarında görülen anlamlı farklılıklar nedeniyle, 0.25 W gücünde yapılacak uygulamanın 808 nm dalga boyundaki GaAlAs diyot lazer için optimum değer olarak tanımlanabileceği görüşüne varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Brown, K.L., Cruess, R.L. (1982) Bone and cartilage transplantation in orthopaedic surgery. A review. *J Bone Joint Surg Am*, 64 (2), 270-279.
2. Enneking, W.F., Eady, J.L., Burchardt, H. (1980) Autogenous cortical bone grafts in the reconstruction of segmental skeletal defects. *J Bone Joint Surg Am*, 62 (7), 1039-1058.
3. Gjelsvik, A. (1973) Bone remodeling and piezoelectricity. I. *J Biomech*, 6 (1), 69-77.
4. Gjelsvik, A. (1973) Bone remodeling and piezoelectricity. II. *J Biomech*, 6 (2), 187-193.
5. Hedner, E., Linde, A. (1995) Efficacy of bone morphogenetic protein (BMP) with osteopromotive membranes--an experimental study in rat mandibular defects. *Eur J Oral Sci*, 103 (4), 236-241.
6. Reddy, V.Y., Houghtaling, C., Fallon, J., Fischer, G., Farr, N., Clarke, J. ve diğerleri. (2004) Use of a diode laser balloon ablation catheter to generate circumferential pulmonary venous lesions in an open-thoracotomy caprine model. *Pacing Clin Electrophysiol*, 27 (1), 52-57.
7. Trelles, M.A., Mayayo, E. (1987) Bone fracture consolidates faster with low-power laser. *Lasers Surg Med*, 7 (1), 36-45.
8. Pinheiro, A.L., Limeira Junior Fde, A., Gerbi, M.E., Ramalho, L.M., Marzola, C., Ponzi, E.A. ve diğerleri. (2003) Effect of 830-nm laser light on the repair of bone defects grafted with inorganic bovine bone and decalcified cortical osseus membrane. *J Clin Laser Med Surg*, 21 (5), 301-306.
9. Pinheiro, A.L., Gerbi, M.E. (2006) Photoengineering of bone repair processes. *Photomed Laser Surg*, 24 (2), 169-178.
10. Daniell, M.D., Hill, J.S. (1991) A history of photodynamic therapy. *Aust N Z J Surg*, 61 (5), 340-348.
11. Miserendino, L.J., Pick, R.M. (1995). *Lasers in Dentistry*. Chicago: Quintessence Publishing Co.
12. Einstein, A. (1917) Zur Quanten Theorie Der Strahlung. *Physikalische Zeitschrift*, 18, 121-130.
13. Schawlow, A.L., Townes, C.H. (1958) Infrared and optical red maser. *Physiol Rev*, 112, 1940.
14. Maiman, T. (1960) Stimulated optical radiation in ruby. *Nature*, 187, 493-494.
15. Goldman, L. (1965) Dermatologic Manifestations of Laser Radiation. *Fed Proc*, 24, SUPPL 14:92-13.
16. Tengroth, B., Karlberg, B., Bergqvist, T., Adelhed, T. (1963) Laser Action on the Human Eye. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 41, 595-603.

- 17.Zaret, M.M., Ripps, H., Siegel, I.M.,Breinin, G.M. (1963) Laser photocoagulation of the eye. *Arch Ophthalmol*, 69, 97-104.
- 18.Goldman, L., Gray, J.A., Goldman, J., Goldman, B.,Meyer, R. (1965) Effect of Laser Beam Impacts on Teeth. *J Am Dent Assoc*, 70, 601-606.
- 19.Bridges, W.B. (1964) Laser oscillation in singly ionized argon in the visible spectrum. *Applied Physics Letters* 4,128.
- 20.Lenz, H., Eichler, J., Schafer, G., Salk, J.,Bettges, G. (1977) Production of a nasoantral window with an Ar<sup>+</sup>-laser. *J Maxillofac Surg*, 5 (4), 314-317.
- 21.Catone, G.A., Alling, C.C. (1997). Laser Applications in Oral and Maxillofacial Surgery. Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- 22.Yamamoto, H.,Ooya, K. (1974) Potential of yttrium-aluminum-garnet laser in caries prevention. *J Oral Pathol*, 3 (1), 7-15.
- 23.Patel, C.K.N. (1964) Interpretation of CO<sub>2</sub> optical laser experiments. . *Physiol Rev Letter*, 12, 588.
- 24.Pecaro, B.C.,Garehime, W.J. (1983) The CO<sub>2</sub> laser in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*, 41 (11), 725-728.
- 25.van As, G. (2004) Erbium lasers in dentistry. *Dent Clin North Am*, 48 (4), 1017-1059, viii.
- 26.Gerold, K., Eyrich, H. . (2005) Laser osteotomy induced changes in bone. *Medical Laser Application*, 20, 25-36.
- 27.Strauss, R.A.,Fallon, S.D. (2004) Lasers in contemporary oral and maxillofacial surgery. *Dent Clin North Am*, 48 (4), 861-888, vi.
- 28.Bornstein, E.S. (2003) Why wavelength and delivery systems are the most important factors in using a dental hard-tissue laser: a literature review. *Compend Contin Educ Dent*, 24 (11), 837-838, 841, 843 passim; quiz 848.
- 29.Coluzzi, D.J. (2004) Fundamentals of dental lasers: science and instruments. *Dent Clin North Am*, 48 (4), 751-770, v.
- 30.Myers, T.D. (1991) Lasers in dentistry. *J Am Dent Assoc*, 122 (1), 46-50.
- 31.Parker, S. (2007) Verifiable CPD paper: introduction, history of lasers and laser light production. *Br Dent J*, 202 (1), 21-31.
- 32.Moritz, A., Beer, F., Goharkhay, K., Schoop, U., Strassl, M., Verheyen, P. ve diğ erleri (2006). Oral Laser Application. Berlin: Quintessenz Verlags-GmbH.
- 33.Verdaasdonk, R.M.,van Swol, C.F. (1997) Laser light delivery systems for medical applications. *Phys Med Biol*, 42 (5), 869-894.
- 34.Coluzzi, D.J. (2000) An overview of laser wavelengths used in dentistry. *Dent Clin North Am*, 44 (4), 753-765.

35. Convissar, R.A. (2004) The biologic rationale for the use of lasers in dentistry. *Dent Clin North Am*, 48 (4), 771-794, v.
36. Dederich, D.N. (1993) Laser/tissue interaction: what happens to laser light when it strikes tissue? *J Am Dent Assoc*, 124 (2), 57-61.
37. Reinisch, L. (1996) Laser physics and tissue interactions. *Otolaryngol Clin North Am*, 29 (6), 893-914.
38. Carroll, L., Humphreys, T.R. (2006) LASER-tissue interactions. *Clin Dermatol*, 24 (1), 2-7.
39. van Gemert, M.C., Welch, A.J. (1989) Clinical use of laser-tissue interactions. *IEEE Eng Med Biol Mag*, 8 (4), 10-13.
40. Parker, S. (2007) Verifiable CPD paper: laser-tissue interaction. *Br Dent J*, 202 (2), 73-81.
41. Cernavin, I., Pugatschew, A., de Boer, N., Tyas, M.J. (1994) Laser applications in dentistry: a review of the literature. *Aust Dent J*, 39 (1), 28-32.
42. Myers, M.L. (1991) The effect of laser irradiation on oral tissues. *J Prosthet Dent*, 66 (3), 395-397.
43. Gonzalez, C.D., Zakariasen, K.L., Dederich, D.N., Pruhs, R.J. (1996) Potential preventive and therapeutic hard-tissue applications of CO<sub>2</sub>, Nd:YAG and argon lasers in dentistry: a review. *ASDC J Dent Child*, 63 (3), 196-207.
44. Pogrel, M.A., Muff, D.F., Marshall, G.W. (1993) Structural changes in dental enamel induced by high energy continuous wave carbon dioxide laser. *Lasers Surg Med*, 13 (1), 89-96.
45. Pogrel, M.A. (1989) The carbon dioxide laser in soft tissue preprosthetic surgery. *J Prosthet Dent*, 61 (2), 203-208.
46. Dederich, D.N., Bushick, R.D. (2004) Lasers in dentistry: separating science from hype. *J Am Dent Assoc*, 135 (2), 204-212; quiz 229.
47. Bader, C., Krejci, I. (2006) Indications and limitations of Er:YAG laser applications in dentistry. *Am J Dent*, 19 (3), 178-186.
48. Coluzzi, D.J. (2002) Lasers and soft tissue curettage: an update. *Compend Contin Educ Dent*, 23 (11A), 1104-1111.
49. Kahraman, S.A. (2004) Low-level laser therapy in oral and maxillofacial surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 16 (2), 277-288.
50. Strauss, R.A., Guttenberg, S.A. (2004) Lasers in oral and maxillofacial surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 16 (2), xi-xii.
51. Piccione, P.J. (2004) Dental laser safety. *Dent Clin North Am*, 48 (4), 795-807, v.
52. Parker, S. (2007) Laser regulation and safety in general dental practice. *Br Dent J*, 202 (9), 523-532.

- 53.Sun, G.,Tuner, J. (2004) Low-level laser therapy in dentistry. *Dent Clin North Am*, 48 (4), 1061-1076, viii.
- 54.Pogrel, M.A., Chen, J.W.,Zhang, K. (1997) Effects of low-energy gallium-aluminum-arsenide laser irradiation on cultured fibroblasts and keratinocytes. *Lasers Surg Med*, 20 (4), 426-432.
- 55.Mester, E., Spiry, T., Szende, B.,Tota, J.G. (1971) Effect of laser rays on wound healing. *Am J Surg*, 122 (4), 532-535.
- 56.Basford, J.R., Sheffield, C.G.,Harmsen, W.S. (1999) 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.
- 57.Zeredo, J.L., Sasaki, K.M., Fujiyama, R., Okada, Y.,Toda, K. (2003) Effects of low power Er:YAG laser on the tooth pulp-evoked jaw-opening reflex. *Lasers Surg Med*, 33 (3), 169-172.
- 58.Rochkind, S., Barnea, L., Razon, N., Bartal, A.,Schwartz, M. (1987) Stimulatory effect of He-Ne low dose laser on injured sciatic nerves of rats. *Neurosurgery*, 20 (6), 843-847.
- 59.Saito, S.,Shimizu, N. (1997) 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.
- 60.Miloro, M.,Repasky, M. (2000) Low-level laser effect on neurosensory recovery after sagittal ramus osteotomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 89 (1), 12-18.
- 61.Khullar, S.M., Brodin, P., Barkvoll, P.,Haanaes, H.R. (1996) 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.
- 62.Tam, G. (1999) Low power laser therapy and analgesic action. *J Clin Laser Med Surg*, 17 (1), 29-33.
- 63.Honmura, A., Yanase, M., Obata, J.,Haruki, E. (1992) Therapeutic effect of Ga-Al-As diode laser irradiation on experimentally induced inflammation in rats. *Lasers Surg Med*, 12 (4), 441-449.
- 64.Sakurai, Y., Yamaguchi, M.,Abiko, Y. (2000) Inhibitory effect of low-level laser irradiation on LPS-stimulated prostaglandin E2 production and cyclooxygenase-2 in human gingival fibroblasts. *Eur J Oral Sci*, 108 (1), 29-34.
- 65.Shimizu, N., Yamaguchi, M., Goseki, T., Shibata, Y., Takiguchi, H., Iwasawa, T. ve diğ erleri. (1995) Inhibition of prostaglandin E2 and interleukin 1-beta production by low-power laser irradiation in stretched human periodontal ligament cells. *J Dent Res*, 74 (7), 1382-1388.

- 66.Cetiner, S., Kahraman, S.A.,Yucetas, S. (2006) Evaluation of low-level laser therapy in the treatment of temporomandibular disorders. *Photomed Laser Surg*, 24 (5), 637-641.
- 67.Moshkovska, T.,Mayberry, J. (2005) It is time to test low level laser therapy in Great Britain. *Postgrad Med J*, 81 (957), 436-441.
- 68.Posten, W., Wrone, D.A., Dover, J.S., Arndt, K.A., Silapunt, S.,Alam, M. (2005) Low-level laser therapy for wound healing: mechanism and efficacy. *Dermatol Surg*, 31 (3), 334-340.
- 69.Passarella, S., Casamassima, E., Molinari, S., Pastore, D., Quagliariello, E., Catalano, I.M. ve diğerleri. (1984) 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.
- 70.Parker, S. (2007) Low-level laser use in dentistry. *Br Dent J*, 202 (3), 131-138.
- 71.Pinheiro, A.L., Cavalcanti, E.T., Pinheiro, T.I., Alves, M.J., Miranda, E.R., De Quevedo, A.S. ve diğerleri. (1998) Low-level laser therapy is an important tool to treat disorders of the maxillofacial region. *J Clin Laser Med Surg*, 16 (4), 223-226.
- 72.Conlan, M.J., Rapley, J.W.,Cobb, C.M. (1996) Biostimulation of wound healing by low-energy laser irradiation. A review. *J Clin Periodontol*, 23 (5), 492-496.
- 73.Fernando, S., Hill, C.M.,Walker, R. (1993) A randomised double blind comparative study of low level laser therapy following surgical extraction of lower third molar teeth. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 31 (3), 170-172.
- 74.Pinheiro, A.L., Limeira Junior Fde, A., Gerbi, M.E., Ramalho, L.M., Marzola, C.,Ponzi, E.A. (2003) Effect of low level laser therapy on the repair of bone defects grafted with inorganic bovine bone. *Braz Dent J*, 14 (3), 177-181.
- 75.Mehrara, B.J., McCarty J,G. (2006). Repair and Grafting of Bone.In: Mathes SJ, ed. Plastic Surgery 2th ed (c. Vol. 1.). Philedelphia.: Saunders Elsevier,.
- 76.Jee, W.S.S. (2001). Integrated Bone Tissue Physiology Anatomy and Physiology In: Cowin SC (ed). *Bone Mechanics Handbook*. 2. ed. . Florida: CRC Press.
- 77.Gehron Robey, P. (1989) The biochemistry of bone. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 18 (4), 858-902.
- 78.Junqueira, L.C., Carneiro, J.,Kelley, R.O. . (1992). Basic Histology (Middle East Edition bs.). California: Appleton & Lange.
- 79.Leslie P, G., James L.W.B. (2001). Hiatt Color Textbook of Histology. 2th ed. : Saunders Company.
- 80.Seçkin, İ. (2007). Genel Histoloji. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayım Müdürlüğü.
- 81.Hussar, P., Piirsoo, A., Martson, A., Toom, A., Haviko, T.,Hussar, U. (2001) Bone healing models in rat tibia after different injuries. *Ann Chir Gynaecol*, 90 (4), 271-279.



82. Bilezikian, J.P., Raisz, L.G., Rodan, G.A. . (1996). Principles of bone biology. (c. 3): San Diego: Academic press.
83. Frost, H.M. (1990) Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 2. Redefining Wolff's law: the remodeling problem. *Anat Rec*, 226 (4), 414-422.
84. Schenk, R.K., Buser, D., Dahlin, C., Schenk, R.K. . (1994). *Guided Bone Regeneration in Implant Dentistry*. . Hong Kong: Quintessence publishing
85. Andreoli, T.E., Carpenter, C.C., Plum, F. (1990). Cecil Essentials of Medicine: Saunders International Edition.
86. Lane, J.M., Sandhu, H.S. (1987) Current approaches to experimental bone grafting. *Orthop Clin North Am*, 18 (2), 213-225.
87. Bonfiglio, M. (1958) Repair of bone-transplant fractures. *J Bone Joint Surg Am*, 40-A (2), 446-455; discussion 455-446.
88. Heiple, K.G., Goldberg, V.M., Powell, A.E., Bos, G.D., Zika, J.M. (1987) Biology of cancellous bone grafts. *Orthop Clin North Am*, 18 (2), 179-185.
89. Burchardt, H. (1983) The biology of bone graft repair. *Clin Orthop Relat Res* (174), 28-42.
90. Oikarinen, J., Korhonen, L.K. (1979) The bone inductive capacity of various bone transplanting materials used for treatment of experimental bone defects. *Clin Orthop Relat Res* (140), 208-215.
91. Oikarinen, J., Korhonen, L.K. (1979) Repair of bone defects by bone inductive material. *Acta Orthop Scand*, 50 (1), 21-26.
92. Canale, T. (1998). Campbell's Operative Orthopaedics (c. I): Mosby Year Book.
93. Misch, C.E., Dietsh, F. (1993) Bone-grafting materials in implant dentistry. *Implant Dent*, 2 (3), 158-167.
94. Einhorn, T.A. (1995) Enhancement of fracture-healing. *J Bone Joint Surg Am*, 77 (6), 940-956.
95. Rawashdeh, M.A., Telfah, H. (2008) Secondary alveolar bone grafting: the dilemma of donor site selection and morbidity. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 46 (8), 665-670.
96. Aaboe, M., Pinholt, E.M., Hjorting-Hansen, E. (1995) Healing of experimentally created defects: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 33 (5), 312-318.
97. Torres, C.S., dos Santos, J.N., Monteiro, J.S., Amorim, P.G., Pinheiro, A.L. (2008) Does the use of laser photobiomodulation, bone morphogenetic proteins, and guided bone regeneration improve the outcome of autologous bone grafts? An in vivo study in a rodent model. *Photomed Laser Surg*, 26 (4), 371-377.
98. Lyngstadaas, S.P., Lundberg, E., Ekdahl, H., Andersson, C., Gestrelus, S. (2001) Autocrine growth factors in human periodontal ligament cells cultured on enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol*, 28 (2), 181-188.

99. Buser, D., Bragger, U., Lang, N.P., Nyman, S. (1990) Regeneration and enlargement of jaw bone using guided tissue regeneration. *Clin Oral Implants Res*, 1 (1), 22-32.
100. Buser, D., Dula, K., Hirt, H.P., Schenk, R.K. (1996) Lateral ridge augmentation using autografts and barrier membranes: a clinical study with 40 partially edentulous patients. *J Oral Maxillofac Surg*, 54 (4), 420-432; discussion 432-423.
101. Buser, D., Hoffmann, B., Bernard, J.P., Lussi, A., Mettler, D., Schenk, R.K. (1998) Evaluation of filling materials in membrane-protected bone defects. A comparative histomorphometric study in the mandible of miniature pigs. *Clin Oral Implants Res*, 9 (3), 137-150.
102. Lohmann, C.H., Andreacchio, D., Koster, G., Carnes, D.L., Jr., Cochran, D.L., Dean, D.D. ve diğ erleri. (2001) Tissue response and osteoinduction of human bone grafts in vivo. *Arch Orthop Trauma Surg*, 121 (10), 583-590.
103. Hislop, W.S., Finlay, P.M., Moos, K.F. (1993) A preliminary study into the uses of anorganic bone in oral and maxillofacial surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 31 (3), 149-153.
104. Rueger, J.M. (1998) [Bone substitution materials. Current status and prospects]. *Orthopade*, 27 (2), 72-79.
105. Weber, J.B., Pinheiro, A.L., de Oliveira, M.G., Oliveira, F.A., Ramalho, L.M. (2006) Laser therapy improves healing of bone defects submitted to autologous bone graft. *Photomed Laser Surg*, 24 (1), 38-44.
106. Lind, M., Bunger, C. (2001) Factors stimulating bone formation. *Eur Spine J*, 10 Suppl 2, S102-109.
107. Ruhe, P.Q., Kroese-Deutman, H.C., Wolke, J.G., Spauwen, P.H., Jansen, J.A. (2004) Bone inductive properties of rhBMP-2 loaded porous calcium phosphate cement implants in cranial defects in rabbits. *Biomaterials*, 25 (11), 2123-2132.
108. Almeida, J.D., Arisawa, E.A., da Rocha, R.F., Carvalho, Y.R. (2007) Effect of calcitonin on bone regeneration in male rats: a histomorphometric analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 36 (5), 435-440.
109. Matsumoto, M.A., Ferino, R.V., Monteleone, G.F., Ribeiro, D.A. (2009) Low-level laser therapy modulates cyclo-oxygenase-2 expression during bone repair in rats. *Lasers Med Sci*, 24 (2), 195-201.
110. Gerbi, M.E., Pinheiro, A.L., Marzola, C., Limeira Junior Fde, A., Ramalho, L.M., Ponzi, E.A. ve diğ erleri. (2005) Assessment of bone repair associated with the use of organic bovine bone and membrane irradiated at 830 nm. *Photomed Laser Surg*, 23 (4), 382-388.
111. Nissan, J., Assif, D., Gross, M.D., Yaffe, A., Binderman, I. (2006) Effect of low intensity laser irradiation on surgically created bony defects in rats. *J Oral Rehabil*, 33 (8), 619-924.

112. Khadra, M., Kasem, N., Haanaes, H.R., Ellingsen, J.E., Lyngstadaas, S.P. (2004) 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.
113. An, Y.H., Friedman, R.J. (1999). *Animal Models in Orthopaedic Research*, 1st Ed. Boca Raton: CRC press.
114. Frame, J.W. (1980) A convenient animal model for testing bone substitute materials. *J Oral Surg*, 38 (3), 176-180.
115. Schmitz, J.P., Schwartz, Z., Hollinger, J.O., Boyan, B.D. (1990) Characterization of rat calvarial nonunion defects. *Acta Anat (Basel)*, 138 (3), 185-192.
116. Heiple, K.G., Chase, S.W., Herndon, C.H. (1963) A Comparative Study of the Healing Process Following Different Types of Bone Transplantation. *J Bone Joint Surg Am*, 45, 1593-1616.
117. Hjorting-Hansen, E., Andreasen, J.O. (1971) Incomplete bone healing of experimental cavities in dog mandibles. *Br J Oral Surg*, 9 (1), 33-40.
118. Javadieh, F., Bayat, M., Abdi, S., Mohsenifar, Z., Razi, S. (2009) The effects of infrared low-level laser therapy on healing of partial osteotomy of tibia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Photomed Laser Surg*, 27 (4), 641-646.
119. Nascimento, S.B., Cardoso, C.A., Ribeiro, T.P., Almeida, J.D., Albertini, R., Munin, E. ve diğeri. Effect of low-level laser therapy and calcitonin on bone repair in castrated rats: a densitometric study. *Photomed Laser Surg*, 28 (1), 45-49.
120. Silva Junior, A.N., Pinheiro, A.L., Oliveira, M.G., Weismann, R., Ramalho, L.M., Nicolau, R.A. (2002) Computerized morphometric assessment of the effect of low-level laser therapy on bone repair: an experimental animal study. *J Clin Laser Med Surg*, 20 (2), 83-87.
121. Ohshiro, T., Calderhead, R.G. (1991) Development of low reactive-level laser therapy and its present status. *J Clin Laser Med Surg*, 9 (4), 267-275.
122. Basford, J.R. (1995) Low intensity laser therapy: still not an established clinical tool. *Lasers Surg Med*, 16 (4), 331-342.
123. Guzzardella, G.A., Fini, M., Torricelli, P., Giavaresi, G., Giardino, R. (2002) Laser stimulation on bone defect healing: an in vitro study. *Lasers Med Sci*, 17 (3), 216-220.
124. Schindl, A., Schindl, M., Pernerstorfer-Schon, H., Schindl, L. (2000) Low-intensity laser therapy: a review. *J Investig Med*, 48 (5), 312-326.
125. da Silva, R.V., Camilli, J.A. (2006) Repair of bone defects treated with autogenous bone graft and low-power laser. *J Craniofac Surg*, 17 (2), 297-301.
126. Pretel, H., Lizarelli, R.F., Ramalho, L.T. (2007) Effect of low-level laser therapy on bone repair: histological study in rats. *Lasers Surg Med*, 39 (10), 788-796.

127. Bayat, M., Abdi, S., Javadieh, F., Mohsenifar, Z., Rashid, M.R. (2009) The effects of low-level laser therapy on bone in diabetic and nondiabetic rats. *Photomed Laser Surg*, 27 (5), 703-708.
128. Ribeiro, D.A., Matsumoto, M.A. (2008) Low-level laser therapy improves bone repair in rats treated with anti-inflammatory drugs. *J Oral Rehabil*, 35 (12), 925-933.
129. Bayat, M., Javadieh, F., Dadpay, M. (2009) Effect of He-Ne laser radiation on healing of osteochondral defect in rabbit: a histological study. *J Rehabil Res Dev*, 46 (9), 1135-1142.
130. Liu, X., Lyon, R., Meier, H.T., Thometz, J., Haworth, S.T. (2007) Effect of lower-level laser therapy on rabbit tibial fracture. *Photomed Laser Surg*, 25 (6), 487-494.
131. Favaro-Pipi, E., Feitosa, S.M., Ribeiro, D.A., Bossini, P., Oliveira, P., Parizotto, N.A. ve diğerleri. Comparative study of the effects of low-intensity pulsed ultrasound and low-level laser therapy on bone defects in tibias of rats. *Lasers Med Sci*, 25 (5), 727-732.
132. van Steenberghe, D., Naert, I., Bossuyt, M., De Mars, G., Calberson, L., Ghyselen, J. ve diğerleri. (1997) The rehabilitation of the severely resorbed maxilla by simultaneous placement of autogenous bone grafts and implants: a 10-year evaluation. *Clin Oral Investig*, 1 (3), 102-108.
133. Gosain, A.K., Song, L., Santoro, T.D., Amarante, M.T., Simmons, D.J. (1999) Long-term remodeling of vascularized and nonvascularized onlay bone grafts: a macroscopic and microscopic analysis. *Plast Reconstr Surg*, 103 (5), 1443-1450.
134. Kahnberg, K.E., Rasmusson, L., Mohammadi, S. (1998) An experimental rabbit model for studying the healing of onlay bone grafts. *Swed Dent J*, 22 (1-2), 15-21.
135. Johansson, B., Grepe, A., Wannfors, K., Hirsch, J.M. (2001) A clinical study of changes in the volume of bone grafts in the atrophic maxilla. *Dentomaxillofac Radiol*, 30 (3), 157-161.
136. Johansson, B., Grepe, A., Wannfors, K., Aberg, P., Hirsch, J.M. (2001) Volumetry of simulated bone grafts in the edentulous maxilla by computed tomography: an experimental study. *Dentomaxillofac Radiol*, 30 (3), 153-156.
137. Myoung, H., Park, J.Y., Choung, P.H. (2001) Effects of a bisphosphonate on the expression of bone specific genes after autogenous free bone grafting in rats. *J Periodontal Res*, 36 (4), 244-251.
138. Gordh, M., Alberius, P. (1999) Some basic factors essential to autogenic nonvascularized onlay bone grafting to the craniofacial skeleton. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 33 (2), 129-146.
139. Marukawa, E., Oshina, H., Iino, G., Morita, K., Omura, K. Reduction of bone resorption by the application of platelet-rich plasma (PRP) in bone grafting of the alveolar cleft. *J Craniomaxillofac Surg*.

140. Altundal, H., Sayrak, H., Yurtsever, E., Goker, K. (2007) Inhibitory effect of alendronate on bone resorption of autogenous free bone grafts in rats. *J Oral Maxillofac Surg*, 65 (3), 508-516.
141. Pyczek, M., Sopala, M., Dabrowski, Z. (1994) Effect of low-energy laser power on the bone marrow of the rat. *Folia Biol (Krakow)*, 42 (3-4), 151-156.
142. Garavello-Freitas, I., Baranauskas, V., Joazeiro, P.P., Padovani, C.R., Dal Pai-Silva, M., da Cruz-Hofling, M.A. (2003) Low-power laser irradiation improves histomorphometrical parameters and bone matrix organization during tibia wound healing in rats. *J Photochem Photobiol B*, 70 (2), 81-89.
143. Morimoto, Y., Arai, T., Kikuchi, M., Nakajima, S., Nakamura, H. (1994) Effect of low-intensity argon laser irradiation on mitochondrial respiration. *Lasers Surg Med*, 15 (2), 191-199.
144. Karu, T. (1989) Photobiology of low-power laser effects. *Health Phys*, 56 (5), 691-704.
145. Ozawa, Y., Shimizu, N., Kariya, G., Abiko, Y. (1998) Low-energy laser irradiation stimulates bone nodule formation at early stages of cell culture in rat calvarial cells. *Bone*, 22 (4), 347-354.
146. Dortbudak, O., Haas, R., Mallath-Pokorny, G. (2000) Biostimulation of bone marrow cells with a diode soft laser. *Clin Oral Implants Res*, 11 (6), 540-545.
147. Abergel, R.P., Lyons, R.F., Castel, J.C., Dwyer, R.M., Uitto, J. (1987) Biostimulation of wound healing by lasers: experimental approaches in animal models and in fibroblast cultures. *J Dermatol Surg Oncol*, 13 (2), 127-133.
148. Maegawa, Y., Itoh, T., Hosokawa, T., Yaegashi, K., Nishi, M. (2000) Effects of near-infrared low-level laser irradiation on microcirculation. *Lasers Surg Med*, 27 (5), 427-437.
149. Obradovic, R.R., Kesic, L.G., Pesevska, S. (2009) Influence of low-level laser therapy on biomaterial osseointegration: a mini-review. *Lasers Med Sci*, 24 (3), 447-451.
150. Guzzardella, G.A., Torricelli, P., Nicoli-Aldini, N., Giardino, R. (2003) Osseointegration of endosseous ceramic implants after postoperative low-power laser stimulation: an in vivo comparative study. *Clin Oral Implants Res*, 14 (2), 226-232.

