



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**ANTİKOAGÜLE EDİLMİŞ VE DİABETİK DENEK
HAYVANLARINDA DİYOT LAZERİN YARA
İYİLEŞMESİ
VE KANAMA KONTROLÜ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ**

Duygu YAZICIOĞLU

**AĞIZ, DIŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Nejat Bora SAYAN**

2009- ANKARA

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ANTİKOAGÜLE EDİLMİŞ VE DİABETİK DENEK
HAYVANLARINDA DİYOT LAZERİN YARA
İYİLEŞMESİ VE KANAMA KONTROLÜ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Duygu YAZICIOĞLU

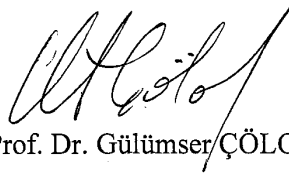
**AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Nejat Bora SAYAN**

Bu tez, Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 2006/03 proje numarası ile desteklenmiştir.

2009 - ANKARA

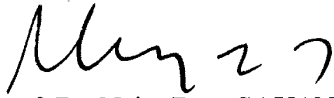
Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Doktora Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.
Tez Savunma Tarihi: 29 / 12 / 2009



Prof. Dr. Gülümser ÇÖLÖK

Ankara Üniversitesi

Jüri Başkanı



Prof. Dr. Nejat Bora SAYAN

Ankara Üniversitesi



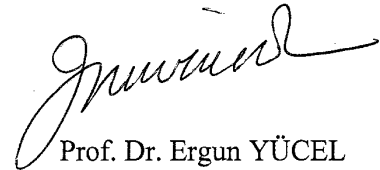
Prof. Dr. Cahit ÜÇÖK

Ankara Üniversitesi



Prof. Dr. Ömer GÜNHAN

Gülhane Askeri Tıp Akademisi



Prof. Dr. Ergun YÜCEL

Gazi Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	v
Simge ve Kısaltmalar	vi
Şekiller	viii
Çizelgeler	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Lazerin Tanımı ve Tarihçesi	2
1.1.1. Lazerin Temel Özellikleri	3
1.1.2. Diş Hekimliğinde Kullanılan Lazerler	14
1.1.3. Lazerin Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanımı	19
1.1.4. Med Art 426 Diyet Lazer Cihazı	24
1.2. Elektrocerrahi	25
1.2.1. Elektrocerrahinin Dokulara Etkisi	27
1.3. Yara İyileşmesi	29
1.3.1. Epitel, Bağ Dokusu ve Deri	30
1.3.2. Yara İyileşmesi Fizyolojisi ve Tipleri	34
1.3.3. Yara İyileşmesi Tipleri	39
1.3.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	40
1.4. Diabetes Mellitus	41
1.4.1. Diabetes Mellitus ve Yara İyileşmesi	44
1.4.2. Deneysel Diabet Modelleri	45
1.5. Hemostaz	47
1.5.1. Koagülasyon Mekanizması	48
1.5.2. Trombotik Bozukluklar	49
1.5.3. Antikoagülan İlaçlar	49
2. GEREÇ VE YÖNTEM	52
2.1. Deney Grupları	52
2.1.1. Deney Gruplarının Adlandırılması	53
2.1.2. Kontrol Grubu	53
2.1.3. Diabetik Grup	54
2.2. Deneysel Diabetin Oluşturulması	55
2.3. Deneklerin Antikoagüle Edilmesi	56

2.4. Yaraların Oluşturulması	57
2.5. Hayvanların ve Yaraların Bakımı	58
2.6. Örneklerin Alınması	59
2.7. Histolojik ve Histomorfometrik Değerlendirmeler için Örneklerin Hazırlanması	60
2.8. Histolojik Değerlendirme	61
2.9. Histomorfometrik Değerlendirme	62
2.10. Kanama Miktarının Değerlendirilmesi	64
2.11. İstatistiksel Analiz	64
3. BULGULAR	66
3.1. Histolojik Bulgular	66
3.1.1. Bistüri ile Oluşturulan Yara Grubu	66
3.1.2. Elektrocerrahi ile Oluşturulan Yara Grubu	70
3.1.3. Diyot Lazer ile Oluşturulan Yara Grubu	74
3.2. Makroskobik Bulgular ve Klinik Değerlendirme	78
3.3. İstatistiksel Bulgular	79
4. TARTIşMA	96
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	118
ÖZET	121
SUMMARY	123
KAYNAKLAR	125
ÖZGEÇMİş	137

ÖNSÖZ

Doktora eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimi ile çalışmalarımı yönlendiren Danışmanım Sayın Prof. Dr. Nejat Bora SAYAN' a,

Tez çalışmalarım boyunca sonsuz yardım ve desteğini gördüğüm, tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimi ile bana yol gösteren Gülhane Askeri Tıp Akademisi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ömer GÜNHAN' a,

Tez çalışmalarımın deney aşamasında her türlü desteği ve yardımı esirgemeyen Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanı Üretim ve Araştırma Merkezinde görevli Dr. Hale TUFAN ve Dr. Veteriner Hekim Didem BACANLI ve tüm sağlık teknisyenlerine, tez çalışmalarımın inceleme aşamasında bana her türlü destek ve yardımı gösteren Dt. Defne AKPINAR' a,

Doktora eğitimim süresince tüm yardımları ve manevi destekleri için Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri, sevgili asistan arkadaşlarım, hemşirelerimiz ve kürsü personeline,

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve hep yanımda olacağını bildiğim, beni her konuda destekleyen ve bugünlere gelmemi sağlayan AİLEME,

Doktora öğrenimim boyunca zor zamanlarımda benden tüm sevgisini, anlayışını ve desteğini esirgemeyen, tüm sabrını gösteren ve her zaman yanımda olan ve olacağını bildiğim çok sevgili eşim Murat YAZICIOĞLU'na,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	: Alfa
ADA	: American Diabetes Association (Amerikan Diabet Derneği)
ADP	: Adenozin Difosfat
aPTT	: Aktif Parsiyel Tromboplastin Zamanı
Ark.	: Arkadaşları
β	: Beta
$^{\circ}$ C	: Santrigrad Derece
Ca	: Kalsiyum
cm ²	: Santimetre kare
CO ₂	: Karbondioksit
Dak.	: Dakika
DNA	: Deoksiribonukleik asit
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
EDPG	: European Diabetes Policy Group (Avrupa Diabet Politikaları Grubu)
Er, Cr: YSGG	: Erbiyum, Krom: Yitriyum-Skandiyum-Galyum-Garnet
Er: YAG	: Erbiyum: Yitriyum-Alüminyum-Garnet
G	: Gram
Hz	: Hertz
Ho: YAG	: Holmiyum: Yitriyum-Alüminyum-Garnet
II-1 β	: İnterlökin-1 Beta
INR	: International Normalized Ratio (Uluslararası Normalize Edilmiş Oran)
ISI	: International Sensitivity Index (Uluslararası Duyarlılık İndeksi)
kHz	: Kilohertz
m	: Metre
Maks	: Maksimum
μ	: Mikron
μ g	: Mikrogram
μ m	: Mikrometre
μ m ²	: Mikrometre kare

Mg	: Miligram
mm	: Milimetre
ml	: Mililitre
Min	: Minimum
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
nm	: Nanometre
NDDG	: National Diabetes Mellitus Data Group (Ulusal Diabet Veri Grubu)
Nd: YAG	: Neodimyum: Yitriyum-Alüminyum-Garnet
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PT	: Protrombin zamanı
PTT	: Parsiyel Tromboplastin Zamanı
s	: Saniye
STZ	: Streptozotosin
TFPI	: Doku faktörü yolu inhibitörü
TGF- β 1	: Transforme edici büyüme faktörü Beta-1
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
tPA	: Doku plazminojen aktivatörü
uPA	: Üriner plazminojen aktivatörü
VEGF	: Vasküler endotel büyüme faktörü

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Lazer cihazının şematik gösterimi (Miserendino ve Pick, 1995).	4
Şekil 1.2. Elektromanyetik spektrum.	5
Şekil 1.3. Fokal mesafedeki değişikliğin dokulara etkisi (Miserendino ve Pick, 1995)	8
Şekil 1.4. Lazer güç yoğunluğunun doku yüzeyindeki etkileri (Berger ve Eeg, 2006).	9
Şekil 1.5. Lazer ışını uygulama açısının dokuya etkileri (Berger ve Eeg, 2006).	10
Şekil 1.6. Doku ısısına bağlı olarak lazerin dokuya etkisi.	12
Şekil 1.7. Lazerin biyolojik dokularla etkileşimi (Miserendino ve Pick, 1995).	13
Şekil 1.8. Çeşitli doku bileşenlerinin emilim katsayısı.	14
Şekil 1.9. Diyet lazer cihazı.	25
Şekil 1.10. Elektrocerrahi (a) Kesme, (b) Pişirme, (c1) Kesim; düşük voltaj dalga şekli, %100 iş döngüsü, (c2) Pıhtılaştırma; yüksek voltaj dalga şekli, %6 iş döngüsü.	29
Şekil 2.1. Ratların kuyruk veninden intravenöz olarak kan alınması.	56
Şekil 2.2. Rat sırtında yara lokalizasyonu	57
Şekil 2.3. Kesi düzeneği.	58
Şekil 2.4. Doku örneklerinin hazırlanması.	60
Şekil 2.5. Diabetik ratlardan diyet lazer grubunda 5. günde alınan örnekte histomorfometrik değerlendirme: (1) Defekt alanı; (2) Epitelin bulunmadığı alanın uzunluğu; (3) Defekt derinliği.	62
Şekil 2.6. Kontrol grubundaki ratlardan bisturi grubunda 14. günde alınan örnekte histomorfometrik değerlendirmede defekt alanının fibröz bağ dokusu ile dolduğu görülmektedir (1). Yüzeyde çöküklük bulunmaktadır (2). Epitelizasyon tamamlanmıştır (3).	63
Şekil 2.7. Kontrol grubundaki ratlardan diyet lazer grubunda 14. günde alınan örnekte histomorfometrik değerlendirmede yüzeyde fokal ülserasyon (1) görülmektedir. Diğer alanlarda epitelizasyon tamamlanmıştır (2). Yüzeyde çöküklük bulunmaktadır (3). Defekt bölgesi granülasyon dokusu ve bağ dokusu ile doludur (4).	63
Şekil 2.8. Kanama miktarının değerlendirilmesi.	64
Şekil 3.1. Diabetik olan ratlardan bisturi grubunda 5. günde alınan örnekte yarık şeklinde defekt bölgesi izlenmektedir. Defekt alanında ince hat halinde inflamatuvar eksuda ve granülasyon dokusu bulunmaktadır (ok). (HEX40)	67
Şekil 3.2. Antikoagüle edilen ratlardan bisturi grubunda 5. günde alınan örnekte yüzeyde geniş ülserasyon bulunmaktadır (1). Ülser zemininde eksuda, zeminde ise granülasyon dokusu görülmektedir. Defekt bölgesi eksuda ve granülasyon dokusu içermektedir (2). (HEX40)	67

- Şekil 3.3.** Antikoagüle edilen ratlardan bisturi uygulanan grupta 14. günde alınan örnekte kesi yerinde epitelizasyonun tamamlandığı, fibrözise bağlı yüzeyden çöküklüğün bulunduğu görülmektedir (1). Kesi hattında ise fibröz bağ dokusu bulunmaktadır (2). (HEx40) 68
- Şekil 3.4.** Kontrol grubundaki ratlardan bisturi grubunda 14. günde alınan örnekte yüzeyde epitelizasyon tamamlanmıştır. Skar dokusu çekmesine bağlı yüzeyde çöküklük bulunmaktadır (1). Defekt alanı fibröz bağ dokusu ile doludur (2). Defekt tabanında kas dokusu ortadan kalkmıştır. (HEx40) 69
- Şekil 3.5.** Diabetik ratlardan bisturi grubunda 14. günde alınan örnekte yüzeyde epitelizasyon tamamlanmıştır. Defekt bölgesindeki skar çekmesine bağlı çöküklük ve defekt bölgesinde fibrözis görülmektedir. (HEx40) 69
- Şekil 3.6.** (a) Antikoagüle edilen ratlardan bisturi grubunda 14. günde alınan örneğin histopatolojik görüntüsünde bağ dokusundaki eski ve yeni kollajen fibriller Masson Trikrom boyası ile yeşil renkte görülmektedir. (x40), (b) Eski lifler (1) ve yeni kollajen lifler (2). (x100) 70
- Şekil 3.7.** Antikoagüle edilen ratlardan elektrocerrahi grubunda 5. günde alınan örnekte yüzeyde geniş bir nekrotik defekt alanı, ülserasyon ve eksuda izlenmektedir. Bu alan altında ise granülasyon dokusu bulunmaktadır (1). (HEx40) 71
- Şekil 3.8.** Diabetik ratlardan elektrocerrahi grubunda 14. günde alınan örnekte defektin yüzeyinde epitelizasyonun hemen hemen tamamlandığı, ortada küçük bir alanda eksuda ve ülserasyon bulunduğu görülmektedir (1). Defekt bölgesinde yüzeyde çöküklük mevcuttur. Defekt hattı yüzeyde granülasyon dokusu, derinde fibröz bağ dokusu ile doludur (2). (HEx40) 73
- Şekil 3.9.** Diabetik ratlardan elektrocerrahi grubunda 14. günde alınan örnekte yüzeyde epitelizasyon tamamlanmıştır. Defekt bölgesinde çöküklük bulunmaktadır (1). Defekt alanı granülasyon dokusu ve bağ dokusu ile doludur (2). (HEx40). 73
- Şekil 3.10.** Antikoagüle edilen ratlardan diyet lazer grubunda 5. günde alınan örnekte defekt bölgesinde geniş bir nekrotik dokunun bulunduğu izlenmektedir (1). Bu alan içerisinde eksuda, zeminde ise granülasyon dokusu bulunmaktadır. Defekt kas tabakasını ortadan kaldırmıştır ve yağ dokusuna ulaşmıştır (2).(HEx100) 74
- Şekil 3.11.** Diabetik ratlardan diyet lazer grubunda 5. günde alınan örnekte yüzeyde geniş bir alanda nekrotik doku ve eksuda bulunmaktadır (oklar). Ülserasyon zemininde granülasyon dokusu görülmektedir. Zeminde granülasyon dokusu bulunmaktadır (*). (HEx40) 75
- Şekil 3.12.** Diabetik ratlardan diyet lazer grubunda 14. günde alınan örnekte yüzeyde epitelizasyon çoğu planda tamamlanmıştır. Defekt bölgesinde fokal ülserasyon ve çöküklük bulunmaktadır (1). Defekt alanı ile yüzeyde inflamatuvar granülasyon dokusu, derinde ise bağ dokusu görülmektedir (2). (HEx40) 76
- Şekil 3.13.** Kontrol grubundaki ratlardan diyet lazer grubunda 14. günde alınan örnekte epitelizasyon tamamlanmıştır. Yüzeyde skar çekmesine bağlı çöküklük bulunmaktadır. Defekt alanı fibröz bağ dokusu ile doludur (ok). (HEx40) 77

- Şekil 3.14.** Kontrol grubundaki ratlardan diyot lazer grubunda 14. günde alınan örnekte yüzeyde epitelizasyon tamamlanmıştır. Epitelin kalınlığı normaldir (*). Defekt alanında matür fibröz bağ dokusu izlenmektedir (ok). (HEx40) 78
- Şekil 3.15.** 5. günde örnek alınan ve diyot lazer ile oluşturulan yara gruplarının karşılaştırılması (D5L-K5L-A5L) 93
- Şekil 3.16.** 5. günde örnek alınan ve diyot lazer ile oluşturulan yara gruplarının karşılaştırılması (D5L-K5L-A5L) 94
- Şekil 3.17.** 14. günde örnek alınan ve elektrocerrahi ile yara oluşturulan yara gruplarının karşılaştırılması (D14E-K14E-A14E) 94

ÇİZELGELER

Çizelge 2.1. Deney gruplarının şematik gösterimi.	54
Çizelge 3.1. Tüm gruplarda 5. günde ve 14. günde alınan örneklerin eksuda ve fibrin oluşumu bakımından karşılaştırılması	80
Çizelge 3.2. Tüm gruplarda 5. günde ve 14. günde alınan örneklerin granülasyon dokusu ve inflamasyon derecesi bakımından karşılaştırılması	81
Çizelge 3.3. Kontrol grubunda 5. gün alınan örneklerde yara oluşturma yöntemine göre eksuda ve fibrin dağılımı ve karşılaştırılması	82
Çizelge 3.4. Diabetik grupta 5. gün alınan örneklerde yara oluşturma yöntemine göre eksuda ve fibrin dağılımı ve karşılaştırılması	82
Çizelge 3.5. Antikoagüle grupta 5. gün alınan örneklerde yara oluşturma yöntemine göre eksuda ve fibrin dağılımı ve karşılaştırılması	83
Çizelge 3.6. 5. günde alınan örneklerde granülasyon dokusu oluşumu ve inflamasyon derecesinin alt gruplara göre karşılaştırılması	84
Çizelge 3.7. Kontrol grubunda 5.günde alınan örneklerdeki dağılımlar ve karşılaştırmalar	85
Çizelge 3.8. Diabetik grupta 5.günde alınan örneklerdeki dağılımlar ve karşılaştırmalar	86
Çizelge 3.9. Antikoagüle grupta 5.günde alınan örneklerdeki dağılımlar ve karşılaştırmalar	86
Çizelge 3.10. Kontrol grubunda 14. gün alınan örneklerde yara oluşturma yöntemine göre eksuda ve fibrin dağılımı ve karşılaştırılması	87
Çizelge 3.11. Diabetik grupta 14. gün alınan örneklerde yara oluşturma yöntemine göre eksuda ve fibrin dağılımı ve karşılaştırılması	88
Çizelge 3.12. Antikoagüle grupta 14. gün alınan örneklerde yara oluşturma yöntemine göre eksuda ve fibrin dağılımı ve karşılaştırılması	89
Çizelge 3.13. 14. günde alınan örneklerde granülasyon dokusu oluşumu ve inflamasyon derecesinin alt gruplara göre karşılaştırılması	90
Çizelge 3.14. Kontrol grubunda 14. günde alınan örneklerdeki dağılımlar ve karşılaştırmalar	91
Çizelge 3.15. Diabetik grupta 14. günde alınan örneklerdeki dağılımlar ve karşılaştırmalar	92
Çizelge 3.16. Antikoagüle grupta 14. günde alınan örneklerdeki dağılımlar ve karşılaştırmalar	93
Çizelge 3.17. Kontrol ve antikoagüle gruplarında bisturi ile oluşturulan yaralardaki kanama miktarlarının karşılaştırılması	95

1. GİRİŞ

Vücut yapılarının bütünlüğünün bozulmasıyla ortaya çıkan doku kayıplarına “yara” denir. Yara travmayla oluşabileceği gibi herhangi bir cerrahi işlem ile de oluşabilir. Yara iyileşmesi; hücresel, fizyolojik ve biyokimyasal bir dizi olayın bütünleşmesi ve iyi organizasyonu ile meydana gelir (Diegelmann, 2004). Bu sürece katılan sistemlerin fazla olması, süreç ile ilgili bozuklukların gelişmesi için zemin hazırlamaktadır. Bu açıdan diabetes mellitus, yara iyileşmesine etki eden en önemli sistemik ve metabolik hastalıklardan birisidir (Fahey,1991).

Diabetli insan ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalar diabetin organizmada oluşturduğu olumsuz koşulların yara iyileşmesinin her evresini (inflamasyon, proliferasyon, kollajen sentezi, yeniden yapılanma) olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir (Komesu, 2004; Spanheimer, 1988). Diabetli organizmada inflamasyon alanına kan hücrelerinin göçü yavaşlar. Hücrelerin morfolojisi ve çoğalma işlevinde değişimler meydana gelir (King, 2001; Loots, 1999). Yara iyileşmesinde etkin rol oynayan kollajen gibi proteinlerin hücreler tarafından üretilmesi ve hücreler arası alana salınımında azalma görülür (Hehenberger, 1998). Bu bilgiler ışığında diabetes mellitusta yara oluşumunu engelleme ve oluşan yaranın tedavisine yönelik stratejiler geliştirilmiştir (Brem, 2006).

Günümüzde lazerler giderek yaygınlaşmış ve oral ve maksillofasiyal cerrahide de yerini almıştır. Oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılabilen lazerlerin birçok çeşidi mevcut olup minör cerrahi işlemlerde, bazı iyi huylu mukozal lezyonların eksizyonunda, premalignite gösteren lezyonlarda, temporomandibüler eklem rahatsızlıklarında uygulanabilmektedirler (Strauss, 2000). Bu lazerlerden biri olan diyot lazer, lökoplaki gibi beyaz lezyonların tedavisinde, biyopsi, gömülü yirmi yaş diş çekimi, frenektomi, gingivektomi gibi birçok minör cerrahi işlemde kullanılabilir (Romanos, 1999). Oral ve maksillofasiyal cerrahide kardiyovasküler rahatsızlığı bulunan, trombotik bozuklukları bulunan birçok hastanın

antikoagülan ilaç tedavisi görüyor olması, minör ve majör cerrahi operasyonların uygulanmasında kanama kontrolü açısından sorun yaratmaktadır (Little, 2002).

Kan koagülasyon ve fibrinolitik sistemleri, vücutta etkin bir hemostazın oluşabilmesi için denge halinde çalışmaktadırlar. Bu sistemlerdeki bir bozukluk da yine hastalarda cerrahi işlem sırasında kanama kontrolünü zorlaştırmaktadır (Laurence, 1995). Bu hastalarda diyot lazer kullanılarak cerrahi işlem sırasında hemostaz ve koagülasyon etkisinden yararlanılarak uygulamada kolaylık sağlanabilir.

Lazerler ve yara iyileşmesi üzerine olan etkileri ile ilgili çalışmalar bulunmasına karşın, literatürde diyot lazerler ve etkileri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma yer almaktadır.

Bu çalışmada amaç, streptozotosin ile deneysel diabetes mellitus modeli oluşturulmuş ve antikoagülan ilaç tedavisi uygulanmış ratlarda ve kontrol gruplarında diyot lazer, elektrocerrahi ve bistüri cerrahisinin yara iyileşmesi süreci ve kanama kontrolü üzerine olan etkilerini karşılaştırmaktır.

1.1. Lazerin Tanımı ve Tarihçesi

Lazer, “Radyasyonun Uyarılmış Emisyonu ile Işığın Güçlendirilmesi” anlamına gelen, Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation kelimelerinin baş harflerinden oluşan bir terimdir (Goldman, 1965).

İlk lazer cihazı, Theodore H. Maiman (1960) tarafından yakut kristali kullanılarak yapılmıştır. Lazerin diş hekimliğinde uygulanması, ilk olarak Goldman (1965) tarafından yakut lazer kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İkinci olarak geliştirilen lazer ise Nd: YAG lazer olmuştur (Snitzer, 1961). Tıbbi anlamda lazerlerin kullanımına sert dokularda 1970’lerin ortalarında, ağız içi dokularda ise 1980’lerin başında başlanmıştır (Kantola, 1972; Fisher ve Frame, 1984). 1987 yılında lazerin oral cerrahide kullanımı için CO₂ lazer ünitesi sunulmuştur. Myers ve Myers (1985)

tarafından özellikle genel diş hekimliği için hazırlanmış olan Neodimyum: Yitrium-Alüminyum-Garnet (Nd: YAG) lazer cihazı dental kullanım amaçlı uygulanmaya başlanmıştır.

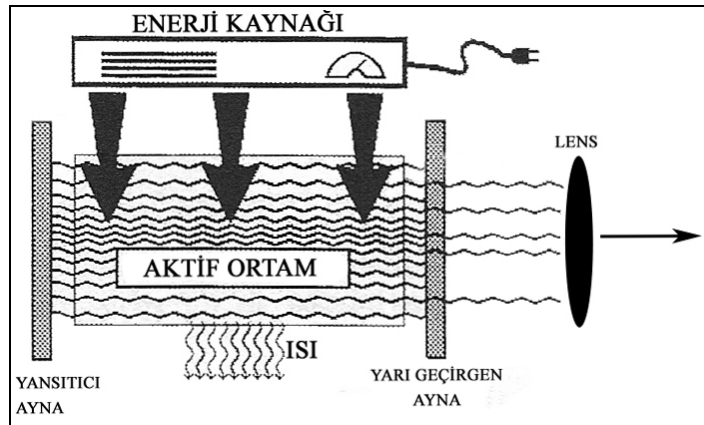
Lazerin yumuşak doku oral cerrahisinde kullanımı oral ve maksillofasiyal cerrahi, otolaringoloji ve kulak burun boğaz ana bilim dallarının çabaları ile olmuştur. Lazer maksillofasiyal cerrahi alanında ilk defa Lenz ve ark. (1977) tarafından argon lazer kullanılarak nazoantral pencere açılması amacıyla uygulanmıştır. CO₂ lazer ise maksillofasiyal cerrahi alanında Pecaro ve Garehime (1983) tarafından uygulanmıştır. Frame (1984), Fisher ve ark. (1983), Pecaro ve ark. (1983), Pick ve ark. (1985) CO₂ lazer tedavisinin ağız içi yumuşak dokular, periodontal işlemler ve iyi huylu ve prekanseröz lezyonların tedavisinde etkili olduğunu göstermişlerdir. CO₂ lazerin hemostaz etkisi ise Pick (1985) tarafından periodontal cerrahi sırasında tanımlanmıştır. Kanama problemi olan hastalarda gingivektomi sırasında lazer ile hemostazın sağlanması, oral ve maksillofasiyal cerrahi alanında lazerin yaygın kullanımına öncü olmuştur (Pick, 1985).

1.1.1. Lazerin Temel Özellikleri

Işık, bir elektromanyetik enerji formudur. Bu enerjinin temel yapı taşı fotondur. Lazer ışığı ile görünür sıradan ışık birbirlerinden kesin çizgilerle ayrılırlar. Sıradan bir ışık bir prizmadan geçirilecek olursa, görünür spektrumdaki ışıklar birbirinden ayrılır. Lazer tarafından oluşturulan ışık dalgası ise elektromanyetik enerjinin spesifik bir formudur ve tek renktir. Bu monokromatik yapıdaki lazer ışığı görünür veya görünmez olabilmektedir. Elektromanyetik spektrum hattı hücrel DNA'da mutasyona sebep olan iyonize kısım ile görülebilen mor ışıkla, mor ötesi ışığın birleşim yerinde bulunan iyonize olmayan kısma ayrılır. Bütün dental lazerler bu spektrumun termal radyasyon olarak adlandırılan ve görülebilen bir ışık ışını ya da görülemeyen kızılötesi ışık ışını yayan iyonize olmayan kısmında yer alır (Koczyk, 1996; Coluzzi, 2000).

Lazer ışığı, dalga boyları eşit yükseklik ve uzunlukta olan ışık demetleri halindedir. Lazerden yayılan tüm ışık demetleri aynı frekansta hareket ederek birbirlerinden ayrılmadan yol almaktadır (Koherens özelliği). Koherens özelliğinin doğal bir sonucu olarak lazer ışık demetleri kaynağından çıktığı şeklini koruyarak birbirlerine paralel şekilde ve tek yönde hareket etmektedir (Kolimasyon özelliği). Böylece uzun mesafeler boyunca sahip olduğu enerjiyi koruyarak hedef dokuya ulaşmaktadır. (Koczyk, 1996; Coluzzi, 2004).

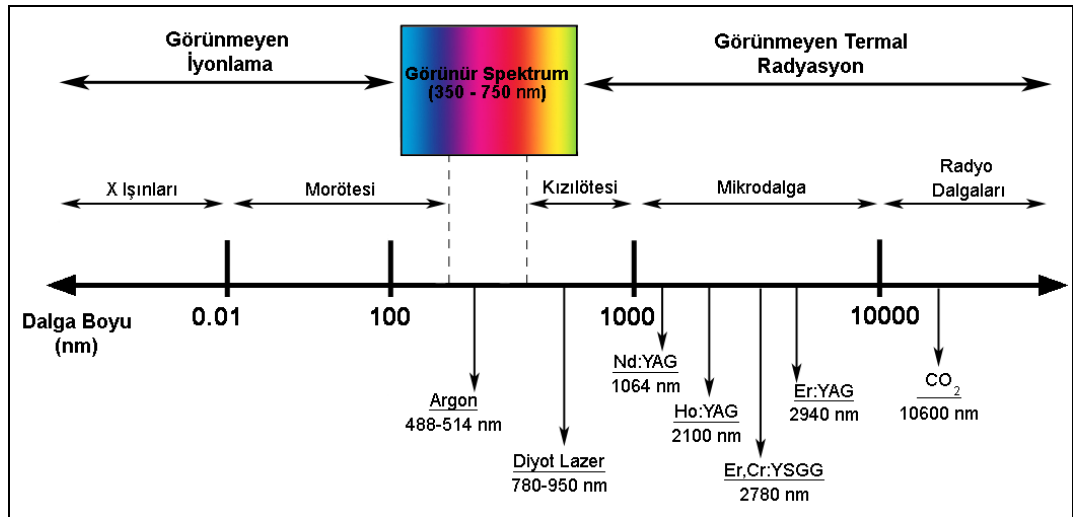
Spesifik dalga boyunda, tek renkte, koherens ve kolimasyon özelliği olan lazer ışığı, içerisinde aktif ortamı ve çevresinde enerji kaynağı olan, cihaz içerisinde her iki ucunda aynalar ve lensleri bulunan optik bir kaviteden meydana gelmektedir. Bu kavite içerisinde aktif ortam denilen kimyasal elementler, moleküller veya bileşiklerden oluşan bir kor bulunmaktadır (Şekil 1.1). Bu aktif ortam aynı zamanda lazerin ışık kaynağıdır. Bu optik kavite, gaz, sıvı, katı kristal ya da yarı iletkenlerden oluşabilir (Hitz, 1991). Argon ve CO₂ lazerler gaz aktif ortamdan oluşurken, bir kısım lazerler de yarı iletken aktif ortamdan oluşmaktadır. Bunlar tabakalar halinde sıralanan galyum, alüminyum, indiyum ve arsenikten oluşurlar. Katı kristal içerikli lazerler ise yitrium, alüminyum, skandiyum ve galyum kombinasyonlarından oluşup, krom, neodimyum veya erbiyum elementler içine damlatılarak oluşturulurlar (Miserendino ve Pick, 1995).



Şekil 1.1. Lazer cihazının şematik gösterimi (Miserendino ve Pick, 1995).

Tüp şeklindeki optik kavitenin bir ucunda tamamıyla yansıtıcı bir ayna, diğer ucunda ise kısmi geçirgen bir ayna daha bulunmaktadır. Bu korun çevresinde ise elektrik kaynağı bulunmaktadır. Bu kaynak, aktif ortama enerji sağlar. Bunun dışında soğutucu bir sistem ve odaklayıcı lensler bulunur. Kavite içerisinde oluşan ışık, yansıtıcı aynaya hızla çarparak yeni ışık dalgaları oluşturmaktadır. Yeterli ışık düzeyine erişildikten sonra ise kavite içerisinde toplanan ışık kısmi geçirgen ayna içerisinde dışarıya yönlendirilmektedir (Hodgson ve Weber, 1997; Coluzzi, 2000).

Radyasyon, lazerin özel elektromanyetik enerjiye sahip ışınımını tarif eder. Elektromanyetik spektrum sınıflamasında kozmik ışınlar, gama ışınları, x ışınları, ışık, mikro dalga ve radyo dalgaları yer alır. Işık ultraviyole, görünür ya da kızılötesi olabilir. Elektromanyetik enerji sınıflamasını belirleyen özellik dalga boyudur. 300 nm dalga boyunun altındaki radyasyon, iyonizasyon olarak isimlendirilir. Yüksek frekans ve düşük dalga boylu radyasyon, yüksek foton enerjisine sahiptir. Bu enerji biyolojik dokulara yüksek penetrasyon gösterir. 300 nm'den yüksek dalga boylu ışıklar ise daha az foton enerjisine sahiptir ve etkileşimde olduğu dokuda stimülasyon ve ısı artışına neden olur. Tüm klinik olarak kullanılan lazerlerin dalga boyları 0,1 μm ve 10 μm arasında değişmektedir (Şekil 1.2). Bu nedenle bir kısmı görünür ışıkken geri kalan kısmı kızılötesi kısmında yer alır ve termal radyasyon yayar (Coluzzi, 2000; Weber ve Herziger, 1972).



Şekil 1.2. Elektromanyetik spektrum.

1.1.1.1. Lazer Parametreleri

Bir lazer sisteminin fiziksel ve biyolojik özelliklerini belirleyebilmek için bazı parametrelerin belirlenmesi gerekmektedir. Bunlar dalga boyu, enerji miktarı, enerji yoğunluğu ve bunun atımlı ya da devamlı olması, atım süresi, atım frekansı, maksimum atım enerjisi ve atım ortalamasıdır (Meister, 2007).

Lazerin ürettiği foton dalgasını tanımlayan üç ayrı özelliği vardır. Bunlardan ilki hızıdır. Tüm fotonlar aynı hızda seyrederek. İkincisi dalga yüksekliğidir. Foton dalgası tabandan yukarıya doğru vertikal aksı boyunca dalgalanarak yayılım gösterir. Bu dalgaların yüksekliği ışığın etkinliğini belirlemektedir. Üçüncü özelliği ise dalga boyudur. Horizontal aksı boyunca simetrik iki nokta arasındaki mesafe dalga boyunu belirler (Maiman,1960).

Lazerler foton enerjisine sahiptir ve bu ışık dokuda mutlaka bir etki bırakır, bu etki fizikte iş olarak adlandırılır. Enerji, iş yapabilme yeteneğidir ve joule / milijoule olarak ifade edilir. Işığın hedef doku üzerinde etki gösterebilmesi için yeterli enerjiye sahip olması gerekmektedir. Enerji yoğunluğu ise, dokudaki bir alana verilen enerji miktarıdır. Güç ise belirli bir zamanda yapılan iş miktarıdır ve enerjinin üretim hızını göstermekte olup watt ile ölçülmektedir. Lazer gücünün 1 watt olması 1 saniyede 1 joule enerji üretildiğini göstermektedir. Güç yoğunluğu ise birim alana düşen enerji hızını göstermektedir. Lazerler atımlı ya da devamlı çalışma gösterebilirler. 1 saniye içerisinde belirli bir atım sayısı bulunur ve bu frekansı gösterir. Atımlı lazerler için ortalama güç her atımda üretilen enerjinin frekansla çarpımı ile ortaya çıkar. Atım süresi ise dokunun lazer enerjisine maruz kaldığı süreyi göstermekte olup milisaniye olarak ölçülmektedir. (Meister, 2007; Pick ve Haris, 1995).

Lazer, dalga boyu ve ışın çapı ne kadar küçükse o kadar büyük enerji yoğunluğu oluşturur. Daha küçük bir fiberin kullanılması ile lazerden dokuya geçen ısı aktarımı büyük oranda artırılmış olur ve küçük bir alanda fazla miktarda ısı emilir. Işınlama süresi de emilim hızını etkiler. Bu süre ışınlama aralıklarının tekrarlanmasıyla düzenlenebilir (Katzir, 1993).

1.1.1.2. Lazer Emisyon Modelleri

Lazer cihazları ışık enerjisini, kesintisiz, kesintili ve serbest atım modeli olarak üç farklı şekilde iletirler (Harris ve Pick,1995).

Kesintisiz model, işlem sırasında lazerin kullanıcı tarafından kesilmediği sürece hep aynı güç seviyesinde ışın iletimini devamlı olarak yapmasıdır. Kesintili atım modeli ise, ayarlanabilir kesintili süreleriyle lazerin iletilmesidir. Kesintili iletim şekillerinde sürekli iletim olan lazerlere göre pik gücü ortalama 10 kez daha fazladır. Serbest atımlı model ise, çok yüksek enerjili olan lazerlere özgü emisyon modelidir. Bu modelde çok kısa süreli bir radyasyonu lazerin uzunca kapalı olduğu bir dönem takip eder. Lazerin verildiği süre birkaç mikro saniye olacak kadar kısadır.

Lazer emisyonunda önemli olan temel prensip, ışın enerjisinin hedef dokuya çarparak termal etkileşim oluşturduğu sürenin uzunluğudur. Lazer yeterli termal etki oluşturacak kadar dokuya dokunmalıdır. Eğer lazer atımlı olarak uygulanıyorsa, doku bir sonraki atıma kadar soğuyabilmektedir. Kesintisiz iletim modelinde ise dokuda bir miktar soğuma sağlayabilmek için ışınlama manüel olarak bir süre durdurulmalıdır (Hitz, 1991).

1.1.1.3. Lazer İletim Sistemleri ve Yayılma Şekilleri

Koherent ve kolimasyon özelliği olan lazer ışığında iki ana iletim sistemi mevcuttur. Birinci iletim sistemi, sonunda bir iç ayna bulunan, esnek, içi boş bir tüp şeklindedir. Lazer ışığı, bu tüp boyunca ilerleyerek uygulama başlığından yansıtılır ve dokuya temas etmeden ışın doku üzerine verilir. Safir bir aksesuar uç eklenerek dokuya teması da sağlanabilir (Hodgson ve Weber, 1997).

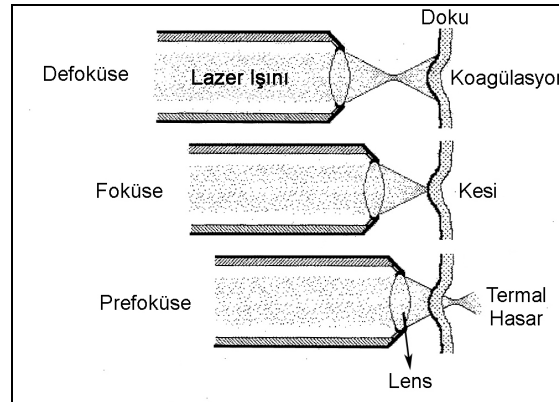
İkinci iletim sistemi cam fiber optik kablo şeklindedir. Bu sistem daha esnek ve 200 ile 1000 mikron arasında değişen çeşitli yarıçaplardadır. Bu fiber sistemle dokuya temaslı ya da temas etmeden de çalışılabilir. Fiberler, mafsallı kollarda ortaya çıkan

problemleri elimine ederler. Bu sayede yüksek güç lazer iletimi kolaylaşmaktadır (Siegman, 1986).

Argon, diyot ve Nd: YAG lazerler gibi kısa dalga boylu lazerler küçük, esnek cam fiberler ile iletilebilirler. Er, Cr: YSGG ve Er: YAG lazerler ise dalga boylarının büyük olması ve bu büyük dalga boyunun iletici camın kristal moleküllerine uyum sağlayamaması ve suya yüksek emilimi nedeniyle minimum hidroksil içeriği olan fiber sistemlerle iletilebilirler (Harris ve Pick, 1995).

Her iki sistemde de ışığı odaklayan lensler bulunmaktadır. Lazerin odaklandığı ve enerji yoğunluğunun en fazla olduğu bir nokta vardır. Bu nokta fokal spot olarak adlandırılır. Fokal spotta enerji yoğunluğu en yüksek düzeydedir ve bu mesafe lazerin etkin olduğu mesafedir. Fokal spot, insizyonel ve eksizyonel cerrahi işlemlerinde kullanılır. Tüplü sistemlerde fokal spot belirli bir mesafede iken, fiberoptik kablolu sistemlerde ise ya ışının kabloyu terk ettiği noktada ya da çok yakınındadır. Eğer lazer fokal spot noktasından uzaklaştırılırsa ışın dağılır. Bu şekilde bölgenin hemostazı için kullanılabilir ancak daha da uzaklaştırılırsa geniş bir alana dağılacığından etkisiz hale gelecektir (Katzir, 1993).

Fokal spot ile doku arasındaki uzaklık ise fokal mesafe olarak adlandırılır. Fokal mesafenin hedef dokuya göre değiştirilmesi dokuda temas noktasındaki ışının güç yoğunluğunu etkilemektedir (Şekil 1.3).

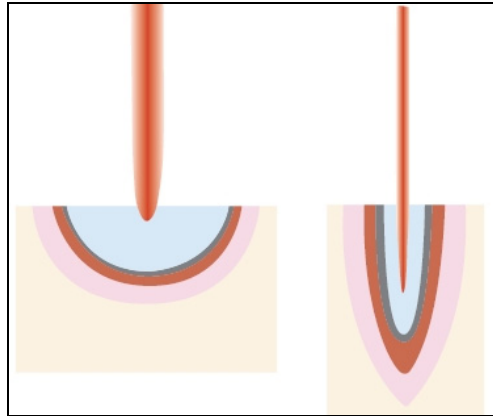


Şekil 1.3. Fokal mesafedeki değişikliğin dokulara etkisi (Miserendino ve Pick, 1995)

Işın hedef dokuda foküse olduğunda, maksimum güç yoğunluğu elde edilir ve doku buharlaştırılması sağlanır. Lazerin dokudan uzaklaştırılması ışının defoküse olmasına yol açar ve oluşan düşük güç yoğunluğu da dokuda koagülasyon etkisi gösterir. Lazer fokal spot noktasından daha fazla dokuya yaklaştırıldığında ise derin termal hasar ve istenmeyen doku etkileri meydana gelebilmektedir (Harris ve Pick, 1995).

Fokal mesafenin yanı sıra uç çapları da güç yoğunluğu açısından önemlidir. Küçük foküse uçlar, yüksek güç yoğunluğu oluştururken, dokudan uzaklaştırma ile bu miktar düşürülebilir. Geniş foküse uçlar ise düşük güç yoğunluğu oluştururlar, ancak fokal mesafenin değiştirilmesi ile güç yoğunluğunda çok fazla değişiklik elde edilemez (Berger ve Eeg, 2006a).

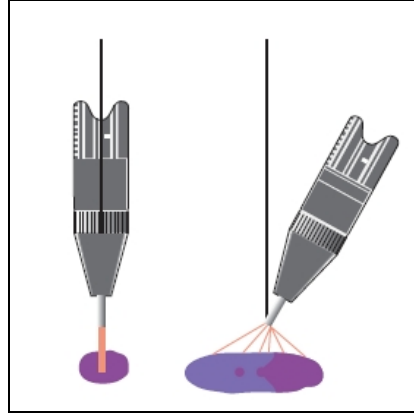
Şekil 1.4'de spot çaplarına göre lazerin dokuda oluşturduğu krater tipleri görülmektedir. Spot çapı geniş olduğunda düşük güç yoğunluğu oluşur ve bu dokuda geniş karbonizasyon, termal nekroz ve ısı iletimi alanlarına sahip sığ ve geniş bir krater meydana getirir. Spot çapı dar olduğunda ise yüksek güç yoğunluğu elde edilir ve ışın daha fazla penetrasyon derinliğine sahip olacağından daha derin ve dar bir krater meydana gelir. Bu kraterde ısı iletimine bağlı çok az düzeyde bir doku hasarı oluşur ve ince karbonizasyon ve daha düşük miktarda sekonder termal nekroz alanları görülür.



Şekil 1.4. Lazer güç yoğunluğunun doku yüzeyindeki etkileri (Berger ve Eeg, 2006).

Dar fokal spot çapının avantajı, yeterli miktarda güç ile dokunun buharlaştırılmasının sağlanabilmesidir. Dar fokal spot çapı, yüksek miktarda güç yoğunluğu oluşturmasına rağmen insizyon kenarları boyunca daha az hücrenin zarar görmesini ve etkilenmesini sağlar. Düşük güç yoğunluğu koagülasyon için uygunken, yüksek güç yoğunluğu ise ablyasyon ve insizyon için tercih edilir. Doku buharlaştırılması yerine dokunun ısıtılması ve koagülasyonu gerekli olduğunda ise geniş spot çapları tercih edilmeli ve bu sayede düşük güç yoğunluğu elde edilmelidir.

Lazer ışını dokuya dik olarak uygulandığında doku ile etkileşimi oldukça fazla olacaktır. Işının açılmasında yapılan herhangi bir değişiklik spot şeklinde değişikliğe yol açacağından düşük güç yoğunluğunun oluşmasına sebep olacaktır. Aynı zamanda oluşan güç yoğunluğu sabit olmayacaktır (Şekil 1.5). Proksimal alanda artan bir etki görülürken, distal alanda ise azalan bir etki görülecektir (Berger ve Eeg, 2006a).



Şekil 1.5. Lazer ışını uygulama açısının dokuya etkileri (Berger ve Eeg, 2006).

1.1.1.4. Lazer Enerjisi ve Doku Isısı

Lazerin etki mekanizması foto termal ve foto biyostimulan etki olarak incelenebilir. Foto termal etkisi ışık enerjisini ısıya çevirme iken, foto biyostimulan etkisi ise ışık enerjisi ile biyolojik uyarımdır.

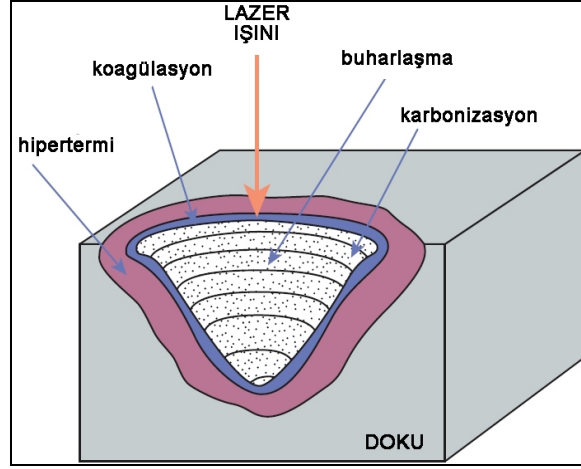
Lazerin foto termal etkisi hedef dokuda yükselen ısı derecesine ve dokunun interstisyel ve intrasellüler su içeriğinin vereceği reaksiyona göre değişir. Isının yükselme oranı birçok faktöre bağlıdır. Bunlar cerrahi alanın soğutulması ve dokunun yükselen ısıyı tolere edebilme ve çevresine dağıtabilme yeteneğidir. Lazer parametreleri de bu termal etkinin oluşmasında önemlidir. Emisyon modeli, güç yoğunluğu ve dokunun ekspoz süresi gibi faktörler söz konusudur (Katzir, 1993).

Lazere dokunun ilk cevabı hipertermidir. Bu safhada ısı yükselir ancak hasar meydana gelmez. Sıcaklık 60° C' ye yükseldikten sonra üst tabakadaki proteinler denatüre olmaya başlar. Bu safha granülamatöz dokuların cerrahi olarak çıkarılmasında önemlidir. Bu sayede dikkatle çalışılarak sağlıklı dokulara zarar vermeden bu dokular çıkarılabilir. Bu safhada koagülasyon görülür. Koagüle olan doku yarı katı bir hal alır. Damar duvarlarının kontraksiyonuna yol açılarak yeterli seviyede hemostaz sağlanır (Niemz, 1996).

Sıcaklık 70 – 80° C' a ulaştığında dokular arasında kaynaşma meydana gelir. Sıcaklık 100° C' in üstüne çıktığında ise doku içerisinde sıvı içeriği buharlaşır ve buna ablasyon denir. Fiziksel değişim başlar ve doku duman ya da buhar halinde yok olur. Yumuşak dokular yüksek miktarda sıvı içerdiğinden, bu dokuların ekzizyonuna bu sıcaklıktan başlanır. Doku ısısı 200° C' a ulaştığında ise dokuda dehidratasyon ve yanma meydana gelir. Yanmanın sonucunda karbonizasyon oluşur. Karbon tüm lazer dalga boylarını yüksek oranda emdiğinden dokunun ısısı sürekli artar ve daha fazla lazer ışını almaya devam eder. Büyük bir alanda kollateral termal hasar meydana gelir (Niemz, 1996).

Lazer enerjisi ablasyon eşik değerinin üzerine çıktığında, lazerin fototermal etkisi dokuda krater tarzı bir defekt oluşturur (Şekil 1.6). Kraterin üç boyutlu görüntüsü normal dağılım eğrisi şeklindedir. Bu krater bölgesinden buharlaşan doku su buharı ve doku artığı şeklinde ortamdan uzaklaşır. Karbonizasyon alanı, buharlaşma alanının sınırındadır. Bu defekti iki ana bölge çevreler. Buharlaşmanın görüldüğü bölgenin yakınında hipertermi, selüler koagülasyon ve nekroz alanı oluşmaktadır. Kraterin merkezinden uzaklaştıkça koagülasyon ve termal nekroz alanları

bulunmaktadır. Bu alan çoklu, değişken lazer enerjisi ve doku etkileşimi ile meydana gelmektedir. Bu alanın hemen yakınında ise selüler bütünlük ya da kollajen denatürasyonu gibi herhangi bir bulgu göstermeyen ödem alanı bulunur. Bu bölgedeki hafif düzeyde bir termal hasar 72 saat sonrasında düzelmeye başlamaktadır. Bu oluşan kraterin derinliği ve çapı direk olarak güç yoğunluğu parametresi ile ilişkilidir (Berger ve Eeg, 2006b).



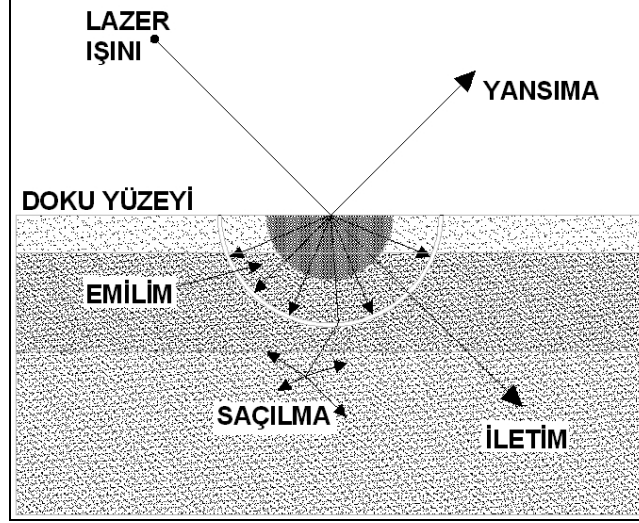
Şekil 1.6. Doku ısısına bağlı olarak lazerin dokuya etkisi.

1.1.1.5. Lazerin Biyolojik Dokular İle Etkileşimi

Lazerden çıkan ışık enerjisi hedef dokuda dört farklı etkileşim gösterir. Bunlar yansıma, emilim, iletim ve saçılma olarak sıralanmaktadır (Şekil 1.7). Bu etkileşimler, kullanılan lazerin dalga boyuna ve dokunun özelliklerine göre değişiklik göstermektedir (Dederich, 1993).

Yansımada ışık, doku yüzeyinden kendi kendine yansır ve bu yansıyan ışık, yeni yönler alır ve hedef dokuda etki göstermez. Diş çürüğünü tespit etmede kullanılan lazerler yansıyan ışığı toplayarak çalışırlar.

Emilim, hedef dokuda olması kaydıyla istenilen bir etkidir. Doku tarafından emilen enerji miktarı, pigmentasyon oranı, su içeriği gibi dokunun karakteristik özelliklerine ve lazerin dalga boyu ve emisyon modeline göre değişiklik göstermektedir.



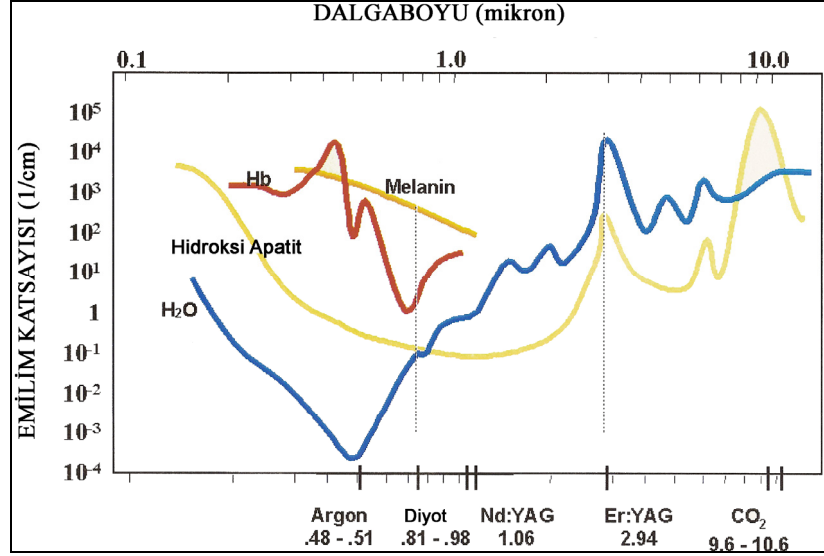
Şekil 1.7. Lazerin biyolojik dokularla etkileşimi (Miserendino ve Pick, 1995).

Genelde 500–1000 nanometre arasındaki kısa dalga boylu lazerler, pigmente dokular tarafından iyi emilirler. Argon lazerler, yumuşak dokudaki melanin pigmenti ve hemoglobin gibi kan elemanları tarafından yüksek oranda emilebilmektedir. Diyet ve Nd: YAG lazerler melanin için yüksek emilim gösterirken, hemoglobin tarafından düşük seviyede emilirler (Şekil 1.8). Hemoglobinler dokulara oksijen taşıyan moleküllerdir, kırmızı ışığı yansıtırlar ve arteriyel damarlara rengini verirler. Bu nedenle mavi ve yeşil renkli dalga boylu ışınları emerler. Venöz kan ise daha az oksijen içeriği olduğundan kırmızı ışığı da biraz emer (Fisher JC, 1993; Prahl, 2006).

Su ise değişik dalga boylarına farklı emilim seviyesi gösterir. Su için en yüksek emilim gösteren dalga boyu 3000 nanometrenin üzerindedir. Bunlar Er: YAG lazerin dalga boylarıdır. CO₂ lazer ise su ve diş yapılarında da yüksek miktarda emilir (Miserendino, 1988).

İletim, lazer enerjisinin hedef dokuya ulaşana dek yüzeysel dokularda etkileşime girmemesi olarak açıklanabilir. Bu etkileşim tipinde lazer, hedef dokuya ulaşana

kadar diğer dokularda etki göstermez. Bu ışığın dalga boyu ile ilişkilidir. Su, argon, diyot ve Nd: YAG lazer gibi kısa dalga boyulu ışınlar için geçirgen iken, Er: YAG ve CO₂ lazerler için ise yüzeysel tabakalardaki doku sıvıları ve su yüksek emilim gösterir ve böylece çevre dokulara enerji iletimi düşük düzeyde kalır. Er: YAG lazerler 0,01 mm kadar bir penetrasyon gösterirken, 810 nm dalga boyundaki diyot lazerler ise 10 mm' ye kadar penetrasyon gösterirler (Hall ve Girkin, 2004).



Şekil 1.8. Çeşitli doku bileşenlerinin emilim katsayısı.

Saçılma etkileşim tipinde ise, saçılan ışından dolayı istenilen miktarda enerji aktarımı sağlanamaz ve yararlı bir biyolojik etki oluşmamasına neden olur. Saçılan ışınlar, cerrahi alan komşu dokulara ısı iletimine ve buna bağlı olarak oluşan istenmeyen termal hasarlara sebep olabilir (Hall ve Girkin, 2004).

1.1.2. Diş Hekimliğinde Kullanılan Lazerler

Lazerler, aktif ortamlarına, dalga boylarına, iletim sistemlerine, doku emilimlerine ve klinik uygulama yöntemlerine göre adlandırılırlar. Lazer uygulamalarında diş hekimliğinde 1964 yılından beri önemli bir gelişme görülmektedir. Dental lazerler, teşhis, tedavi ve koruyucu hekimlik gibi alanlarda büyük ölçüde kullanılır hale

gelmiştir. Diş hekimliğinde sıklıkla kullanılan lazerleri sınıflayacak olursak (Kutsch, 1993):

- Görülebilir Işık Lazerleri (350–693 nm)
 - Argon Lazerler (488 – 514 nm)
 - Diyot Lazerler (800 – 980 nm)
- Kızıl Ötesi Lazerler (730 – 12,000 nm)
 - Nd: YAG Lazerler (1,064 nm)
 - Ho: YAG Lazerler (2,100 nm)
 - Er: YAG ve Er, Cr: YSGG Lazerler (2,900 nm)
 - CO₂ Lazerler (10,600 nm)

1.1.2.1. Görülebilir Işık Lazerleri

1.1.2.1.1. Argon Lazer

Argon lazerler, aktif madde olarak argon gazını içeren, yüksek akımlı bir elektrik lambası ile enerji yüklendirilen bir lazerdir (Gordon, 1964). Kesintisiz ya da atımlı emisyon modelleri olan, fiberoptik iletim sistemli, elektromanyetik spektrumun görünür ışık bölümünden olan tek cerrahi lazerdir. İki ayrı dalga boyu ile yayılabilir. Bunlar 488 nm mavi renkte olan ve 514 nm mavi-yeşil renkte olandır (Powell, 1995).

488 nm dalga boylu olan türü, kompozit rezin restorasyonların polimerizasyonu için kullanılır. Ayrıca diş beyazlatma ajanını aktivasyonunda ve ölçü maddelerinin sertleştirilmesinde kullanılmaktadır (Powell, 1995). 514 nm dalga boyu olan türü ise hemoglobin, hemosiderin ve melanin içeren dokularda yüksek miktarda emilim gösterir. Güçlü hemostatik özelliğinden dolayı akut inflamatuvar periodontal hastalıklar ve hemanjiyom gibi vaskülarize lezyonların cerrahisinde dokuya temas halinde başarı ile uygulanır (Finkbeiner, 1995). Her iki dalga boyu da dişin sert dokuları ve su tarafından iyi emilim göstermez.

1.1.2.1.2. Diyot Lazer

Diyot lazer, bazı minerallerin kombinasyonundan oluşan yarı iletken katı aktif ortamı olan bir lazerdir. Bu mineraller, alüminyum veya indiyum, arsenid ve galyumdur. Aktif ortamı alüminyum olanlarda dalga boyu 810 nm olurken, indiyum olanlarda ise 980 nm dir. Bu dalga boyu aralığında elektromanyetik spektrumun görünür iyonize olmayan kızılötesi yakınlarında yer alır. Hem kesintisiz hem de atımlı şekilde fiber optik sistemle iletilmektedir (Harris ve Pick, 1995).

Diyot lazerler, argon lazer gibi pigmente dokular tarafından iyi emilirken, diş dokuları tarafından daha az emilirler. Bu sayede çevre yumuşak dokulardaki cerrahi işlemler, dişlere zarar vermeden yapılabilir. Argon lazerde olduğu gibi sürekli ışınım modelinde hedef dokuda ani ısı yükselmesine neden olabilir. Hemostaz özelliği argon lazerde olduğu kadar iyi değildir. En büyük avantajı mükemmel yumuşak doku cerrahisi sunan küçük, portatif bir lazer ünitesi olmasıdır (Coluzzi, 2002).

Diyot lazerlerin yumuşak doku cerrahisinde geniş bir kullanım alanı bulunmaktadır. Bunlar, insizyon, eksizyon, doku kaldırma ve buharlaştırma, vasküler lezyonların koagülasyonu, yumuşak doku küretajı, diş eti cebi temizliği, kontamine olmuş dental implant yüzeylerinde bakteri eliminasyonu olarak sayılabilir (Bach, 2000). Diyot lazer, yüksek gülme hattı olan hastalarda yumuşak doku konturlamasında da kullanıldığından estetik diş hekimliğinde de yerini almıştır (Adams ve Pang, 2004).

980 nm dalga boyu olan diyot lazerler, iyi insizyon kalitesi ve yüksek koagülasyon özelliklerinden dolayı oral cerrahi uygulamalarda kullanılmaktadır (Romanos ve Nentwig, 1999; Romanos, 2002). Buna rağmen bu dalga boyunun tam olarak özelliklerini gösteren ve cerrahi avantajları açısından 810 nm dalga boyundaki diyot lazerlerle olan karşılaştırması hakkında çalışmalar rapor edilmemiştir. Bununla beraber 810 nm dalga boyundaki diyot lazerin periimplantitis tedavisinde klinik uygulamaları ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (Bach, 2000).

1.1.2.1.3. Kızılötesi Lazerler

Nd: YAG Lazer

Nd: YAG lazer, aktif ortamı içerisine neodimyum iyonları yerleştirilen yitrium ve alüminyum elementlerinin kombinasyonu ile oluşan garnet kristali olan bir lazere dir. Bu aktif ortam, yarı iletken diyot lazer aktif ortamından çok az farklıdır ve güç kaynağı bir flaş lambadır. Diş hekimliğinde kullanılmak üzere tasarlanan ilk lazer cihazıdır ve yaygın olarak kullanılmaktadır. 1064 nm dalga boyundadır ve görünür spektrumun dışındadır (Bradley, 1997).

Nd: YAG lazerler yüksek güçte uygulandığında yumuşak dokuların eksizyonu ve koagülasyon uygulamaları iyi bir hemostazla yapılabilmektedir. Nd: YAG lazerler, diş sert dokuları tarafından çok az emildiklerinden dişlere yakın bölgelerde yumuşak doku girişimleri rahatlıkla ve hassasiyetle yapılabilmektedir. Ayrıca serbest atımlı ışınım tipi ile çok ince dokularda çalışırken çevre dokularda ısı oluşturmadan girişim yapılabilmektedir (Raffetto, 2001).

Dalga boyu odaklanmamış ayarında ise, dokulara temas etmeden kullanıldığında, yumuşak doku içerisine birkaç milimetre penetre olarak lazer enerjisinin yüzeyin altına uygulanmasıyla aftöz ülserin tedavisinde, pulpal analjezide ve hemostaz amaçlı uygulanabilir (White, 1993).

Ho: YAG Lazer

Ho: YAG lazer, yitrium-alüminyum-garnet kristalinin holmiyum ile kaplanmasından oluşan sert aktif bir madde içerir. Serbest yayılan atım tipinde fiber optik olarak dokuya temas ederek uygulanır. 2100 nm dalga boyundadır ve görünür spektrumun dışındadır. Nd: YAG lazere göre su tarafından daha fazla emilir. Pigmente dokular tarafından az emildiğinden hemostatik kabiliyeti düşüktür. Dişin sert dokuları tarafından emilimi de düşüktür (Coluzzi, 2000). Genellikle temporomandibüler eklemin artroskopik cerrahisinde kullanılır (Koslin, 1992; Strauss, 1997).

Er: YAG ve Er, Cr: YSGG Lazer

Er: YAG lazer, aktif ortamı içerisinde erbiyum yerleştirilen katı yitrium alüminyum garnet kristalinden oluşurken, Er, Cr: YSGG lazer ise aktif ortam olarak içerisinde erbiyum ve krom yerleştirilen yitrium, skandiyum, galyum garnet kristalinden oluşur. Her ikisi de elektromanyetik spektrumun orta kızılötesi, görünmeyen iyonize olmayan kısmında yer alır. Er: YAG lazer 2940 nm dalga boyunda iken, Er, Cr: YSGG lazer ise 2780 nm dalga boyundadır. Er: YAG lazer hem tüp hem de geniş fiber optik sistemle iletilebilirken, Er, Cr: YSGG lazer ise yalnızca fiber optik sistemle iletilir. Her iki lazer sistemi de serbest atımlı kesintili model şeklinde ışın yapar (Zharikov, 1984).

Her iki lazer de yüksek oranda su içermesinden dolayı yumuşak dokuda kullanılabilir. Hem yumuşak hem de sert doku lazeri olarak tasarlanmış olmasına rağmen, Nd: YAG, CO₂ ve diyot lazerde görülen koagülasyon etkisine sahip değildirler. Sert doku işlemleri kemiğin içeriği dolayısıyla oldukça kolaydır. Ancak cerrahi alana ulaşma zorluğu, çevre dokuları koruma amaçlı hava ve su spreyi gerekliliği ve bu uygulamanın amfizeme neden olma olasılığı vardır (Hibst, 1988; Keller ve Hibst, 1989a; Keller ve Hibst, 1989b). İmplant uygulamalarında implant üstündeki yumuşak dokunun kaldırılması ve şekillendirilmesinde de kullanılmaktadır (Walsh, 1992; Matsuyama, 2003).

CO₂ Lazer

CO₂ lazer aktif ortamında CO₂ gazı içeren bir lazerdir. 10 – 600 nm dalga boyu aralığındadır. Elektromanyetik spektrumun görünmez iyonize olmayan kısmın sonunda yer alır. Tüp benzeri iletim sistemi ile kesintisiz veya atımlı model ile iletilebilir (Pecaro ve Garehime, 1983).

Er: YAG lazerlerden sonra su tarafından en iyi emilen lazerdir. Yumuşak dokuyu hızlı bir şekilde kaldırabilir ve koagülasyonda da kullanılabilir. Dokuya yüzeysel penetrasyon özelliği sayesinde mukozal lezyonların tedavisinde rahatlıkla kullanılabilir (Fisher ve Frame, 1984; Gaspar ve Szabo, 1990). Oral kavitenin

yumuşak doku tümörleri ve mukozal lezyonlarında CO₂ lazer cerrahisinin etkili ve güvenli bir tedavi alternatifi olduğu rapor edilmiştir (Akal, 2003).

1.1.3. Lazerin Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanımı

Lazerler, oral ve maksillofasiyal cerrahinin gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Son yıllarda birçok cerrahi işlemde standart uygulama haline gelmektedir. Oral ve maksillofasiyal cerrahide yumuşak ve sert dokuların tedavisinde 4 farklı metot kullanılmaktadır. Bunlar bisturi, elektrocerrahi, lazer ve kriyoterapidir. Her yöntemin belirli avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır ve cerrahın uygun endikasyonu seçmesi önem kazanmaktadır (Strauss, 2000). Temel olarak oral ve maksillofasiyal cerrahide lazer uygulamaları, insizyonel ve eksizyonel işlemler, doku kaldırma (ablasyon) ve buharlaştırma ve kanama kontrolünü kapsamaktadır (Bradley, 1997).

Gaspar ve Szabo (1989), lazerlerin oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanım avantajlarını şu şekilde sınıflandırmışlardır:

- Kanamasız bir cerrahi
- Cerrahi alanın mükemmel görünürlüğü
- Enfeksiyon kontrolü ve bakterilerin eliminasyonu
- Mekanik doku travmasının minimum olması
- Hızlı iyileşme
- Azalmış postoperatif ağrı ve ödem
- Dokuda skar oluşumu ve büzülmenin az olması
- Tümör nükslerinin önlenmesi

Oral ve maksillofasiyal cerrahide lazerin kullanımı, daha iyi avantajlar sağlamak amacıyla yeni yöntemlerin geliştirilmesine imkân tanımıştır. Lazerler, birçok cilt ve mukoza cerrahilerinde kullanılmaktadır. Ancak hiçbir lazer tüm yumuşak doku uygulamalarında tek başına endike değildir, belirli lazerler belirli durumlarda kullanılabilir (Fisher ve Frame, 1984). Bu nedenle her durum için tedavinin

hangi lazerle yapılabileceği, lazerin hangi güç parametrelerinde ne kadar süre uygulanması gerektiği ve hedef dokuda en iyi etkinin çevre dokularda kollateral hasar oluşturmadan nasıl sağlanabileceğinin bilinmesi açısından kullanım tekniklerinin ele alınması gerekmektedir.

1.1.3.1. İnsizyonel ve Eksizyonel Lazer Tekniği

Lazerler derin kesilerde kullanılabildiği gibi bisturinin yapabildiği kadar ince kesiler için de kullanılabilir. Bu avantajı sayesinde lazer, bir bisturi ile yapılan insizyonel ve eksizyonel biyopsi, lezyon çıkarılması, flep açılması gibi tüm ağız içi cerrahi uygulamalarda kullanılabilir. Bu işlemler sırasında lazerin avantajı kanamaya sebep olmaması ve daha az dikiş atma ihtiyacı doğurmasıdır (Strauss, 1997).

Fiziksel olarak lazer ile kesi yapılırken, bisturinin yapabildiği kadar ince genişlikte bir kesi yapabilmek için yüksek bir lazer enerjisinin mümkün olduğu kadar küçük bir noktaya düşürülmesi gerekmektedir. Bu noktanın genişliği genellikle 0,1 – 0,5 mm arasında değişmektedir. Mümkün olan en küçük noktaya enerjinin düşürülmesi odaklama olarak tanımlanır. Odaklama uzunluğu lazerin ucundan itibaren esnek kollu ışınlama sistemlerinde 1 cm iken, içi boş dalga yönlendiricili ışınlama sistemlerinde ise yaklaşık 1 mm olmaktadır. Cerrahi uygulama bu ışınlama sistemi dikkate alınarak yapılmalıdır (Strauss, 2000).

İnsizyonel ve eksizyonel cerrahi uygulamalarda işleme her zaman planlanan insizyon sınırlarını belirleyerek başlanması gerekmektedir. Sınırlar kesintili atım modelinde saniyede 10 – 20 atım hızında doku yüzeyine derin penetrasyon yapmadan işaretlenen noktalarla belirlenir. Bu yaklaşım cerraha lezyonun sınırlarını görmede kolaylık sağladığı gibi, yavaş ve kontrollü hareket etme ve gerekirse işlemi tekrarlama ve düzeltme olanağı sağlar. Lazer ile kesintisiz ışınlama modeline geçilip, planlanan insizyonu tamamlamak için işaretli noktalar birleştirilir. Kesintisiz ışınlama ile komşu dokulara çok az miktarda termal hasar vererek tek derinlikte bir kesi yapılır. Eğer hedef derinliğe tek seferde ulaşamıyorsa iki veya daha fazla sayıda geçiş yapılabilir (Strauss, 2000).

Herhangi bir dokudaki lezyona ilişkin özel lazer parametrelerini belirlemek, o dokunun su içeriği gibi lazer etkisinin derinliğini belirlemeyi olanaksız kılan faktörlerden dolayı imkânsızdır. Her lezyon ve doku kendine özgü değerlendirilmeli ve parametreler ona göre belirlenmelidir. Bu şekilde hedef dokuda en iyi sonuç ve çevre dokularda en az hasar oluşması sağlanabilir. Genelde pek çok intraoral insizyonda 0,1 – 0,5 mm spot boyunda ve 4 – 10 watt gücünde çalışılmaktadır (Strauss, 2000).

İlk geçişte ideal derinlik sağlanamadıysa, güç arttırılarak ya da daha yavaş hareket edip temas süresini uzatarak ideal derinlik elde edilebilir. Derinlik fazla ise güç düşürülebilir ya da lazer daha hızlı hareket ettirilebilir. İdeal derinliğe ulaşıldıktan sonra doku bir forseps ile tutularak hafif bir traksiyonla kaldırılır ve alt kısmına horizontal olarak odaklama şeklinde lazer uygulanarak doku eksize edilir. Bu işlemler sırasında hedef dokunun arka tarafına nemli bir hava verilmesi ile zararlı olabilecek fazla lazer enerjisi emilir ve böylece doku hasarı ve yanma riski en aza indirilebilir (Bauman, 1989).

Genellikle lazerle yapılan insizyonel ve eksizyonel işlemlerden sonra dikiş atılması duruma göre değişmektedir. Postoperatif kanama minimum olduğundan dikiş atılmayabilir. Kozmetik cerrahi işlemlerde ise yaranın sekonder iyileşmeye bırakılması olumsuz sonuçlara yol açacağından dikiş atılması gerekmektedir (Strauss, 2000). Lazerle yapılan insizyonel ve eksizyonel işlemler ile tedavi edilebilen lezyonlar, diş eti lezyonları, iyi huylu tükürük bezi lezyonları olarak sıralanabilir. Yapılabilen uygulamalardan bazıları ise biyopsi işlemleri, vestibuloplasti, preprotetik cerrahi (frenektomi, epulis fissuratum)ve periimplantitis tedavisidir.(Strauss, 1997).

Lazerler, insizyon tekniğinin modifikasyonu ile dental implantların üstündeki mukozanın açılmasında da kullanılabilir. CO₂ lazerle kesi, implantın yerleştirilebileceği bölgenin çevresindeki dokunun ısıdan fazla etkilenmemesine dikkat edilerek implant yerleştirilmesinde kullanılabilir. Kullanılan dalga boyu titanyum tarafından emilmez fakat hidroksiapatit kaplı implantlar bu dalga boyundan

etkilenirler. Diyet lazerler implant üzerindeki mukozanın açılmasında ve periimplantitis tedavisinde başarı ile kullanılabilirler. Romanos ve ark. (2000), diyet lazerin titanyum yüzeylere hasar vermediği sonucu rapor etmişlerdir.

1.1.3.2. Doku Buharlaştırma ve Kaldırma Tekniği

İnsizyon ve eksizyonel işlemlerin lazerle uygulanmasının pek çok avantajı bulunmasına rağmen, lazerler doku buharlaştırma ve kaldırma işlemlerinde daha üstün özelliklere sahiptir. Doku çıkarma işlemi, genelde oldukça geniş bir sahada hedef dokunun sadece yüzeyinin kaldırılmasının planladığı durumlarda kullanılır. Bunlar lökoplaki, liken planus, displazi ve papiller hiperplazi gibi epitel ve epitel altındaki yüzeyel bir submukoza ile sınırlanmış lezyonlardır (Strauss, 2000).

Lazerle yapılan doku buharlaştırma ve kaldırma işlemlerinde sadece patolojik dokunun çıkarılması ve altındaki doku ve yapılara en az düzeyde zarar verilmesi mümkündür. Böylece minimum düzeyde skar doku oluşumu ve fonksiyon kaybı ile iyileşme gerçekleşir (Strauss, 2000).

İnsizyonel işlemlerde lazerin odaklanması sağlanarak spot boyu mümkün olduğu kadar küçük tutulur ve bu sayede güç yoğunluğu artırılmış olur. Buharlaştırma işleminde ise, daha geniş bir spot boyu kullanılarak güç yoğunluğu ve bunu izleyen derinlik etkisi önemli miktarda azaltılır (Pick, 1993).

Buharlaştırma tekniğinde de öncelikle lezyonun sınırlarının belirlenmelidir. Sonra yavaş bir şekilde kesintili atım modeli ile işleme başlanır. Bu sırada lazer hedef dokudan uzaklaştırılarak ışının genişlemesi sağlanır ve odaklama ortada kaldırılır. Uzaklaştırma miktarı kullanılan lazere göre değişmektedir. 1,5 – 3,0 mm arasındaki spot boyutu birçok intraoral buharlaştırma işlemi için uygundur. Daha sonra odaklanmamış olan ışınla lezyon üzerinde vertikal vuruşlarla çapraz geçişler yapılır. Lazerin etki derinliğinin kontrolü, gücün, sürenin ve spot boyunun ayarlanması ile

sağlanabilir. 4 – 10 watt arası güçte ve 1,5 – 3 mm spot boyutu ile birçok dokuda işlem yapılabilir (Strauss, 2000).

Doku buharlaştırma ve kaldırma teknikleri, eksizyonel biyopsi alınmasını imkansız kılar. Bu nedenle kötü huylu bir lezyon varlığı düşünüldüğünde lazerle doku buharlaştırılması yapılmadan önce histolojik teşhisin kesin olarak ortaya konması önemlidir. Eğer ön tanı iyi huylu lezyon olarak konduysa, buharlaştırma yapılabilir aksi takdirde eksizyonel biyopsi yapılmalıdır. Lazerle buharlaştırma yapılabilecek lezyonlar lökoplaki, displazi, liken planus, papiller hiperplazi, hiperkeratozis, oral melanozis, nikotin stomatiti, papillomatosis olarak sıralanabilir (Strauss, 1997).

1.1.3.3. Kanama Kontrolü Tekniği

Lazer tedavilerinde diğer teknikler ile kanama kontrolü sağlanabildiği gibi lazerler, cerrahi alanda sadece kanama kontrolü amacıyla da kullanılabilir. Lazerin etkisi, kanın pıhtılaşmasını sağlamaktan çok, damar duvarındaki kollajenin kontraksiyonunu sağlayarak bu sayede açık olan damarlarda büzülme şeklinde açıklanabilir. Lazer bu sırada hücre içi sıvıyı mikroskopik düzeyde etkileyerek sadece ısını yükseltir ve çok azını buharlaştırır. Kanama kontrolü sağlamadan önce cerrahi alan aspiratör ya da kuru hava yardımıyla kurutulmalıdır (Strauss, 2000).

Bu teknikte, buharlaştırma tekniğine göre spot boyutu daha küçüktür. Kanama durana kadar lazer doku üzerinden buharlaştırma tekniğindeki gibi geçirilir. Eğer kanama devam ediyorsa lazerin lateral bölgeye yaydığı ısının daha uzağında bir damarın varlığı düşünülmelidir (Strauss, 2000).

Lazerin kanama kontrolü tekniği, intraoral vasküler lezyonların eksizyonunda kullanılır. Kapiller ve kavernoöz tipteki lezyonlar genelde diyot ve CO₂ lazerle lezyonu besleyen damarların büzülmesi ve lezyonun eksizyonuyla tedavi edilebilir (Abfelberg, 1985).

1.1.3.4. Düşük Enerji Seviyeli Lazer Tedavisi

Düşük enerji seviyeli lazer tedavisi, terapötik lazer tedavisi, lazer ile biyostimulasyon gibi farklı şekillerde adlandırılır. Bu tedavi şeklinin özelliği, invaziv olmamasının yanısıra yara iyileşmesini hızlandırması, ödemi, inflamasyonu ve ağrıyı azaltması, sinir rejenerasyonunu hızlandırması gibi etkilerinin bulunmasıdır (Walsh, 1997).

Düşük enerji seviyeli lazer tedavisinde kullanılan lazerler için farklı aktif ortamlardan yararlanılmaktadır. Bunlar, helyum neon, yakut ve argon lazerlerdir (Kitchen, 1991). Yoğun olarak ise galyum arsenik veya galyum alüminyum arsenik diyot lazerler kullanılmaktadır (Kreisler, 2002). Bu lazerlerin diğerlerine göre daha yüksek penetrasyon özelliği bulunmaktadır (Pereira, 2002). Delilbaşı ve ark. bu lazerler ile biyostimulasyon uygulamasının dokular ile etkileşimini incelemiş ve kas dokusunda çinko oranının arttığını, submandibuler bez dokusunda ise azalma gösterdiğini belirtmişlerdir. Deride ise hem çinko hem de bakır oranında artış görülmüştür (Delilbaşı, 1988).

1.1.4. Med Art 426 Diyot Lazer Cihazı

Çalışmada kullanılan Med Art 426 diyot lazer cihazı (Asah Medico A/S, Hvidovre, Denmark), 810 nm dalga boyunda ve gücü 30 watt a kadar yükselebilen bir diyot lazerdir (Şekil 1.9). Atım aralığı 10 – 1000 milisaniye arasında değişmektedir. Lazer ışını 400 – 1000 µm ultra inceliğe sahip fiber, cerrahi esnasında hareket kabiliyeti kazandırarak işlemlerin rahat ve hızlı yapılabilmesini sağlamaktadır. Bu diyot lazer cihazı, geniş el aplikatörü seçenekleri ile rahat işlem kabiliyeti sunmaktadır. El aplikatörlerinde standart odak mesafesi olarak 11 – 16 mm aralığı kullanılmaktadır.



Şekil 1.9. Diyot lazer cihazı.

Çeşitli fiber ve mesafe uygulamaları ile diyot lazer birçok uygulamada yüksek performans göstermektedir. Fiber, temaslı ve/veya temassız her iki şekilde uygulama seçeneğine sahiptir. Temassız uygulamada diyot lazer, kan damarlarının ve tümörlerin koagülasyonunda aldığı kesin sonuçlarla ön plana çıkmaktadır. Temaslı uygulamada ise lazer, etkin cerrahi kesi yapabilmek amaçlı kullanılmaktadır.

Tüm fonksiyonlara ön panelinden ulaşılabilir. 12 farklı kaydedilebilir ayar seçenekleri ile hafızaya kayıtlı ayarlara hızlı erişim sağlanabilmektedir. Sistemin boyutları 52 cm x 30 cm x 15 cm olup ağırlığı 12 kg kadardır ve cihaz kolaylıkla taşınabilmektedir.

1.2. Elektrocerrahi

Elektrocerrahi, hem kesi hem de kanama kontrolü amacıyla kullanılmaktadır. Jeneratör yüksek frekanslı akımı kesi ya da koagülasyon etkisi elde etmek amacıyla aktif elektrota gönderir. Standard elektrik akımı, saniyede 60 devirle değişen bir frekansa (Hz) sahiptir. Elektrocerrahi sistemleri, bu frekansta çalışmaktadır ama akım vücut dokusundan saniyede 60 devirle geçtiğinden, yoğun sinirsel kas uyarıları ve bu uyarılar yüzünden yaralanma ve ölüm meydana gelebilir. Elektrocerrahi jeneratörü, saniyede 60 devirli akımı alır ve bunu saniyede 300,000 devirli akıma

yükseltir. Bu sayede elektrocerrahi enerjisi, minimum sinirsel kas uyarısı ve elektriksel zarar ile hastadan geçer (Van Way, 2000; Wicker, 1990).

Elektrocerrahi, elektrokoter, radyocerrahi, diatermi, endotermi ve radyofrekans gibi terimler radyofrekans elektriğinin istenilen etkiyi elde etmek amacıyla dokuya uygulanmasını ifade etmektedir (Zinder, 2000). Teknoloji ilerledikçe bu terimler gerçek anlamlarını yitirmiştir ve birbirinin eşanlamlısı olarak kullanılmaktadır. Sıklıkla karşılaşılan terminoloji hatası elektrokoteri kapsamaktadır. Elektrokoter, elektrocerrahinin bir formu olmasına rağmen, direk olarak elektrocerrahi tanımlamak için kullanılsa da bu aynı anlama gelmemektedir (Hainer, 2002). Elektrokoter, direk akımı ifade ederken (elektronların sadece bir yönde akmasını), buna karşılık elektrocerrahide dalgalı akım kullanılmaktadır. Elektrokoter sırasında, akım hastanın vücuduna girmez. Sadece elektrik ile ısıtılan uç, dokuya temas ettirilerek etki elde edilir. Elektrocerrahide ise, hasta devre içerisinde yer alır ve akım hastanın vücuduna girer. Elektrocerrahide amaç, dışarıdan dokuya ısı uygulamak yerine elektrik ile direkt olarak dokunun içerisinde ısı oluşturmaktır (Zinder, 2000).

Akımın dokuya aktarımı iki yolla olmaktadır. Bunlar monopolar ve bipolar elektrocerrahi sistemleridir. Monopolar sistemde, aktif elektrottan yüksek frekanslı akım genelde bir forseps ya da uç ile hastaya geçer ve sonra dönüş elektrotuna ulaşır. Doku akıma karşı koyduğunda, o bölgede lokalize olan sıcaklık artışı dokuda kesme ve koagülasyon etkisini gösterir. Dağıtıcı elektrotun yüzey alanı geniş olduğundan, düşük akım yoğunluğu elektrik yanmasına sebep olmaz. Buna rağmen dönüş elektrotunun cilde az temas etmesi, yüksek yoğunlukta akıma yol açıp yanık oluşumuna neden olabilir (Singh ve Maxwell, 2006).

Akımın dokulara aktarımında ikinci sistem bipolar elektrocerrahidir. Bu sistem monopolar sistemden aktif ve dönüş elektrotlarının birbirine bir forseps ya da pens ile bağlanmış olmasıdır. Forsepsin iki dişi aktif ve elektrocerrahi elektrotlarının fonksiyonunu yerine getirir. Elektrik akımı forsepsle tutulan dokuya ulaşır ve hemen geçerek elektrik yanığı oluşma riskini azaltır. Ancak monopolar sisteme göre

impedans yükü daha azdır ve dokuda daha az etki elde edilebilmektedir (Singh ve Maxwell, 2006).

1.2.1. Elektrocerrahinin Dokulara Etkisi

Elektrik enerjisi doku elektrottan gelen akıma direndikçe dokuda ısıya dönüştürülür. Günümüzde kullanılan elektrocerrahi sistemlerinin dokudaki etkileri 3 farklı dalga formunda görülmektedir. Bunlar kesi, karıştırılmış ve koagülasyon dalga formlarıdır.

Kesi dalga formu yüksek akım ve aynı güç ayarında koagülasyon dalga boyuna göre düşük voltaj oluşturan, sabit, devamlı radyofrekans dalgalarını içermektedir. Bu dalga şekli dokuda hemostaz etkisi düşük olup doku buharlaştırmayı sağlayan lokal bir ısı etkisi oluşturur. Doku sıcaklığı 100°C 'a kadar ulaşabilmektedir (Massarweh, 2006). Bu kesi akımı, koagülasyon akımına göre daha az doku hasarı meydana getirir (Odell, 1995).

Karıştırılmış dalga formu ise kesi dalga boyunun modifiye edilmiş halidir ve kesi sırasında hemostaz gerektiğinde kullanılabilir. Toplam enerji aynı kalsa da, voltaj ve akım oranı değiştirildiğinden hemostaz etkisi daha fazla görülür (Van Way, 2000).

Koagülasyon dalga formu ise, aynı güç ayarında kesi dalga formundan daha yüksek voltaj ve daha düşük akım oluşturan aralıklı radyo frekans dalgalarını içermektedir. Bu akım ise dokunun pişirilmesi ya da kurutulması için kullanılabilir (Odell, 1995).

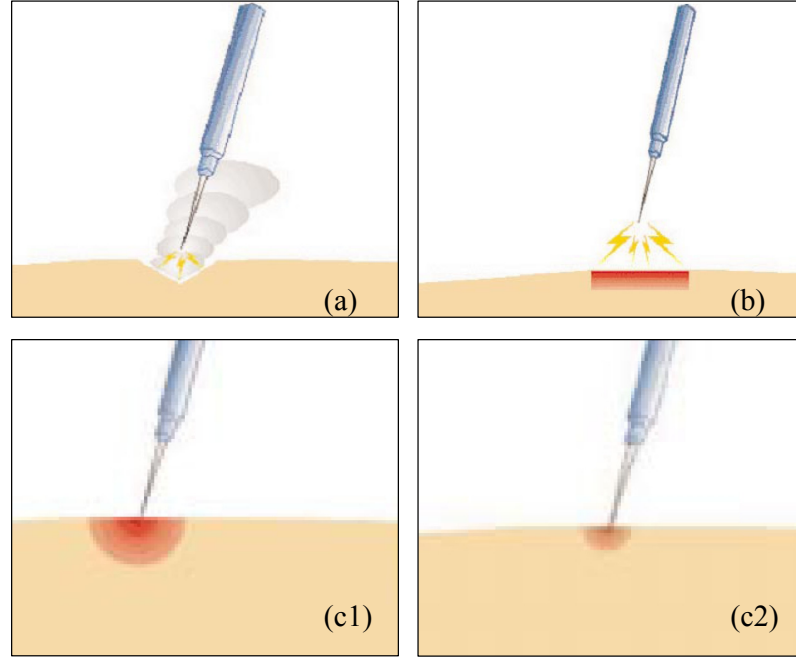
Elektrocerrahi kesisi, ameliyat bölgesinde yoğun ısı odaklanması yapan elektrik kıvılcımlarıyla dokunun bölünmesidir. Dokuya verilmesiyle, azami derecede akım yoğunluğunun oluşması sağlanır. Elektrot çok az basınç uygulanarak dokudan çok az bir mesafede tutulur. Bu çok büyük miktarda ısının çok kısa bir sürede oluşmasına neden olunur ki bu da dokunun buharlaşmasını sağlar (Hainer, 2002).

Elektrocerrahi ile koagülasyon, küçük kan damarlarını pıhtılaştırmak için kullanılabilir. Hemostaz için 2 – 5 mm arasında yuvarlak biçimde bir metal uç gereklidir. Bu elektrot ucu cerrahi alan kuru iken direk olarak uygulanabileceği gibi dokuyu tutan bir hemostata temas ettirilerek de hemostaz sağlanabilir (Hainer, 2002).

Elektrocerrahi ile yapılabilen bir diğer işlem dokunun pişirilmesidir. Bu etki, cerrahi elektrotun dokudan az uzakta tutularak kıvılcım atlaması ile yüzeysel doku dehidratasyonunun sağlanmasıdır. Hücresel buharlaştırma yerine dokunun koagülasyonu gerçekleştirilir. Dokunun pişirilmesi, temassız koagülasyondur ve dokuda termal etkisi daha az olduğundan doku hasarı kurutma yöntemine göre daha azdır. Bu yöntem, yüzeysel epidermal lezyonların tedavisinde kullanılabilir (Hainer, 2002).

Kurutma yöntemi ise koagülasyon dalga formu ile elektrotun doku ile direk teması sonucu gerçekleşir ve planlanan doku hasarı elde edilir. Doku penetrasyon derinliği daha fazla olduğundan doku hasarı pişirme yöntemine göre daha fazladır (Hainer, 2002).

Çoğunlukla, koagülasyon akımı ile kesi işlemi gerçekleştirilebilir. Elektrot doku ile direk temasta bulundurularak, kesi akımı ile koagülasyon elde edilebilir (Şekil 1.10). İstenilen cerrahi etkiyi yaratmak için, güç değerlerinin ayarlanması ve uygun elektrotun seçilmesi gerekebilir. Kesi akımı ile koagülasyon yapılmasının faydası, oldukça az voltajın kullanılmasıdır. Bunun gibi, kesi akımı ile kesi işlemi de düşük voltaj kullanımını gerektirir. Bu en az cerrahi müdahale gerektiren durumlar için önemlidir (Wang, 2007).



Şekil 1.10. Elektrocerrahi (a) Kesme, (b) Pişirme, (c1) Kesim; düşük voltaj dalga şekli, %100 iş döngüsü, (c2) Pıhtılaştırma; yüksek voltaj dalga şekli, %6 iş döngüsü.

1.3. Yara İyileşmesi

Yara terimi bir doku veya organın herhangi bir etki ile (keskin bir şey ile vuruş, kursun, kimyasal madde) kesilmesi ya da zedelenmesi sonucu normal anatomik yapısının veya işlevinin bozulması şeklinde tanımlanır. Yara oluşumundaki etkenlerin farklılığı dokuların bu etkenlere olan cevabını değiştirmektedir. Bu nedenle yara bölgesinin vermiş olduğu bu farklı cevaplarla ortaya çıkan değişik tabloların tedavilerinde farklılıklar vardır. Yaralanmanın başlangıç anından itibaren başlayan iyileşme süreci günler, aylar ve hatta yıllarca sürebilmektedir (Marks ve ark., 1993; Arnold ve ark., 1990). Bu sürecin hızlandırılması ve iyileşmenin tamamlanması için uygulanacak tedavi yöntemlerinin kesin bir standardizasyonu yoktur. Her yara türünün tedavisinin kendine özel birtakım özellikleri vardır ve bu özellikler yaranın etyolojisine, lokalizasyonuna, dokunun yıkım miktarına, kontaminasyon miktarına ve yaranın oluşmasından tedavinin başlangıcına kadar olan süre gibi faktörlerin etkisi ile belirlenmektedir (Marks ve ark., 1993; Arnold ve ark., 1990; Habif, 1990).

1.3.1. Epitel, Bağ Dokusu ve Deri

İnsan vücudu esas olarak dört ana dokudan meydana gelmiştir. Bunlar epitel, bağ dokusu, kas ve sinir dokularıdır. Yaralanmadan hemen sonra başlayan ve karmaşık olaylar zinciri şeklinde devam eden yara iyileşmesinde asıl amaç, epitel dokusunun devamlılığın sağlanmasıdır. Bu nedenle yara iyileşmesinin mekanizmasının daha iyi anlaşılabilmesi için epitel ve bağ dokularını iyi tanımak gerekmektedir.

1.3.1.1. Epitel

Epitelyum dokusu buldukları yerde çok az miktarda ekstrasellüler matriks vasıtasıyla birbirlerine sıkıca tutunmuş hücrelerden oluşur. Bu hücreler, vücut dış yüzeyini örterler, tübüler ve lümenli organlar ile kan damarlarının iç yüzeylerini ince bir tabaka halinde kaplarlar. Bu dokunun ana fonksiyonu örtü, emilim ve salgı olmakla birlikte bulunduğu yere göre duyu ve kontraktıl fonksiyonlara da sahip olabilirler (Pollard, 2004).

Bütün epitelyal hücreler, altında bulunan bağ dokusu ile temas halindedirler. Epitelyum ve bağ dokusu arasında bazal lamina adı verilen hücresiz ince bir destek tabakası bulunur. Bazal lamina her iki doku arasında bazı maddeler için seçici bariyer görevini üstlenir. Bazal lamina başlıca tip IV kollajeni laminin denilen bir glikoprotein ve proteoglikandan meydana gelir. Laminin ve tip IV kollajeni keratinosit ve fibroblastlar sekrete ederler. Bazal lamina da altındaki bağ dokusuna tip III kollajenden oluşan fibrillerle tutunur (Pollard, 2004).

1.3.1.2. Bağ Dokusu

Vücudun şeklinin sağlanması ve korunması görevleri olan bağ dokusu kemik, kırıldak, tendon, ligamentler ve yağ dokusunu oluşturur. Ana unsuru ekstrasellüler matriks olan bağ dokusunun yapısı hücreler, lifler ve temel madde olmak üzere üç

ana bileşenden meydana gelir (Pollard, 2004). Bağ dokusu hücreleri; fibroblastlar, plazma hücreleri, adipositler, makrofajlar, mast hücreleri, lenfositler, pigment hücreleri ve lökositlerdir.

Fibroblastlar, bağ dokusunda en fazla ve yaygın olarak bulunan hücrelerdir. Bu hücreler, hücreler arası maddenin glikozaminoglikanları ve glikoproteinleri ile kollajen, retiküler ve elastik lifleri sentezlerler. Miyofibroblastlar hem fibroblast hem de düz kas hücresinin özelliğini gösteren yara iyileşmesi sırasında gözlenen hücrelerdir. Bu hücreler yara kontraksiyonunda rol alırlar (Pollard, 2004). Fibroblastlar, yara iyileşmesi sırasında hücreler arası madde depolanması ve yenilenmesinde esas rolü oynayan hücrelerdir. Ayrıca yara iyileşme sürecinde hücreler arası iletişimin gerçekleşmesi için gerekli olan büyüme faktörlerini de salgırlar (Lerman, 2003; AYTEKİN, 2006).

Makrofajlar, bağ dokusunun fagositik hücreleri olup, bağ dokusu içerisine girmiş monositlerden meydana gelirler. İhtiyaç olduğunda buldukları yerde kolayca çoğalabilirler. Görevleri, nekrotik dokuların yok edilmesi, yaşlı eritrositlerin ortadan kaldırılması, fibroblastların ve diğer makrofajların yara alanına göçü, matürasyonu ve maksimum kollajen sentezlemelerinin sağlanmasıdır. Mast hücreleri, inflamatuvar cevabın kimyasal medyatörlerinin depo hücreleridir. Alerjik hipersensitivite reaksiyonlarında rol alırlar. Plazma hücreleri bağ dokusunda yaygın fakat az miktarda bulunurlar. Kronik iltihaplı bölgelerde sayıları artar. B lenfositler tarafından yapılırlar. Antikorları sentezlerler (Pollard, 2004).

Bağ dokusunun hücre ve lifleri arasında bulunan renksiz, visköz ve homojen bol su bulunduran ara maddeye temel madde adı verilir. Temel madde glikozaminoglikanlar ve yapısal proteinlerden oluşmaktadır (Arslan, 2003).

Bağ dokusu lifleri ince, uzun protein polimerleri olup, değişik tipte bağ dokularında farklı oranda bulunurlar. 3 tip bağ dokusu lifi vardır. Bunlar, kollajen, retiküler ve elastik liflerdir (Arslan, 2003).

Kollajen lifler, bağ dokusunda en fazla bulunan liflerdir. Yara iyileşmesinde en önemli rolü oynayan protein lifi kollajendir. Bu lifler bağ dokularının bütünlüğünü, gerilim dayanıklılığını sağlar, kan hücrelerinin (özellikle trombositlerin) de etkisiyle vücut bütünlüğünün korunmasında görev üstlenirler (Spanheimer, 1988). Kollajen insan vücudunda en fazla bulunan proteindir ve kuru ağırlığın %30'unu oluşturur (Arslan, 2003; Aytekin, 2006).

Tropokollajen moleküllerinin farklı şekilde polimerize olmasıyla değişik tip kollajen lifleri meydana gelir. Yirmiden fazla kollajen lifi tanımlanmasına rağmen, en yaygın ve en önemli olan ilk beş kollajen tipidir. Kollajen tip I, en çok bulunan tip olmakla beraber kemik, tendon, dermis ve organ kapsüllerinde bulunur. Tip II ise hyalin ve elastik kıkırdakta, tip III ise kardiyovasküler yapılar, iyileşmekte olan deri yaralarının granülasyon dokusunda bulunur. Deri ve skar içinde tip I ve tip III kollajen oranı 4/1 dir. Tip IV ve tip V ise bazal membranda bulunmaktadır. Sağlam ve yaralanmış dokuda en fazla bulunan lifler tip I ve tip III kollajendir. Olgun deride ve yara dokusunda yaklaşık olarak % 80 tip I kollajen ve % 20 tip III kollajen bulunmaktadır. Yara iyileşme sürecinin başlangıcında tip III kollajen fazla bulunmuştur (Clare, 1979; Arslan, 2003).

1.3.1.3. Deri

Deri esas olarak dıştan içe doğru epidermis ve dermis olmak üzere iki tabakadan meydana gelmiştir. Dermisin altında subkutis adı verilen yağ dokusu ve genel vücut fasyasının ilgili bölümünden meydana gelen deri altı yağ dokusu bulunur. Bu tabaka deri ile kasları örten fasya arasında bulunur. Ektodermden köken alan epidermis çok katlı yassı epitelden, mezodermden köken alan dermis ise bağ dokusundan yapılmıştır (Aytekin, 2006).

Epidermis dış tabaka olup, kalınlığı bulunduğu bölgeye, yaşa ve cinsiyete göre değişiklik gösterir. Deri stratum bazale, stratum spinosum, stratum granulozum,

stratum lusidum ve stratum korneum olmak üzere beş tabakadan meydana gelmiştir (Aytekin, 2006).

Stratum bazale, tek tabaka halinde bazal lamina üzerine üzerine oturmuş silindirik keratinositlerden oluşur. Bu hücreler birbirleriyle ve üst tabakadaki hücrelerle dezmozomlar aracılığıyla bazal lamina ile hemidezmozomlar aracılığıyla bağlantı kurarlar. Sitoplazmalar içindeki keratin filamentler dezmozomlar ve hemidezmozomlar ile bağlantılıdır. Bu tabakadaki hücreler epitelin yenilenme ihtiyacı olduğunda mitoz geçirirler ve üst tabakalara göç edip diğer hücrelere farklılaşarak epitelin yenilenmesini sağlarlar. Stratum spinozum tabakasında bulunan hücreler oval merkezi bir nukleusa sahiptir ve kübik şekillidirler. Hücre içinde bol miktarda bulunan keratin filaman demetleri hücrelerin sitoplazmik uzantılarının ucunda yerleşmiş olan dezmozomlarda sonlanırlar. Bu tabakada hücreler birbirlerine içi filaman dolu dikensi çıkıntılarla sıkı sıkıya bağlanırlar. Stratum granulozum tabakası ise çok katlı poligonal hücrelerden oluşur. Belirgin bir zar ile çevrili olmayan keratohiyalin granülleri ile tanımlanır. Stratum lucidum ve stratum korneum tabakaları nukleussuz ve organsiz hücrelerden oluşurlar. Epidermiste melanositler, Langerhans hücreleri ve Merkel hücreleri de bulunur. Keratinize olan hücrelere keratinosit adı verilir. Epidermiste damar yoktur ve beslenme dermisten difüzyon yoluyla olmaktadır (Aytekin, 2006; Arslan, 2003).

Dermis, iki tabakadan meydana gelmektedir. Stratum papillare, fibroblast, histiyosit, makrofaj, mast hücreleri, elastik lifleri içermektedir. Stratum retikulare ise, düzensiz yoğun bağ dokusu olup, tip I kollajen ve az miktarda hücreye sahiptir (Arslan, 2003). Dermisin fazlaca çeşitlilik gösteren hücreleri metabolitlerin depolanmasında, immün ve inflamatuvar cevaplarda ve yaralanmadan sonra doku onarımında önemli rollere sahiplerdir (Kierszenbaum, 2002; Aytekin, 2006).

1.3.2. Yara İyileşmesi Fizyolojisi ve Tipleri

Yara iyileşmesinin tam olarak sağlanması, bağ dokusu lifleri ve matriksinin yerine konulmasını gerektirir (Cockbill, 2002). İyileşme pek çoğu aynı anda meydana gelen hatta iç içe geçebilen üç ayrı evreden meydana gelir (Cockbill, 2002; Arslan, 2003; Diegelmann, 2004; Singer, 1999; MacKay, 2003):

- İnflamasyon
- Proliferasyon
- Rejenerasyon (Yeniden şekillenme) evresi

Bir düzen içerisinde gelişen bu olayların tümünde yara iyileşmesinde görev alacak özelleşmiş hücrelerin yara bölgesine göç ettiği gözlemlenir. İnflamatuar evrede görev alan kan hücreleri de dahil, fibroblastlar ve keratinositler iyileşme sırasında etkinlik gösteren önemli hücrelerdir (Pollard, 2004; Singer, 1999).

1.3.2.1. İnflamasyon Evresi

İnflamasyon, dokunun yaralanmaya karşı verdiği ön cevaptır. İnflamasyon evresi yara iyileşmesinin temel basamağıdır ve yaralanmadan hemen sonra gerçekleşir (Pollard, 2004). İnflamasyon, bakteri kontaminasyonuna karşı yara alanını korumak için görev yapan hücrelerin çoğalması ile tanımlanır (Martin, 1997).

İnflamasyon evresinde öncelikle yara bölgesindeki kanamanın durdurulması amacıyla koagülasyon sistemi aktive olur. Bu aşama temel olarak fibrin depolanması ve polimerizasyonu ile trombosit degranülasyonunu içerir. Trombositler yara oluştuğunda ilk görev alan hücrelerdir. Yara bölgesine geldiklerinde ekstrasellüler matriks proteinlerinde bulunan selektin ve integrin reseptörlerine bağlanarak degranüle olurlar. Tromboksanlar, prostoglandinler, serotonin, fibrinojen, fibonektin, Von Willebrand faktör, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), transforme edici büyüme faktörü $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) gibi

faktörlerin de bulunduğu inflamatuvar hücreler için güçlü kemotaktik ve mitojenik özellikte olan çok sayıda faktörün salınımını sağlarlar. Bu faktörler bir yandan yara üzerini kapatan fibrin pıhtısı oluşumuna katkıda bulunurken, bir yandan da yara iyileşmesinin diğer basamaklarını oluşturacak hücresel yanıtı düzenlerler (Clark, 1985; Arslan, 2003; Pollard, 2004).

Fibrin pıhtısı, monosit, fibroblast ve keratinositlerin göç edebilmesi için geçici bir matriks görevi görür. Trombositler yalnızca pıhtılaşmada değil, kemotaktik faktörler salgılayarak kan hücrelerinin yara alanına göçünü de uyarırlar (Singer, 1999). İnflamasyon evresinde; damar genişlemesi sonucu yara alanındaki kan damarlarının seçici geçirgenliğinin artması ve kemotaktik uyarıların etkisi ile yara bölgesine ilk gelen hücreler nötrofillerdir. Bu olaya diapedez adı verilir (Diegelmann, 2004; Singer, 1999).

Nötrofiller enfeksiyon karşısındaki ön savunma duvarını oluştururlar. İlk 3 gün boyunca yara bölgesinde en yoğun hücre olarak bulunurlar. Yaranın temizlenmesi için ürettikleri enzimler ve serbest radikaller aracılığıyla bakterileri ve yabancı maddeleri fagositoz yolu ile ortadan kaldırır (MacKay, 2003; Diegelmann, 2004). Yara bölgesinde bulunan mast hücreleri de salgıladıkları aktif aminler aracılığıyla çevre kan damarlarından yara alanına hücre göçünü hızlandırır. Nötrofillerin sayıları 2. – 3. günlerde azalmaya başlar (Arslan, 2003).

Geç inflamasyon evresinde kan dolaşımından yara bölgesine göç eden monositler, makrofajlara dönüşür ve tüm inflamasyon evresi boyunca rol oynarlar. Makrofajlar en önemli inflamasyon hücreleridir ve göçleri farklılaşmaları veya fonksiyonları engellenirse fibroblast etkinliğinde gecikme ve yetersiz yeni damar oluşumu sonucu iyileşme bozulur. Yaralanmayı takip eden 3. – 5. günlerde makrofajlar yarada baskın hücre haline gelirler. Yüksek fagositik aktiviteye sahip olan bu hücreler yara alanındaki ölü nötrofilleri, yabancı maddeleri ve hasarlı dokuyu ortadan kaldırır (Singer, 1999; Arslan, 2003).

Makrofajlar ayrıca iyileşmenin 2.evresi olan proliferasyon evresinde hücre göçü, çoğalması, protein sentezinin uyarılması ve granülasyon dokusu oluşumu için gerekli çok sayıda büyüme faktörü ve kemotaktik maddeler salgılar. Makrofajların ürettikleri bu büyüme faktörleri yarada yeni doku oluşumunun başlaması için gereklidir (Diegelmann, 2004).

Makrofajlar inflamasyon ve onarım arasındaki geçişte esas role sahiptir. Makrofajların yara alanındaki varlığı inflamasyon evresinin sona ermeye başladığının ve proliferasyon evresinin başlayacağını bulgusudur (Diegelmann, 2004).

1.3.2.2. Proliferasyon Evresi

Proliferasyon evresi, yeni damarların oluşumu, kollajen liflerin sentezi, fibroblast, epitel ve endotel hücrelerinin çoğalması ile tanımlanır. Bu evrede inflamatuvar hücrelerin sayısı azalırken fibroblastların sayısı artar. Proliferasyon evresinde etkin hücreler fibroblast, epitel ve endotel hücreleridir (Arslan, 2003). Bu evrede makrofajlar, fibroblast hücrelerinin çoğalması ve yeni damar oluşumu için gerekli büyüme faktörlerinin kaynağını oluşturur. Makrofajlar, T lenfositleri ve trombositlerden salgılanan kemotaktik faktörler ve büyüme faktörlerinin uyarısı ile çevre bağ dokusundaki fibroblastlar yara bölgesine göç ederler (Singer, 1999).

Bu evrede yara bölgesinde baskın hücre tipi olan fibroblastların ana görevi kollajen sentezidir. Kollajen sentezinin en yoğun olduğu dönem 5.-7. günlerdir. Bu hücreler ayrıca hiyaluronik asit, dermatan sülfat gibi glikozaminoglikanları ve proteoglikanları da sentezlerler. Üretilen hücreler arası matriks elemanları kayıp ve hasarlı dokunun yerini alır (Diegelmann, 2004; MacKay, 2003).

Bu evrede en önemli bir başka safha ise çeşitli büyüme faktörlerinin etkisi altında endotel hücrelerinin göçü, proliferasyonu ve organizasyonu ile yeni kan damarlarının oluşturulmasıdır. Buna anjiyogenez adı verilir. Anjiyogenez yara iyileşmesinin

sonuna kadar devam eder. Yeni kan damarı oluşumu, fibroblast ve diğer hücrelerin etkinlik gösterebilmesi için gerekli olan oksijen ve besin gereksinimini sağlar (Witte, 1997). Anjiyogenez endotel hücrelerinin göçünü gerektirir. Yara alanına göç eden ve çoğalan endotel hücreleri yeniden tübüler bir lümen oluşturur. Bunlar dallanarak ve birleşerek sonradan kaynaşıp kan damarına dönüşecek kılcal tomurcuklar oluştururlar. Anjiyogenez endotel hücrelerinin göçüne ve çoğalmasına bağlı olduğu gibi yara yatağındaki hücreler arası matriks elemanlarına ve özellikle göçü uyarıcı etki gösteren kemotaktik faktörlere de bağlıdır (Witte, 1997; Lorenz, 2001).

Anjiyogenezi uyardığı bilinen birçok büyüme faktörü ve sitokin tanımlanmıştır. Bunlardan en önemlisi vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) dür. Yara iyileşmesi sırasında anjiyogenezin gerçekleşmesi için temel fibroblast büyüme faktörü (b-FGF), ilk 3 günde etkinlik gösterirken, 4. günden 7. güne kadar VEGF önem kazanmaktadır (Senger, 1997; Nissen, 1998).

Proliferasyon evresi sırasında yoğun makrofaj, fibroblast, mast hücreleri ve yeni kan damarları popülasyonunun fibronektin, kollajen ve bol miktarda hyaluronik asit içeren gevşek bir bağ dokusu içine gömülmesi ile oluşan geçici bir matriks meydana gelir. Bu oluşum granülasyon dokusu olarak tanımlanır (Mutsaers, 1997). Granülasyon dokusunun ana komponentlerini fibronektin, hyalüronik asit ve kollajenden oluşan gevşek bir matriks içinde yer alan yoğun makrofaj ve fibroblastlar ile makroskopik olarak granüler görünüme neden olan yeni kan damarları oluşturur. Fibronektin ve hyalüronik asit, fibroblast ve makrofajların göç edip tutunabileceği bir iskelet görevi görür. Makrofajlardan salınan büyüme faktörleri ve kemotaktik faktörler, fibroblastların proliferasyonunu ve yeni kollajen sentezini uyarırlar. Endotel hücreleri de makrofajlardan salınan sitokinlerden etkilenir ve tomurcuklanma yoluyla yaranın orta kısımlarına doğru ilerler ve yeni damar oluşumlarını başlatırlar. Makrofaj ve fibroblastların yaşamlarını sürdürebilmeleri ve yara iyileşmesinin ilerleyebilmesi için gerekli olan oksijen bu yeni oluşan kan damarları yoluyla sağlanır (Clark, 1985).

Granülasyon dokusu oluşumundan sonra yara kenarları kasılır ve hasarlı bölgenin boyutu azalır. Buna yara kontraksiyonu adı verilir. Bu olay fibroblastların farklılaşması ile oluşan miyofibroblastlarca gerçekleştirilir (Pollard, 2004). İyileşmenin 2. haftasında fibroblastlar miyofibroblast özelliği kazanırlar. Miyofibroblastlar, düz kas hücrelerinin özelliklerine sahiptirler. Fibroblastlardan miyofibroblastların oluşması esas olarak mekanik stres, inflamasyon, büyüme faktörleri ve hücreler arası matriks elemanlarına bağlıdır (Desmouliere, 2005).

Proliferasyon evresinin bir diğer aşaması olan reepitelizasyon, keratinositlerin derinin alt katmanlarında bölünerek çoğalması ve granülasyon dokusunun üzerini örtmesidir. Yara kenarındaki komşu hücreler ile bağlantının kopması ve yara ortamına salınmış büyüme faktörleri durağan epitel hücrelerini göç eden hücrelere dönüştürür. Yaralanmadan birkaç saat sonra yara kenarı ve deri eklerindeki epidermal hücrelerin pıhtı halindeki kana ve hasarlı stromaya göç etmeye başlaması ile reepitelizasyon başlar (Singer, 1999; Arslan, 2003).

Yara yüzeyinin örtülmesi tamamlandıktan sonra epidermal hücreler normal görünümüne dönüşürler ve epidermis keratinize olmaya başlar. Keratinosit ve fibroblastlar, laminin ve tip IV kollajen salgılayarak bazal membranı oluşturur ve bağlantı komplekslerinin oluşması ile epidermal hücreler yeni oluşan bazal membran ve dermise sıkıca bağlanırlar (Singer, 1999). Epitelizasyon pH, nem ve ısı gibi çevresel faktörlere bağlıdır ve uygun değerlerin dışına çıkılması iyileşmeyi bozabilmektedir (Martin, 1997).

1.3.2.3. Rejenerasyon Evresi

Yara iyileşmesinin son evresidir ve tamamlanması çok uzun sürer. Kollajen değişimi, fibroblast sayısının azalması, fibrin çekilmesi ve moleküller arası bağların artması gibi evrelerden oluşur (Arslan, 2003). İyileşmenin daha önceki evrelerinde etkinlik gösteren fibroblast ve makrofaj gibi hücreler etkinliklerini kaybederler ve programlanmış doğal ölüm (apoptozis) yoluyla ortadan kalkarlar. Bunun sonucunda

granülasyon dokusu daha az hücre ve damarlardan oluşan yara iyileşme dokusu (skar) ile yer değiştirir (Greenhalgh, 1998).

Bu evre esas olarak proliferasyon evresinde sentezlenen ve hücrelerarası alana salgılanan yeni kollajen liflerinin yeniden düzenlenmesini gerektirir. Granülasyon dokusunda bulunun kollajenin çoğunluğu başlangıçta tip III kollajen iken bu evrede yerini tip I kollajene bırakır. Normal bir dokudaki kollajen fibriller güçlü ve düzenli bir işbirliği içerisinde gözlenirken yara iyileşme dokusundaki (skar) kollajen fibriller daha küçüktür ve karışık dizilim gösterirler. Bu evrede fibrillerin yönü daha belirginleşir. Bu değişim dokunun kullanımı sırasında mekanik kuvvetin skar dokusuna etkisiyle olur ve mekanik işlevlerini arttırarak yaralanmamış dokuya yakın bir dizilim benzerliği gösterir (Lorenz, 2001; Witte, 1997).

Granülasyon dokusundan skar oluşumu sırasında kollajenin yeniden yapılanması, kollajen sentezi ve yıkımının belirli bir denge içinde devam etmesine bağlıdır. Kollajenin yıkımı büyüme faktörleri ve sitokinlerin uyardığı fibroblast, makrofaj ve nötrofil hücrelerince üretilen matriksmetalloproteinaz (MMP) denilen proteolitik enzimlerce gerçekleşir (Diegelmann, 2004; MacKay, 2003). Yara iyileşme dokusu (skar) olgunlaştıkça moleküller içi arası bağların oluşumu ile kollajen fibriller daha sıkı ve dayanıklı bir hale gelirler. Ancak skar dokusu her zaman daha zayıf ve elastiktir. Epitelyum normale dönmez, kıl folikülleri ve salgı bezleri gibi yapıları yoktur (Mutsaers, 1997).

1.3.3. Yara İyileşmesi Tipleri

Primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere üç tip yara iyileşmesi bulunmaktadır (Lorenz, 2001; Arslan, 2003). Primer yara iyileşmesi, düzgün kesilmiş yara kenarlarının doku katlarının karşılıklı bir araya getirilerek en az skar dokusuyla komplikasyonsuz iyileşmesidir. Yaranın kapatılması ve karşı karşıya getirilmesi ile onarım hızlanır. Yara kapatıldıktan sonra arada kalan sınırlı boşluk fibrin ile dolar.

Fibrinöz yapışma 24 saat içinde gerçekleşir. 24 – 48 saatte epitelyum dokusu altta oluşan ince skar dokusunu örter (Arslan, 2003).

Sekonder yara iyileşmesi, dikiş atılmadan spontan iyileşmeye bırakılan yaraları kapsamaktadır. Bu iyileşme tipinde proliferasyon safhası uzun sürer. Daha fazla granülasyon dokusu oluşur. Bu yaraların iyileşme süresi, yaranın derinliğine ve kenarlarının birbirinden uzaklığına bağlıdır. Bu yaralar zeminleri alttan dolarak iyileşirler. Granülasyon dokusu 2 – 3 hafta sonra yara kenarları hizasına gelince üzeri epitelize olur ve skar epiteli ile örtülür. Tersiyer yara iyileşmesi ise yaranın 4 – 5 gün açık bırakıldıktan sonra kapatıldığı tedavi şeklidir (Arslan, 2003).

1.3.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Yara iyileşmesinde, normal fizyolojik süreçte gelişmesi gereken olaylar zincirine etki eden faktörlerden dolayı problemler ortaya çıkmaktadır. İyileşme sekteye uğradığında kronik yara haline gelmektedir. Zinciri bozan bu faktörler bölgesel, sistemik veya sistemik bir hastalığın bölgesel etkileri olabilmektedir. Beslenme bozukluğu, ilaç kullanımı, radyasyon teması, sigara kullanımı, yara hipoksisi, ileri yaş, sistemik metabolik hastalıklar bu faktörlerin önde gelenleridir. Bunlar arasında diyabet en sık görülen etkenlerdendir.

Bu faktörler lokal ve genel faktörler olarak ikiye ayrılabilirler. Lokal faktörler; enfeksiyon, iskemi, yabancı cisim, nekrotik dokular, sigara kullanımı, malignite, Venöz yetmezlik, travma, toksinler, radyasyon ve dikiş materyali olarak sınıflanabilir. Genel faktörler ise; metabolik hastalıklar, yaş, ırk, beslenme bozukluğu, konjenital yara iyileşmesi bozuklukları, alkolizm, anemi, şok, steroid ve yüksek doz antiinflatuar ilaç kullanımı olarak sınıflandırılabilir. (Medina, 2005; Arslan, 2003).

1.4. Diabetes Mellitus

Diabetin önemi, hasta bireylerin yaşam kalitesi ve süresini azaltması kadar, Dünya Sağlık Örgütü tarafından 'salgın' olarak tanımlanmasına neden olacak düzeyde ve gerek erişkin, gerekse çocuklarda artan sıklıkta görülmeye başlanmasından kaynaklanır. Nedenlerinin tam anlaşılabilmesi, diabete karşı etkili önlemler alınmasını güçleştirmektedir. Diabetin tek bir hastalık olmayıp, değişik nedenlerle ortaya çıkan bir sendrom tablosu özelliğinde olması, çözümlenmesinde başlıca engel oluşturmaktadır.

Diabetes mellitus, pankreasta oluşan önemli bir hastalık olup, ortaya çıkan en önemli rahatsızlıkları metabolizma bozuklukları ve hiperglisemidir. İnsülin salınımı veya insülin fonksiyonlarında bozulma veya azalma ile karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluklar ile karakterize edilmektedir. Bu bozukluklar ile akut (yorgunluk, poliüri, polidipsi vb.) veya kronik (retinopati, nöropati, nefropati, kalp hastalıkları, periferik damar hastalıkları vb.) hastalıklar ve komplikasyonlar görülmektedir (Mc Neill, 1999).

1979'da National Diabetes Mellitus Data Group (NDDG), 1985 yılında ise Dünya Sağlık Örgütü, 1997 yılında American Diabetes Association (ADA) ve European Diabetes Policy Group (EDPG) tarafından tanı göstergeleri gözden geçirilerek diabet tanısında yeni kurallar geliştirilmiştir. Bunlara göre;

- Günün herhangi bir saatinde ölçülen plazma kan glikoz değerinin 200 mg/dl' den yüksek olması ve diabetin poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi majör belirtilerin varlığı,
- En az 8 saatlik açlığı takiben açlık kan glikoz değerinin 126 mg/dl' den yüksek olması,
- 75 gram glikoz ile yapılan Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) ile ikinci saat sonunda kan glikoz değerinin 200 mg/dl nin üzerinde olması koşulları aranmaktadır.

Açlık kan glikozu 110 mg/dl' nin altında ise normal, 110 – 126 mg/dl ise bozulmuş açlık glikozu olarak değerlendirilir ve bu durumda OGTT ile 2. saat kan glikoz değerine bakılır. Bu değer 140 mg/dl'den küçük olması normal, 140 – 200 mg/dl arasında bozulmuş glikoz toleransı olarak yorumlanmaktadır.

Diabetes mellitusta, kandaki glikozun karaciğer, çizgili kas ve diğer bazı hücreler tarafından kullanımının önemli ölçüde azalması söz konusudur. Glikozun hücre içine girişindeki azalmasının yanı sıra glikozdan glikojen yapımı (glikojenezis) gibi metabolik işlevlerde de bir azalma görülmektedir. Pankreastan insülin salgılanmasının yetersiz düzeyde olması veya hiç olmaması ve/veya karaciğer, çizgili kas hücresi gibi hedef hücrelerin insülin duyarlılığının düşmesi, kan glikoz değerindeki bu yükselmenin nedeni olarak görülmektedir (McNeill, 1999).

Pankreasın β hücrelerinden salgılanan insülin veya insulin benzeri ajanlar glikozun dokular içerisine girmesi için gereklidir. Ayrıca, kemik hücreleri üzerinde hücre membranı özelliklerini değiştirmek, glikoz geçirgenliği, amino asit transferi ve potasyum akımını düzenlemek gibi birçok metabolik etkiye sahiptir (Levy, 1985). Anabolik bir hormon olan insülin eksikliğinde glikoz, kana ve yağ dokusuna yeterli miktarda taşınmaz. Sonuçta hiperglisemi ve metabolik asidoz (ketoasidoz) gelişir (Schade, 1988).

Diabetes mellitusun iki ana tipi bulunmaktadır:

- Tip I Diabetes mellitus (İnsüline bağımlı diabet, juvenil diabet)
- Tip II Diabetes mellitus (İnsüline bağımlı olmayan diabet, erişkin diabeti)

Tip I diabet tam olarak bilinmeyen etkiler sonucu vücudun bağışıklık sistemi tarafından insülin üreten pankreas β hücrelerinin yabancı hücre olarak algılanıp harap olmasına ve böylece mutlak insülin eksikliğinin oluşmasına bağlı olarak gelişir. Daha çok çocuk yaşlarında görülen ve klinik tablosu oldukça ciddi seyreden

bir hastalıktır. Genetik etkenlerin ve viral hastalıkların yol açtığı otoimmünitenin etyolojik faktör olduğu düşünülmektedir (Cheng, 1985; Hutton, 1989).

Bu hastalar, genellikle zayıftır ve hastalık belirtilerinin ani olarak başlaması söz konusudur. Kadın ve erkeklerde eşit olarak rastlanır. Poliüri, polidipsi, kilo kaybı kısa süre içerisinde belirginleşir ve kilo kaybının polifaji ile birlikte olması dikkat çekicidir. Ayrıca halsizlik, kaslarda kramplar, bulanık görme ve mensturasyon bozukluğu gelişebilir. İnsulin yokluğuna bağlı olarak glisemi ve yağ asitlerinin artmasıyla kanda ve idrarda keton cisimleri görülebilir (Stephenson, 1995).

Tip II diabet, daha çok ileri yaşlarda (ergenlikten sonra) genellikle de 40 yaş üzerinde kendini gösteren bir hastalıktır. Klinik tablo, Tip I diabete göre daha hafif seyretmektedir. Bu tip hastaların pankreaslarında insülin genellikle bulunmaktadır. Ancak, ya yapım ve salınımın yetersiz olması ya da insülin reseptörleri ya da reseptör sonrası süreçlerde oluşan bir defekt nedeniyle kan glikoz düzeyleri yüksek seyretmektedir (Cheng, 1985; Hutton, 1989).

Tip II diabet hastaları genellikle şişmandır ve erkeklerde kadınlara oranla 3 kat daha fazla rastlanmaktadır. Tip II diabette genetik faktörlerin etkinliği kesinlik kazanmıştır. Ağır stres, gebelik, şişmanlık, kortizol, büyüme ve tiroid hormonlarının hastalığın ortaya çıkmasını kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Tip II diabet tedavisinde, diyet ve oral antidiabetikler ile kan glikoz değeri kontrol altında tutulur fakat persistan hiperglisemiyi tedavi etmek için insülin kullanılması gerekebilmektedir. Tip II diabette ise, ketoasidozu önleyebilecek kadar insülin sekresyonu vardır. Ancak aşırı stres durumlarında ketoasidoz gelişebilmektedir (Stephenson, 1995).

Diabetin klinik tablosu, metabolik bozuklukların yanında damar ve organ tutulumlarını da kapsamaktadır. Diabet, pankreas, vasküler sistem, göz, böbrekler, sinir sistemi gibi birçok organ ve sistemde bozukluklara yol açmaktadır (Robbins,1987).

1.4.1. Diabetes Mellitus ve Yara İyileşmesi

Diabetin pek çok organın işlevi üzerine olumsuz etkisi vardır. Diabet hücre ve bağ dokusu metabolizmasında bozulmaya sebep olmakta ve yara iyileşmesi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Komesu, 2004; Spanheimer, 1988). Diabetin yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi olduğu uzun süredir bilinmektedir. Diabetiklerde yara iyileşmesi yavaşlamakta ve sıklıkla komplikasyonlar eşlik etmektedir. Steril insizyonlarda diabetiklerde, diabetik olmayanlara göre enfeksiyon riskinin altı kat arttığı saptanmıştır (Cruse ve Foord, 1973). Diabetli insan ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, inflamasyon, kollajen birikimi, hücrelerarası matris farklılaşması, fibroblast çoğalması ve açık yaraların kontraksiyonu gibi yara iyileşmesi evrelerinde anormallikler olduğunu göstermektedir (Sato, 1999; Spanheimer, 1988; Komesu, 2004). Diabetlilerde görülen yetersiz yara iyileşmesinin, iyileşmenin ilk haftası ve inflamasyon evresi sırasındaki anormal doku cevapları ile ilgili olduğu düşünülmektedir (Fahey, 1991).

Yara iyileşmesinin ilk evresi olan inflamasyon evresinin tipik özellikleri, diabetli hastaların yaralarında anormallikler gösterir. Bu safhanın düzenlenmesindeki bozukluklar ciddi iyileşme sorunlarına yol açmaktadır (Park, 2004). Yaralanmadan sonra erken dönemde yara bölgesinde akut inflamasyon özellikleri baskınken, 48. saatten sonra yavaş yavaş kronik inflamasyon hücreleri çoğunluğu ve kontrolü ele geçirir. Normal yara iyileşmesinde görülen bu sistem, diabetiklerde değişiklikler göstermektedir. Diabetiklerde kemotaksis, diapedez fonksiyonlarında izlenen bozukluklar, tüm bağışıklık fonksiyonlarında genel baskılanmaya neden olmaktadır. Bu bozukluklar yara iyileşmesinde kendini göstererek, basamaklardan birisi olan inflamasyonda yetersizlikle sonuçlanmaktadır (Grotendorst, 1985). Diabetik yaralarda, inflamasyon geç başlamakta, düşük şiddette uzun süre devam etmektedir. Makrofaj ve B lenfositlerinden zengin kronik hücresel infiltrasyon yara iyileşmesinde önemli rolü oynamaktadır. Diabetiklerde ise fenotipik olarak farklı tiplerinden olan inflamatuvar, tamir ve hücre öldürücü tip makrofajların oranı değişerek inflamatuvar makrofajların sayısı artar (Helen, 2006). Diabetik yaralarda TNF- α ve IL-1 β düzeyleri artmıştır (Wall, 2003). Bu artış MMP artışından sorumlu

tutulmaktadır. Diabette fagositozda belirgin bir bozulma ve lökosit fonksiyonunda anormallikler olması, enfeksiyona ve kötü yara iyileşmesine yol açmaktadır (Novaes, 1997).

Diabette yara iyileşmemesinin nedeni, kollajen sentezinin seçici inhibisyonudur (Spanheimer, 1988). Farmakolojik olarak diabet oluşturulmuş hayvanlarda kontrol grubuna göre % 30 daha az kollajen içeriği saptanmıştır (Andreassen, 1981). Diabetiklerde etkinlik gösteremeyen insülin hormonunun kollajen üretimi üzerine etkisi vardır. İnsülinin fizyolojik konsantrasyonu tip I kollajen üretimini artırır (Tokudome, 2004). Diabetiklerde glikokortikoid miktarı artar. Glikokortikoidler prokollajen mRNA üretimini, tip I ve tip III kollajen üretimini olumsuz yönde etkilemektedir (Oishi, 2002).

1.4.2. Deneysel Diabet Modelleri

Diabetin neden olduğu komplikasyonların incelenmesi ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde deneysel diabet modelleri önemli bir yer tutmaktadır. Çok çeşitli diabet modelleri bulunmaktadır. Bunlar, kimyasal, cerrahi, spontan, viral ve transgenik diabet modelleridir. En çok tercih edilen yöntem, kimyasal diabet modelidir. Laboratuvar hayvanlarında kimyasal diabet, yaygın olarak streptozotosin ya da alloksan adlı maddelerin enjeksiyonu ile yapılmakla beraber, 2,4-dinitrofenol diazoksit, siproheptadin gibi kimyasal ajanların yanı sıra epinefrin, somatotropin ve kortikotropin gibi hormonlardan da yararlanılmaktadır (Lukic, 1991).

Streptozotosin (STZ) ile oluşturulan diabet en sık başvuru olan modellerdendir. STZ, diabetojenik özelliği olan dar spektrumlu bir antibiyotiktir. Pankreatik β hücrelerine olan özgün toksisitesi nedeniyle diabetojenik ajan olarak kabul edilmektedirler. STZ, 2-deoksiglikozun nitröz üre türevidir. 2-deoksiglikoz komponenti β hücre özgünlüğünden, nitröz üre komponenti ise toksik etkisinden sorumludur. STZ'nin rat, fare, hamster, köpek, kuzu ve maymunlarda diabet oluşturucu etkisi saptanmıştır β hücrelerine etkisinin alloksandan daha kuvvetli olduğu bilinmektedir (Ward, 2001).

Diabetojenik dozda STZ verilmiş hayvanlarda genellikle 24 saatten sonra kalıcı bir diabetes mellitus meydana gelmektedir. STZ verilmesinden sonra kan şekeri üç farklı evreye ayrılan bir değişim gözlenir. İlk iki saat sonunda hiperglisemi görülürken, 6 ile 12 saatleri arasında hipoglisemiye ve 18 ile 24 saatleri arasında ise kalıcı bir hiperglisemiye neden olduğu belirlenmiştir (Ward, 2001).

Deneyel diabetes mellitus Streptozotocin verildikten sonra, ilk evrede görülen hipergliseminin nedeni, dokuların glikoz kullanımına yapılan inhibisyon, karaciğerde aşırı glikoz serbestleşmesi veya böbrek üstü bezinden salgılanan adrenaline bağlanırken, ikinci devredeki hipogliseminin nedeninin glikozun dokular tarafından kullanılmasının artması glikozun dokulardan kana geçmesinin baskılanması, glikozun böbreklerden atılımının artması, tahrip sırasında beta hücrelerinden serbestleşen insülinin kaybolabileceği şeklindedir (Ward, 2001).

Toksinle indüklenmiş deneyel diabetes mellitus modellerinde Streptozotocin ve alloxan arasında metabolik ve immünolojik etkileri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak Streptozotocin, alloxana göre daha az toksisiteye sahip olup pankreas hücrelerini seçici bir şekilde geri dönüşümsüz olarak tahrip etmektedir. Ayrıca Streptozotocinin oluşturduğu diabetes mellitus, insanda görülen diabetes mellitus çok benzediği için daha fazla oranda çalışmalarda deneyel olarak kullanılmıştır (Covington, 1993).

Diabetik farelerde yapılan *in vitro* çalışmada, diabetiklerdeki fibroblastların hücresel göç yeteneklerinin normal fibroblastlarla karşılaştırıldığında daha zayıf olduğu gösterilmiştir (Lerman, 2003). Ayrıca, diabetik fibroblastların artmış MMP-9 sentezi ve azalmış VEGF salınımı da *in vitro* olarak gösterilmiştir. Fibroblast fonksiyonlarından bir diğeri de MMP düzenlemesidir. Diabetiklerde MMP-1, MMP-2, MMP-8, MMP-9 sentezinde artış gösterilmiştir (Wall, 2003; Medina, 2005).

Fibroblastlar kadar önemli diğeri bir hücre türü de keratinositlerdir. Yara iyileşmesinde VEGF'nin en önemli kaynaklarından birisi yine keratinositlerdir. Genetik olarak diabetik farelerde keratinositlerde VEGF mRNA sentezinin belirgin derecede düştüğü gösterilmiştir (Frank, 1995).

1.5. Hemostaz

Hemostaz, kan kaybının önlenmesi anlamına gelir. Damar yırtılması veya zedelenmesi takiben (Little, 2002);

- Şiddetli damar daralması,
- Trombosit tıkaçının oluşması,
- Kanın pıhtılaşması,
- Yaralı bölgede fibröz dokunun gelişmesi ve yarayı onarması yoluyla hemostaz gerçekleşmektedir.

Hemostaz primer ve sekonder komponentlere ayrılmaktadır. Travma, cerrahi veya hastalık vasküler endotelial hattı yaraladığı zaman ve kan, subendotelial bağ dokusuna temas ettiği zaman hemostaz başlar. Yaralanma yerlerinde trombosit plak oluşum sürecine primer hemostaz adı verilir. Sekonder hemostaz ise fibrin oluşumu ile sonuçlanan plazma koagülasyon sistemi reaksiyonlarını içerir. Fibrin bağları primer hemostatik plağın güçlenmesini sağlar. Etkin primer hemostazın sağlanabilmesi için trombosit adezyonu, granül salınımı ve trombosit agregasyonuna ihtiyaç vardır. Yaralanmayı izleyen birkaç saniye içinde trombositler integrin ailesinin bir üyesi olan özgül bir trombosit kollajen reseptörü glikoprotein Ia/IIa aracılığı ile vasküler subendoteldeki kollajen fibrillere yapışır. Bu ilişki von Willebrand faktör tarafından stabilize edilir, bu da trombositlerin vasküler endotel içinde oluşan yüksek akım kuvvetlerine rağmen damar duvarına bağlı kalmasını sağlar (Wintrobe, 1998; Beyan, 2004).

Kan damarı yaralanınca damar çeperi daralır. Daralma, sinirsel refleksler, yerel miyojenik spazm, zedelenen dokudan ve trombositlerden açığa çıkan tromboksan A₂ gibi etkenler aracılığıyla gerçekleşir. Tromboksan A₂, trombositin bir araşidonik asit ürünü olup trombosit aktivasyonunu ve sekresyonunu stimule eder Trombosit tıkaç damarda oluşan küçük bir deliği tıkayabilir. Trombositler kesik bir damar yüzeyine temas ettiklerinde şişmeye ve düzensiz bir biçim almaya başlarlar. Trombositler

adenozindifosfat (ADP) salgırlarlar. ADP ile tromboksan A₂ bölgedeki trombositleri aktive ederek ilk aktive olan trombositte yapışmalarını sağlar ve böylece trombosit tıkaç oluşur (Solakoğlu, 2003).

Hemostazı sağlayan üçüncü mekanizma kanın pıhtılaşmasıdır. Eğer damar hasarı ciddiye pıhtılaşma 15 – 20 saniye içinde, hafifse 1 – 2 dakika içinde başlar. Damarın çok büyük olmadığı durumlarda hasar 3 – 6 dakika sonra tüm damar açıklığı pıhtıyla kapatılacak şekilde onarılmış olur. 20 dakika ile bir saat arasında pıhtının büzüşmesiyle damarın açıklığı daha iyi kapanmış olur. Pıhtı oluşumundan sonra fibroblastlar bölgeyi çevreler ve pıhtı boyunca bağ dokusu oluşumu başlar (Solakoğlu, 2003).

1.5.1. Koagülasyon Mekanizması

Kan koagülasyon ve fibrinolitik sistemleri, vücutta etkin bir hemostazın oluşabilmesi için denge halinde çalışmaktadırlar. Primer hemostatik plak oluştuğu zaman, plazma koagülasyon proteinleri sekonder hemostazı başlatacak şekilde aktive olurlar. Koagülasyon şeması küçük bir miktarda plazma fibrinojenini fibrine çevirecek yeterlilikte trombinin üretimi ile sonuçlanan bir seri reaksiyona ayrılır (Wintrobe, 1998; Beyan, 2003).

Koagülasyon üç aşamada gerçekleşmektedir (Beutler, 2001):

- Protrombini trombine dönüştürecek olan protrombinazın oluşumu,
- Trombin oluşumu,
- Fibrin oluşumu.

Protrombinaz oluşumu için Faktör X'un aktive edilmesi gerekmektedir. İn vitro olarak faktör X'un aktivasyonu intrensek ve ekstrensek koagülasyon sistemi ile gerçekleşir. Protrombinaz yardımı ile protrombinin trombine dönüşümü gerçekleşir. Trombin fibrinojen molekülünü yapısındaki dört peptidi ayırarak fibrin monomerine

dönüştüren bir enzimdir. Fibrinojen ise karaciğerde üretilen yüksek molekül ağırlıklı bir plazma proteindir. Trombin, fibrinojeni uzun fibrin iplikler haline dönüştürür. Fibrin iplikleri ise, içinde kan hücreleri, trombositler ve plazmanın bulunduğu bir mekanizma ile kanın pıhtılaşmasını sağlar (Büyükakyüz, 1995).

Pıhtı lizisi ve damar tamiri, kusursuz hemostatik plağın oluşmasından hemen sonra başlar ve bu koagülasyon evresinin son kısmını oluşturur. Daha koagülasyon oluşurken trombin-trombomodulin kompleksi ile protein C'nin artması ve damar duvarından plazminojen aktifleyicilerinin salınması ile fibrinolizis meydana gelir. (Beutler, 2001).

1.5.2. Trombotik Bozukluklar

Sağlıklı bir bireyde koagülasyonu oluşturan prokoagülan maddeler ve koagülasyonu ortadan kaldıran antikoagülan maddeler denge halindedir ve antikoagülanlar daha baskındır. Tromboz, patolojik süreçler sonucunda bu dengenin koagülasyon lehine bozulmasıyla dolaşımda istenmeyen pıhtının oluşmasıdır. Tromboembolik komplikasyonlarla seyreden birçok bozuklukta trombozu başlatan hemostatik mekanizmalara ait primer rol tam olarak belirlenememiştir (Hirsh, 1991).

Cerrahi, hamilelik, travma ve uzamış immobilite gibi durumlarda tromboembolizm riski artmaktadır. Tromboembolizmin nedenleri azalmış kan akımı, kan damarlarının inflamasyonu ve kanın intrensek karakter değişiklikleridir (Laurence, 1995).

1.5.3. Antikoagülan İlaçlar

Trombotik bozukluğu olan ya da tromboembolizm riski taşıyan hastalarda tedavi amaçlı antikoagülan ilaçlar uygulanmaktadır. Akut trombotik olayların tedavisi heparinizasyondur. Tekrarlayan tromboembolik komplikasyon izlenenlerde ise yaşam boyu profilaksi için oral antikoagülan tedavi gerekmektedir. Asemptomatik

olanlar içinse tromboz riskinin arttığı hamilelik, cerrahi ve immobilizasyon durumlarında dikkatli olunması gerekmektedir.

Antikoagülasyon tedavisi gören, kanama öyküsü bulunan veya kanama problemi ile karşılaşılabilir hastalarda, protrombin zamanı (PT) ekstrinsek faktörler (I, II, V, VII, X), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) da intrinsek faktörleri test etmek için incelenmelidir. Test sonuçları farklı laboratuvar yöntemlerine göre değişkenlik gösterebilmektedir ancak çoğunlukla aşağıda sıralanan aralıklarda ideal kabul edilmektedir (Peterson, 1998; Büyükakyüz, 1995):

- Trombosit Sayısı: 140,000 – 440,000 / ml
- Kanama Zamanı: 1 – 9 dakika (Ivy ve Duke metoduna göre 1 – 4 dakika)
- Protrombin Zamanı: 11 – 13 saniyedir.
- Parsiyel Tromboplastin Zamanı: 39 saniyenin altındadır.
- Aktif Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT): 32 – 46 s
- International Normalized Ratio (INR): 1
- Pıhtılaşma Zamanı: 5 – 11 dakika (Ivy ve Duke metoduna göre) (Bürker Metoduna göre 4 – 7 dak.) (Lee White metoduna göre 6 – 7 dak.)

INR, protrombin zamanının normalleştirilmesi için geliştirilmiş bir değerdir. Ölçümün eşitliğine göre INR, uluslararası duyarlılık indeksine göre (International Sensitivity Index = ISI) ölçülen protrombin zamanının, normal değerlerin ortalamasına bölünmesiyle elde edilen değerdir. INR antikoagülasyon tedavisinin standart ölçüm değeridir. Terapötik değer, çoğu klinik durumda ve yapay kapak protezi taşıyanlarda 2 – 3 arasındadır. Mekanik kapak protezi taşıyan yüksek risk grubunda ise 2,5 – 3,5 arasında tutulmaya çalışılır (Steinberg, 1995). Pıhtılaşma zamanı, pek çok hematolojik hastalığın tanısında yetersiz sonuç verdiği için PT ve aPTT testlerine bakılmalıdır (Büyükakyüz, 1995).

Antikoagülan ilaçlar heparin ve oral antikoagülanlar olarak iki grupta incelenebilir. Heparin, kimyasal yapısı kompleks polisakkarit olan ve yapısında çok sayıda sülfirik

asit grupları bulunduran bir maddedir. Bu nedenle güçlü asit özellikleri vardır ve elektriksel olarak negatif yüklü bir bileşiktir. Antikoagülan etkisinin bu özelliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Heparin kanama zamanını değiştirmez ancak pıhtılaşma zamanını uzatır. Bu etkisini antitromboplastin aktivitesi ile gösterir (Özalp Dural, 2002).

Oral antikoagülanlar, tromboembolik olayların önlenmesi veya tedavisi için kullanılırlar. Ağızdan kullanım olanağı ve ucuz olmaları tercih nedenidir. Etkileri oral yoldan alındıktan 24 saat sonra ortaya çıktığı için acil yanıt beklendiğinde tercih edilmezler. Pıhtılaşma faktörlerinin fonksiyonlarını etkilemezler; ancak üretim basamaklarını bozarak gecikmeye sebep olurlar (Özalp Dural, 2002).

Sistemik olarak kullanılan antikoagülan maddelerden olan warfarin, kan pıhtısı oluşumunu, pıhtı şekillenmesini ve büyümesini engeller. Etki süresi 2 – 6 gün, yarılanma ömrü 37 – 40 saattir. Ağızdan alındığında gastrointestinal sistemden süratle ve tam olarak emilir. Warfarin yaygın olarak kullanılmaktadır ve genellikle ömür boyu kullanımı söz konusudur (Cawson, 1995; Özalp Dural, 2002).

Warfarinin kullanım alanları, derin ven trombozu ile pulmoner embolizm profilaksisi ve tedavisi, akut koroner olaylar sonrasında tromboembolik olayların profilaksisi, romatizmal kalp kapak hastalıkları, kalp kapak protezi uygulaması sonrası profilaksi, tromboembolik olay riski olan atriyal fibrilasyon olgularında profilaksi ve iskemik serebrovasküler hastalıklardır (Cawson, 1995).

Warfarin kullanan bireye uygulanacak tüm kanamalı tedavilerde kanama kontrolü açısından tedbir alınmalıdır. Heparinde olduğu gibi Warfarin tedavisinin başlıca komplikasyonu kanamadır. İlacın kesilmesi ya da dozun ayarlanması genellikle hafif bir kanamayı kontrol altına alır. Şiddetli bir kanamada ise 5 – 25 mg parenteral K vitamini verilebilir. Şiddetli kanama olan acil durumlarda ise 200–500 ml taze tam kan ya da taze donmuş plazma verilerek ya da parenteral olarak faktör IX verilerek pıhtılaşma faktörleri normale getirilebilir (Gacar, 2005).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasında, deneysel protokol ve hayvan deneyi için izin Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulu (24 Nisan 2006 tarihli ve 2006/17 sayılı karar) ve Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından verildi. Çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Kurulu'nun 16 Kasım 2006 gün ve AP-1103 sayılı kararı ve D-DA06/05 proje numarasıyla Başkent Üniversitesi Deneysel Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi laboratuvarında gerçekleştirildi.

Çalışmada antikoagüle edilmiş ve diabetik ratlarda diyot lazer, elektrocerrahi ve bisturinin yara iyileşmesi ve kanama kontrolü üzerine olan etkileri incelendi. Ayrıca bir kontrol grubu oluşturulup, antikoagüle ve diabetik gruplarıyla karşılaştırma yapıldı. Çalışma sonunda 3 farklı kesi yönteminin yara iyileşmesi üzerine olan etkileri histopatolojik ve histomorfometrik olarak değerlendirildi.

2.1. Deney Grupları

Araştırmada 42 adet 250–300 gram ağırlığında Wistar Albino genç erişkin erkek ratlar kullanıldı. Ratların sağlık durumuna göre, kontrol, diabetik ve antikoagüle edilen ratlar olmak üzere 3 ana grup oluşturuldu. Bu 3 ana grupta, örneklerin alınma süreleri olan 5. ve 14. günler dikkate alınarak kendi içlerinde iki üst gruba bölündü. Her üst grup da yara oluşturulmasında kullanılan yöntemler (bisturi, elektrocerrahi ve diyot lazer) dikkate alınarak kendi içlerinde 3 alt gruba ayrıldı. Sonuç olarak toplamda 18 deney grubu oluşturuldu. Hayvanların seçiminde sağlık durumlarının iyi olmasına ve daha önce herhangi bir deneyde kullanılmamış olmalarına özen gösterildi. Ağırlığı uygun olan ratlar belirlendikten sonra, gruplar içine rastgele dağıtıldı. Her ana grup 14 adet rattan oluşmakta olup her bir kafeste 3 adet rat olacak şekilde ratlar, suya ve yeme rahatlıkla ulaşabilir durumda muhafaza edildi. Deney hayvanı kafesleri polikarbonat, 265x150x420 mm ölçülerinde olup, paslanmaz çelik tel ızgara, yem ayracı, içme suyu şişesi ağızlığı ve polikarbonat 500 ml lik içme suyu şişesi olan kafesler olarak seçildi. İki günde bir kafes temizliği yapıldı. Çalışma

süresi boyunca deneklere standart beslenme rejimi uygulandı. Ratlar, standart pelet yem (Nestlé Purina PetCare Company, St. Louis, Missouri, U.S.A.) ve su ile kısıtlama olmaksızın (ad libitum) beslendi.

2.1.1. Deney Gruplarının Adlandırılması

Grupların adlandırılmasında kolaylık sağlaması açısından kısaltmalar kullanıldı. Yukarıda sayılan 3 gruptan kontrol grubu “K”, diabetik grubu “D” ve antikoagülasyon grubu “A” olarak adlandırıldı. Her grupta 5. ve 14. günlerde örnek alındığından adlandırılmada grup kısaltmasının yanına örnek alınan günü belirtmek için 5 ve 14 rakamları getirildi. Örneğin, D5 kısaltmasıyla ifade edilen grup, diabetik hale getirilen ratlardan 5.günde örnek alınan grup olarak belirlendi.

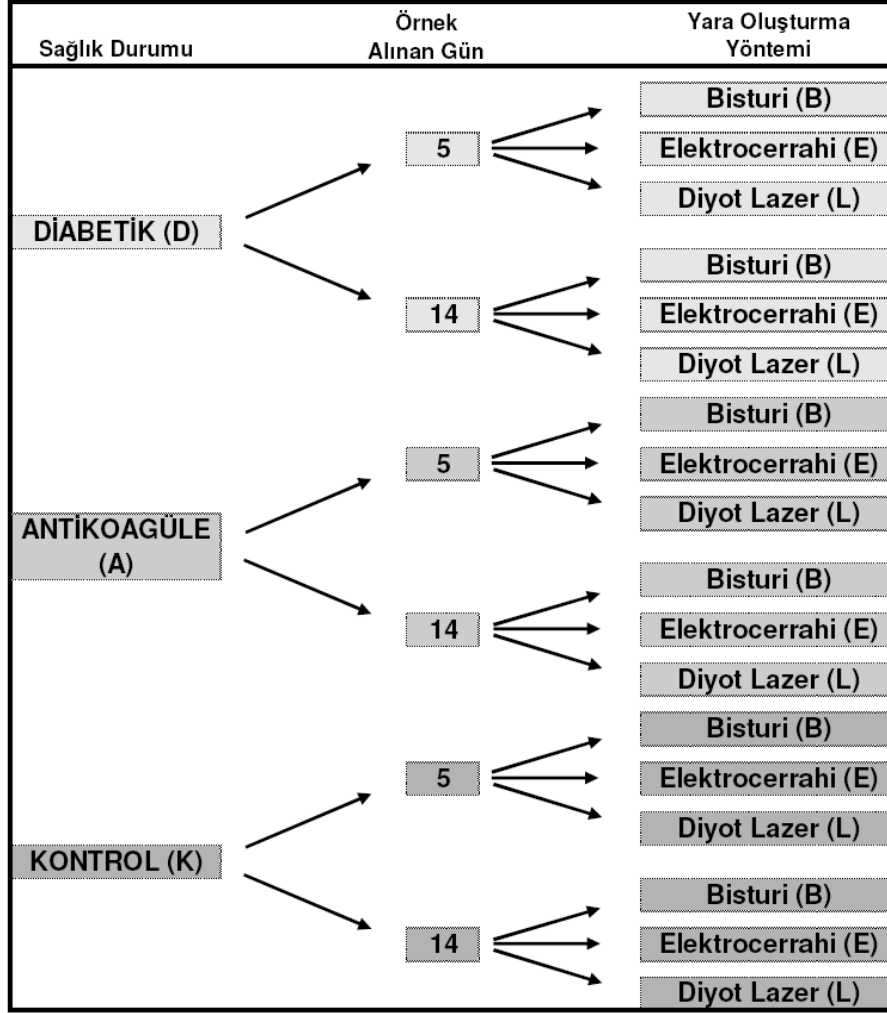
Bu grupların altında yara oluşturma yöntemlerini ifade etmek içinde kısaltmalara yer verildi. Adlandırmada bisturi “B”, elektrocerrahi “E” ve diyot lazer “L” olarak belirtildi. Örneğin, D5L kısaltmasıyla belirtmek istenen grup, diabetik hale getirilen ratlardan diyot lazer ile yara oluşturulmasını takip eden 5. günde örnek alınan grup olarak belirtildi. Yine aynı sistemde, K14E kısaltmasıyla gösterilen grup, kontrol grubundaki ratlardan elektrocerrahi ile yara oluşturulmasını takip eden 14.günde örnek alınan grup olarak belirtildi. Bu çalışmada kullanılan grup adlarının kısaltmaları ve detaylı açıklamaları Çizelge 2.1’de görülmektedir.

2.1.2. Kontrol Grubu

K grubu kontrol grubu olup 14 adet rattan oluşturuldu. Bu grup sağlıklı olan ratları içermekte olup örnek alınma günlerine göre 5. gün örnekleri K5 ve 14. gün örnekleri K14 olarak adlandırıldı ve sırt bölgelerinde bisturi, elektrocerrahi ve diyot lazer ile yaralar oluşturuldu. K5 grubunda, yara oluşturulmasından sonraki 5. günde bisturi, elektrocerrahi ve lazer ile oluşturulan yara bölgelerinden örnekler alındı ve ratlar sakrifiye edildi. K14 grubunda ise yara oluşturulmasından sonraki 14. günde yine

bisturi, electrocerrahi ve diyot lazer ile oluşturulan yara bölgelerinden örnekler alınıp ratlar sakrifiye edildi.

Çizelge 2.1. Deney gruplarının şematik gösterimi.



2.1.3. Diabetik Grup

D grubu diabetik olup 14 adet rattan oluşturuldu. Bu grup örnek alınma günlerine göre 5. gün örnekleri D5 ve 14. gün örnekleri D14 olarak adlandırıldı. D5 grubunda, yara oluşturulmasından sonraki 5. günde bisturi, electrocerrahi ve lazer ile oluşturulan yara bölgelerinden örnekler alındı ve ratlar sakrifiye edildi. D14

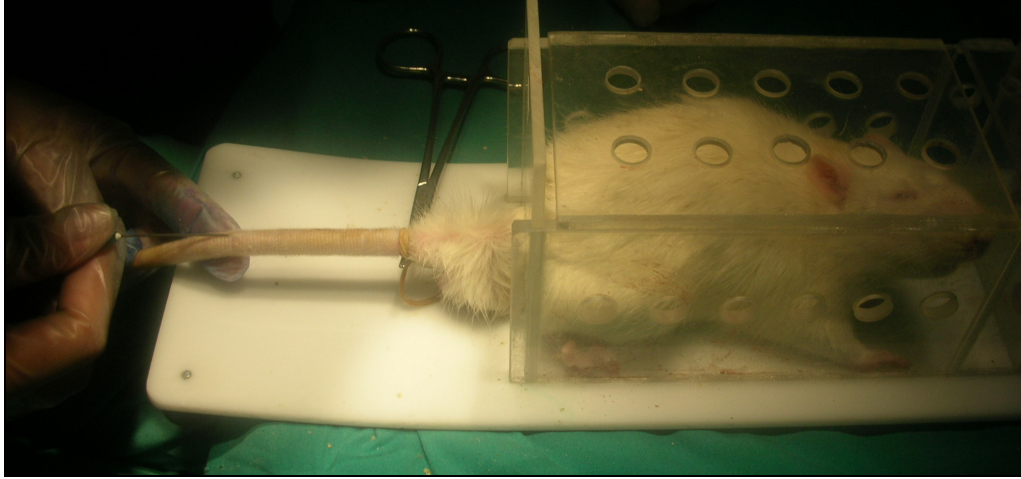
grubunda ise yara oluşturulmasından sonraki 14. günde yine bisturi, elektrocerrahi ve diyet lazer ile oluşturulan yara bölgelerinden örnekler alındı ve ratlar sakrifiye edildi.

2.1.4. Antikoagülasyon Grubu

A grubu antikoagüle edilen ratlardan oluşturuldu. Bu grup örnek alınma günlerine göre 5. gün örnekleri D5 ve 14. gün örnekleri D14 olarak iki alt gruba ayrıldı. A5 grubunda, yara oluşturulmasından sonraki 5. günde bisturi, elektrocerrahi ve lazer ile oluşturulan yara bölgelerinden örnekler alınıp ratlar sakrifiye edildi. A14 grubunda ise yara oluşturulmasından sonraki 14. günde yine bisturi, elektrocerrahi ve diyet lazer ile oluşturulan yara bölgelerinden örnekler alındı ve ratlar sakrifiye edildi.

2.2. Deneysel Diabetin Oluşturulması

Deneysel diabet D grubu, pH 4,5 deki 0,1 M, 4°C 'ta muhafaza edilen sitrat tamponu içerisinde eritilen Streptozotosin'in (S0130 Streptozotocin %98 HPLC, Sigma-Aldrich, St. Louis, U.S.A.) 35 mg/kg olacak şekilde aç karnına olan ratlara tek doz intraperitonel (i.p.) olarak enjekte edilmesiyle oluşturuldu. Streptozotosin -20°C ta muhafaza edildi. Ani kan glukoz düzeyi düşüşünü engellemek amacıyla ilk 24 saat ratlara %5'lik dekstroz çözeltisi verildi. Deneysel diabet oluşturulmadan önce ve streptozotosin enjeksiyonundan 7 gün sonra bir gece önceden aç bırakarak, kan glukoz seviyeleri, ölçüm stripleri yardımı ile (Accu-Chek Active System, Roche Diagnostics, U.S.A.) intravenöz olarak kuyruk veninden alınan kandan ölçüldü (Şekil 2.1). Kan glukoz konsantrasyonu 200 mg/dl ve üzeri olan ratlar diabetik olarak kabul edilerek, bu hayvanlardan sadece diabet olan hayvanlarla çalışmaya devam edildi (Mutalik, 2005). Kan glukoz ölçüm düzeylerine göre diabetik kabul edilen ratlarda, enjeksiyon sonrası 1. haftadan sonra yaralar oluşturuldu.



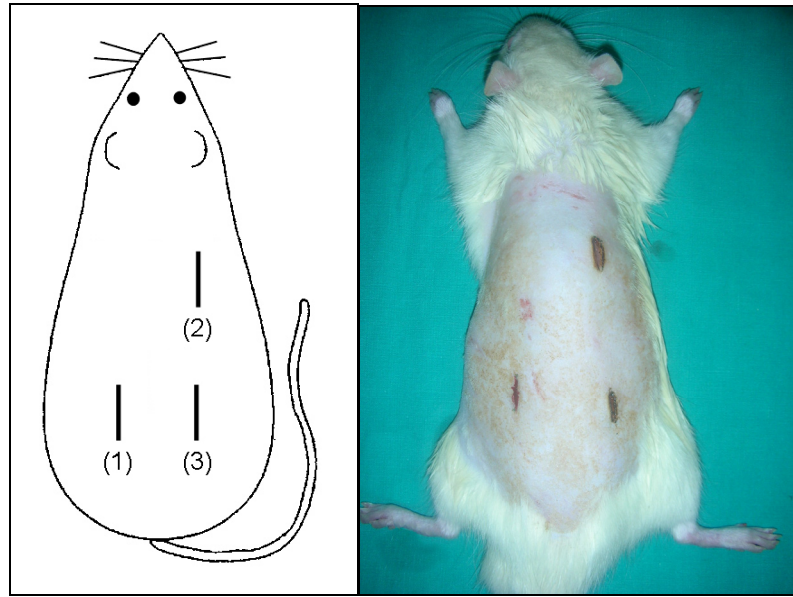
Şekil 2.1. Ratların kuyruk veninden intravenöz olarak kan alınması.

2.3. Deneklerin Antikoagüle Edilmesi

Ana gruplardan A grubundaki ratlara yara oluşturulması sırasındaki kanama kontrolünü karşılaştırmak amacıyla oral antikoagülan ilaç tedavisi uygulandı. Ratların ilaç uygulaması öncesi, INR (International Normalized Ratio) oranlarının normal sınırlar dahilinde olup olmadığı ölçüm stripleri (CoaguChek XS, Roche Diagnostics, U.S.A.) yardımı ile kontrol edildi. Antikoagülan olarak 3-(A-Asetonilbenzil) 4-hidroksikumarin (Warfarin SIA2250, Sigma-Aldrich, U.S.A.) maddesi kullanıldı. Warfarin önceden hazırlanan 0,2 M sodyum bikarbonat (NaHCO_3) tamponu içerisinde çözülerek oral gavaj yöntemi ile uygulandı. İlk olarak ratlara 0,5 mg/kg oranında tek doz verildikten sonra, sonraki 7 gün boyunca günde bir defa olacak şekilde 0,1 mg/kg oranında oral gavaj yolu ile verildi. İlacın verildiği her gün ratların kuyruk veninden alınan kan örneklerinden CoaguChek test stripleri aracılığı ile INR düzeylerine bakıldı. Warfarinin 7 günlük 0,1 mg/kg doz uygulamasının ardından alınan kan örneklerinde INR oranının 2,5 – 3 arasında sabit kaldığı denekler antikoagüle edilen ratları içeren A grubuna dâhil edildi.

2.4. Yaraların Oluşturulması

Temel olarak çalışmada, rat sırtlarına deneysel olarak 3 farklı insizyon yapıldı. Tüm deneysel işlemler uzman veteriner hekimler gözetiminde gerçekleştirildi. Ratlar, premedikasyon için intramusküler olarak xylazine HCL (Alfazyne % 2 enjektabl 20 mg/ml, Alfasan International B.V. Woerden, Holland) 7 mg/kg ve intramusküler ketamin hidroklorür (Alfamine % 10 enjektabl, 100 mg/ml, Alfasan International B.V. , Woerden, Holland) 50 mg/kg enjeksiyonu ile genel anestezi altına alındı. Anestezi sonrası ratların sırtlarındaki tüyler traş edildi ve % 10'luk povidin iyodin solüsyonu (Betadine, Purdue Products L.P. Stamford, Connecticut, U.S.A.) ile cerrahi sahada antisepsi sağlandı. Hayvanların sırtlarına steril özel kalemler ile insizyonun 1 cm uzunluğu işaretlendi. Yaraların 1 cm uzunluğunda ve standart olabilmesi için özel olarak tasarlanan hareketli kesi düzeneği kullanıldı. Yaralar 3 adet olacak şekilde her ratın sırtında diyot lazer, elektrocerrahi ve bisturi ile oluşturuldu (Şekil 2.2).

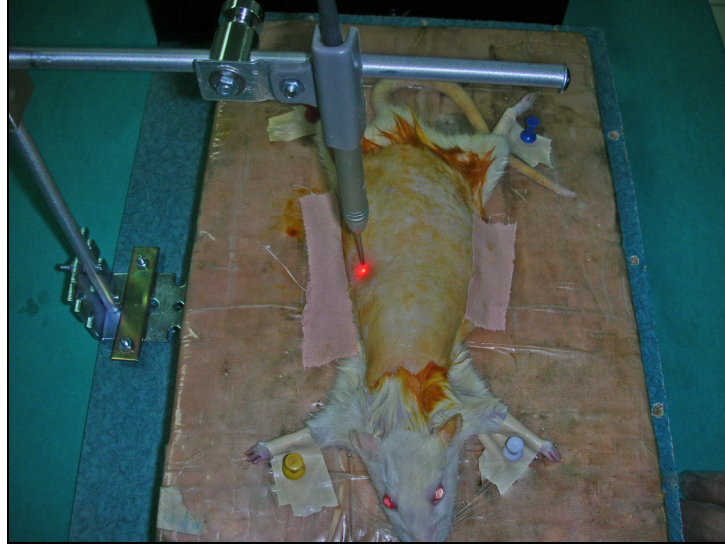


Şekil 2.2. Rat sırtında yara lokalizasyonu

Tüm gruplarda bisturi yaralarının oluşturulması için 15 numara bisturi ile tam kalınlık kesi yapılarak ratların sırtında tüm dermis katları geçildi.

Tüm gruplarda elektrocerrahi yarası oluşturulması için Perfect TCS monopolar elektrocerrahi cihazı (Coltène Whaledent Inc. Cuyahoga Falls, Ohio, U.S.A.) kullanıldı. Monopolar elektrocerrahi cihazının 20 Watt kesme konumu ayarlandı.

Tüm gruplarda lazer ile yaraların oluşturulması için ise MedArt 426 marka diyot lazer cihazı (Asah Medico A/S, Hvidovre, Denmark) kullanıldı. Dalga boyu 810 nm olup, devamlı ışın verecek şekilde, 2,5 Watt gücünde ayarlandı. Cihaz foküse olarak 5 J/cm^2 enerji ile uygulandı. Kesiyi sağlayan lazer fiber ucu çapı $600 \mu\text{m}$ olup spot çapı ise 4 mm olarak saptandı. Diyot lazer uygulaması sırasında devamlı ışın program seçeneğine uygun koruyucu gözlükler kullanıldı. Özel olarak hazırlanan hareketli kesi düzeneği ile lazer fiber ucu sabitlendi ve bu şekilde tüm yaraların standart olmasına çalışıldı (Şekil 2.3). Tüm yaralar sekonder iyileşmeye bırakıldı.



Şekil 2.3. Kesi düzeneği.

2.5. Hayvanların ve Yaraların Bakımı

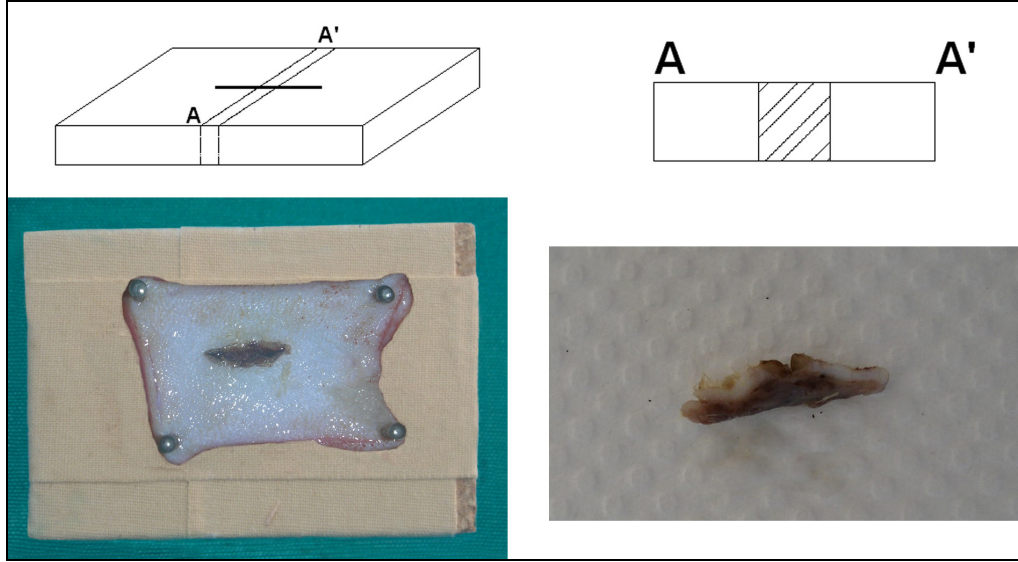
Tüm hayvanlar her bir kafeste 3 rat olacak şekilde suya ve yeme rahatlıkla ulaşabilir durumda muhafaza edildi. Deney hayvanı kafesleri polikarbonat, 265x150x420 mm ölçülerinde olup, paslanmaz çelik tel ızgara, yem ayracı, içme suyu şişesi ağızlığı ve polikarbonat 500 ml'lik içme suyu şişesi olan kafesler olarak seçildi. İki günde bir

kafes temizliği yapıldı. Çalışma süresi boyunca deneklere standart beslenme rejimi uygulandı. Standart pelet yem (Nestlé Purina PetCare Company, St. Louis, Missouri, U.S.A.) ve su ile kısıtlama olmaksızın (ad libitum) beslenme uygulandı.

Yaralar oluşturulduktan sonra herhangi bir bakteriyel ve mikoplazmal enfeksiyon riskine karşın üç gruba da enrofloksasin (Baytril-K % 5, Bayer Türk Kimya Sanayi Ltd. Şti.) 0,1 mg/kg subkütan günde 2 defa olacak şekilde uygulandı. Postoperatif dönemde ratlara analjezik etkisinden yararlanmak amacı ile fentanil sitrat (Fentanyl-Janssen 100µg/2ml, Janssen-Cilag, Switzerland) 0,02 mg/kg olacak şekilde subkütan olarak enjekte edildi. Yaraların postoperatif dönemde sekonder enfeksiyona karşın suya dayanıklı film tabaka oluşturan yara koruyucu şeffaf spre (Opsite spray 79 g /100 ml, Smith & Nephew, Hull, England) uygulaması ile pansumanları yapıldı.

2.6. Örneklerin Alınması

K5, D5 ve A5 gruplarında her ana gruptan rastgele seçilen 7 adet rat yara oluşturulduktan sonraki 5. günde, premedikasyon için intramusküler olarak xylazine HCL (Alfazyne % 2 enjektabl 20 mg/ml, Alfasan International B.V. Woerden, Holland) 7 mg/kg ve intramusküler ketamin hidroklorür (Alfamine % 10 enjektabl, 100 mg/ml, Alfasan International B.V. Woerden, Holland) 50 mg/kg enjeksiyonu ile genel anestezi altına alındı. Her yara bölgesinin ikişer cm çevresinden olmak üzere 15 numara bisturi ile yeni bir insizyon yapıldı. Dikkatlice tam kalınlık flep kaldırılıp örnekler eksize edildi (Şekil 2.4). Örnekler alındıktan sonra ratlar, 150 mg/kg intramusküler ketamin hidroklorür (Alfamine % 10 enjektabl, 100 mg/ml, Alfasan International B.V. Woerden, Holland) enjeksiyonu ile sakrifiye edildi. Aynı şekilde K14,D14 ve A14 gruplarında ise, yara oluşturulmasından sonraki 14. günde örnekler alınıp ratlar sakrifiye edildi. Ratlardan alınan doku materyalleri Gülhane Askeri Tıp Akademisi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda takipleri yapılarak kesitler hazırlanıp histolojik olarak değerlendirildi.



Şekil 2.4. Doku örneklerinin hazırlanması.

2.7. Histolojik ve Histomorfometrik Değerlendirmeler için Örneklerin Hazırlanması

Alınan doku örnekleri (Şekil 2.4), primer kesi alanları ortada kalacak şekilde ve bu kesi alanının her iki tarafından 1 cm uzağından sağlam dokuyu da içine alacak şekilde küçültüldü. Bu şekilde elde edilen örnekler, %10'luk tamponlanmış formalin solüsyonunda 24 – 72 saat süre ile fikse edildikten sonra rutin doku takip işlemini takiben parafin bloklara gömüldü. Dokulardan, adeziv lamlara (Surgipath, X-tra Adhesive Microslides, Illinois, USA) 4 µm kalınlığında bir adet hemotoksilen-eozin boyaması için olmak üzere toplam 2 adet, yaklaşık 4 µm kalınlığında kesitler alındı.

Histopatolojik inceleme için rutin hematoksilin-eozin boyanacak kesitler, 65°C'de etüv içinde deparafinize edilip, sırasıyla 30'ar dakika ksilol ve alkolde bekletildikten sonra çeşme suyunda yıkanıp boyama işlemine tabi tutuldu.

2.8. Histolojik Değerlendirme

Histolojik ve histomorfometrik değerlendirilmeler için hematoksilin-eozin ile boyanan lamaların histolojik değerlendirilmesi Nikon E600 ışık mikroskopunda x40, x100, x200, x400 büyütmelemlerle gerçekleştirildi. Tüm gruplardan elde edilen kesitlerde defekt alanı net olarak izlendi. Histolojik olarak örneklerin değerlendirilmesi için bazı kriterler uygulandı.

- Eksuda ve fibrin oluşumunun değerlendirilmesi
 - 0: Eksuda ve fibrin oluşumu gözlenmemiştir.
 - 1: Eksuda ve fibrin oluşumu gözlenmiştir.
- Granülasyon dokusunun değerlendirilmesi
 - 0: Granülasyon dokusu yok
 - 1: Vaskülarizasyonda artış
 - 2: Vaskülarize granülasyon dokusu
 - 3: Fibröz granülasyon dokusu
 - 4: Fibröz granülasyon dokusu ve fibrözis
 - 5: Tam fibrözis
- İnflamasyon derecesinin değerlendirilmesi

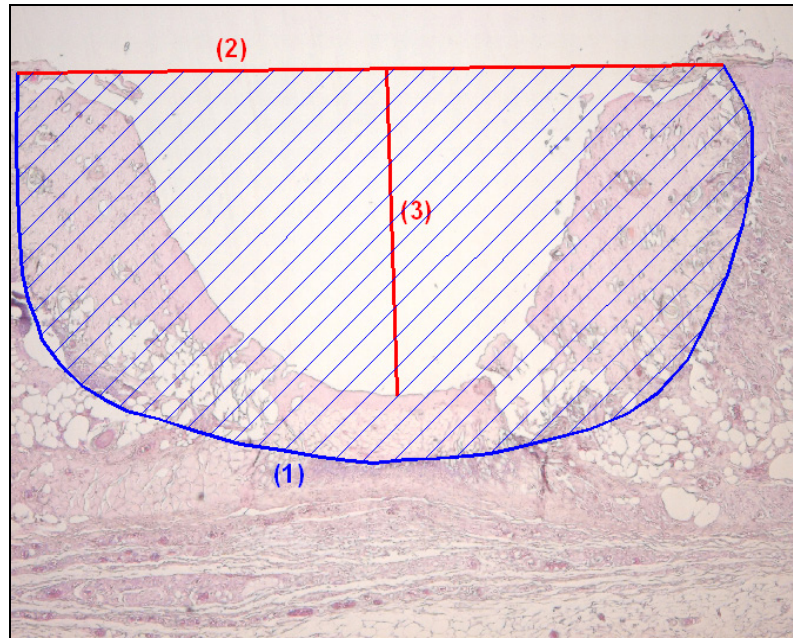
Her bir örnek için inflamasyon derecelendirilmesi, ışık mikroskopunda x100'lük büyütme alanında primer kesi alanı ile oluşan defekt bölgesinde oluşan bağ dokusunda yapıldı. Dokunun %10'dan azında mononükleer inflamatuvar infiltrat görülüyorsa hafif(1), % 10–50 arasında ise orta (2), dokunun %50'den fazlasında inflamatuvar infiltrat görülüyorsa yoğun (3) olarak değerlendirilerek skorlama yapıldı. Ayrıca polinükleer inflamatuvar hücrelerin ortamda bulunup bulunmadığı belirtildi.

- 0: Hiç inflamasyon yok
- 1: Hafif inflamasyon
- 2: Orta inflamasyon
- 3: Yoğun inflamasyon

2.9. Histomorfometrik Değerlendirme

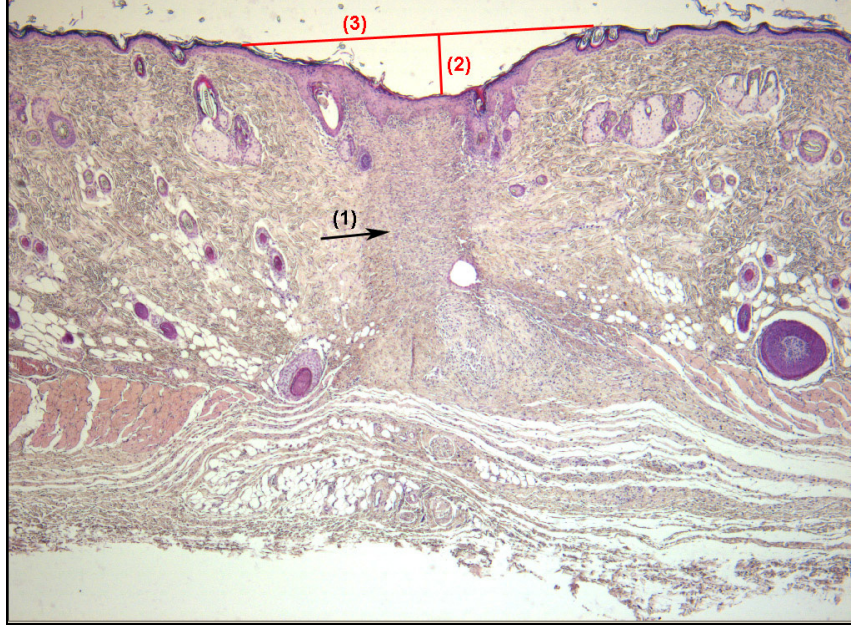
Defekt alanı net olarak tüm örneklerde izlendi. Değerlendirmelerde defekt alanı, defekt derinliği ve yüzeyden çöküklük $\times 40$ 'lık, epitelin bulunmadığı alanın uzunluğu ise $\times 100$ 'lük büyütme ile Leica Qwin V 3.3.1 bilgisayar programı kullanılarak (Nikon 5700, Leica, Wetzlar, Germany) değerlendirildi. Alan hesapları iki boyutlu düzlemde yapıldı. K5, D5 ve A5 gruplarında, uygulama yöntemine göre defekt bölgesindeki reaksiyon için aşağıda belirtilen kriterlere göre değerlendirilme yapıldı (Şekil 2.5).

- Defekt alanı (μm^2)
- Epitelin bulunmadığı alanın uzunluğu (μm)
- Defekt derinliği (μm)

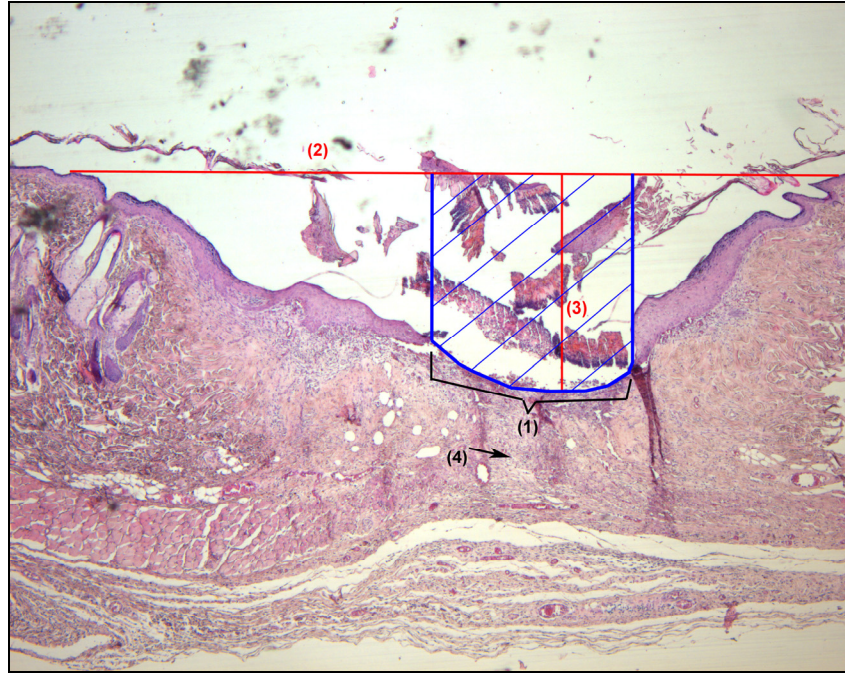


Şekil 2.5. Diabetik ratlardan diyot lazer grubunda 5. günde alınan örnekte histomorfometrik değerlendirme: (1) Defekt alanı; (2) Epitelin bulunmadığı alanın uzunluğu; (3) Defekt derinliği.

K14, D14 ve A14 gruplarında ise, defekt alanında bağ dokusunda iyileşme olacağı için defekt derinliği yerine yüzeyden çöküklük (μm) hesaplandı (Şekil 2.6). Şekil 2.7'de K14L grubundaki bir örnekte yapılan ölçümler görülmektedir.



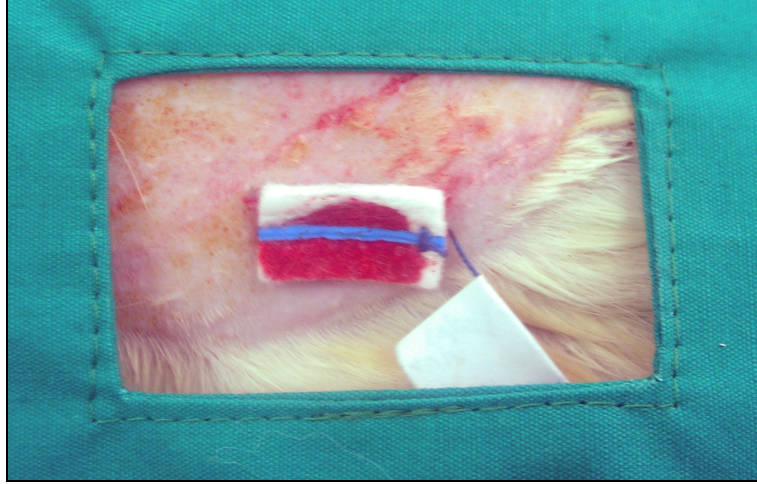
Şekil 2.6. Kontrol grubundaki ratlardan bisturi grubunda 14. günde alınan örnekte histomorfometrik değerlendirilmede defekt alanının fibröz bağ dokusu ile dolduğu görülmektedir (1). Yüzeyde çöküklük bulunmaktadır (2). Epitelizasyon tamamlanmıştır (3).



Şekil 2.7. Kontrol grubundaki ratlardan diyet lazer grubunda 14. günde alınan örnekte histomorfometrik değerlendirilmede yüzeyde fokal ülserasyon (1) görülmektedir. Diğer alanlarda epitelizasyon tamamlanmıştır (2). Yüzeyde çöküklük bulunmaktadır (3). Defekt bölgesi granülasyon dokusu ve bağ dokusu ile doludur (4).

2.10. Kanama Miktarının Değerlendirilmesi

Kanama miktarı K grubu adı verilen kontrol grubu ile A grubu adı verilen antikoagülasyon uygulanan grup arasında karşılaştırılmak amacıyla incelendi. Bu iki gruptaki tüm hayvanlarda bisturi, elektrocerrahi ve diyet lazer ile yara oluşturulması sırasında kanama miktarı değerlendirildi. Kanama miktarının değerlendirilmesi için 20 x 20 mm boyutlarında Saugarmed Plus marka cerrahi pediler (Saugarmed, Medikokim, İstanbul) kullanıldı (Şekil 2.8). Hızlı sıvı emme özelliği olan bu pedilerin yara oluşturulmadan önceki ağırlıkları ölçüldü, yara oluşturulması sırasında pıhtılaşma gözleninceye kadar yara üzerinde tutularak kanın toplanması sağlandı. Pedilerin ağırlıkları tekrar ölçülerek kanama miktarları değerlendirildi.



Şekil 2.8. Kanama miktarının değerlendirilmesi.

2.11. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen veriler IBM uyumlu bir kişisel bilgisayar aracılığıyla SPSS 12 (SPSS, Chicago, Illinois, USA) istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Ölçme düzeyi kategorik olan değişkenler ki kare ve Fisher'in kesin testi bağımlılık testleri ile ölçüldü ve bu değerlerin gruplar arasında karşılaştırılması ise, ikiden çok grup karşılaştırılmasında Benferoni Düzeltmeli Kruskal-Wallis ve iki grup değerlerinin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Anlamlılık seviyesi olarak 0,05 değeri kullanılıp, bu değere eşit ya da küçük değerler

olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olduğu, büyük değerler olması durumunda ise anlamlı farklılığın olmadığı belirtildi. Bonferroni düzeltmeli Kruskal-Wallis testinde ise 0,05 olan anlamlılık değeri karşılaştırma sayısına bölünerek elde edilen 0,017 değeri anlamlılık seviyesi olarak tanımlandı.

Ana gruplar olan kontrol (K), diabetik (D) ve antikoagüle (A) gruplarının kendi içlerinde 5. gün ve 14. gün örnek alınan üst grupları arasında, eksuda ve fibrin oluşumunun değerlendirilmesi için ki kare testi ve gerekli olduğu durumda ise Fisher'in kesin testi ile değerlendirildi. Yine aynı gruplar arasında granülasyon dokusu ve inflamasyon derecesinin değerlendirilmesi için ise veriler normal dağılım gerekliliklerini sağlamadıklarından dolayı parametrik olmayan testlerden biri olan Mann-Whitney U testi kullanıldı.

K5, D5 ve A5 gruplarında kendi içlerinde bisturi, elektrocerrahi ve diyet lazer ile oluşturulan yaralar arasında tüm histolojik değerlendirme verileri dikkate alınarak karşılaştırma yapıldı. Eksuda ve fibrin oluşumu karşılaştırması için Fisher'in kesin testi, granülasyon dokusu ve inflamasyon derecesi karşılaştırmaları için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Dijital fotoğraflardan elde edilen yara iyileşmesi kriterlerinin karşılaştırılması için ise yine Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Bu kriterler 5. günde örnek alınan gruplar için, defekt alanı, epitelin bulunmadığı alanın uzunluğu ve defekt derinliği olarak belirlendi.

Aynı testler kullanılarak K14, D14 ve A14 gruplarında eksuda ve fibrin oluşumu, granülasyon dokusu ve inflamasyon dereceleri karşılaştırıldı, ayrıca defekt alanı, epitelin bulunmadığı alanın uzunluğu ve yüzeyden çöküklük verileri değerlendirildi.

Kontrol, diabetik ve antikoagülasyon grupları arasında 5. gün verileri açısından alt grupların birbirleri ile arasında tüm değerler açısından karşılaştırmak için ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kanama miktarı verileri ise kontrol ve antikoagülasyon grupları arasında Mann-Whitney-U testi uygulanarak karşılaştırıldı.

3. BULGULAR

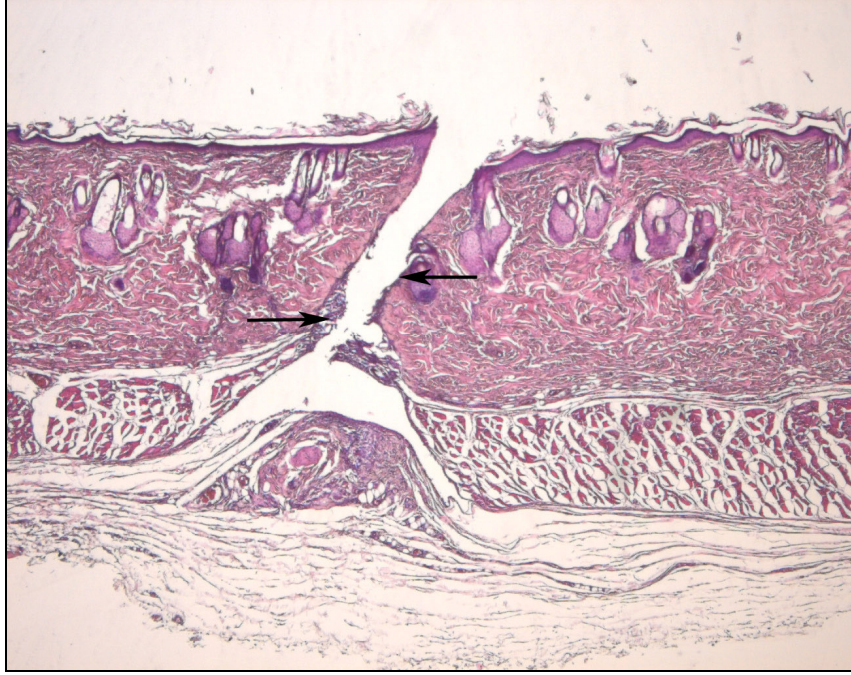
3.1. Histolojik Bulgular

Deneysel çalışma sırasında ratların cerrahi işlemi iyi tolere ettiği ve operasyona bağlı herhangi bir infeksiyon gelişmediği görülmüştür. Histolojik incelemede, her grup örnekte defekt işlem alanları net olarak izlenmiştir. Deney örnek alınma günü yara iyileşmesi sürecine bağlı olarak 5. gün ve 14. gün olarak belirlenen gruplarda farklı cerrahi girişim yöntemine göre ele alınmıştır.

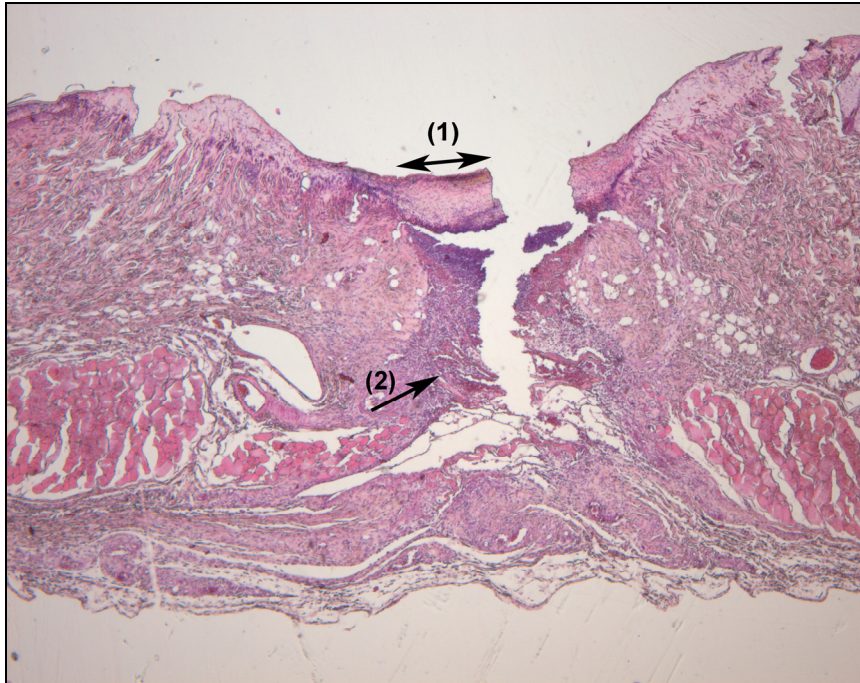
3.1.1. Bistüri ile Oluşturulan Yara Grubu

3.1.1.1. 5. günde alınan örnekler (K5B, D5B ve A5B Grupları)

2 örnek dışındaki tüm örneklerde kesi hattı kasa kadar inmekteydi. Defekt alanında sırası ile antikoagüle grubundaki örneklerin hepsi, kontrol grubunda 4, diabet grubunda ise yalnızca 2 örnekte olmak üzere yara yüzeyinin inflamatuvar hücrelerinin de bulunduğu fibrin eksuda ile kaplı olduğu görülmektedir. Eksuda; polimorfonükleer lökositler, hücre artıkları, ödem sıvısı ve fibrinden oluşmaktadır. Yara kenarlarına komşu bağ dokusunda vaskülarize granülasyon dokusu mevcuttur (Şekil 3.1). Granülasyon dokusunda kontrol ve antikoagüle grubunda inflamasyon derecesi orta derecede iken diabetik grupta hafif-orta düzeydedir. Antikoagüle grubunda 4 örnekte kesi alanının periferindeki bağ dokusunda nekroz izlenmektedir (Şekil 3.2). Diabetik ve kontrol gruplarında hemen hemen tüm örneklerde reepitelizasyon başlamış olup antikoagüle grupta reepitelizasyon başlangıcı 3 örnekte görülmektedir.



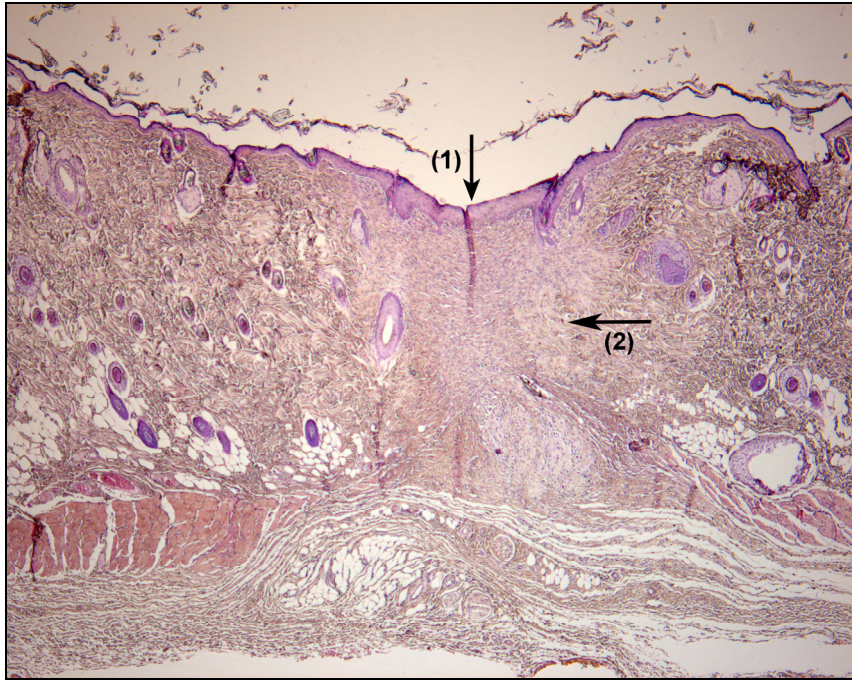
Şekil 3.1. Diabetik olan ratlardan bisturi grubunda 5. günde alınan örnekte yarık şeklinde defekt bölgesi izlenmektedir. Defekt alanında ince hat halinde inflamatuvar eksuda ve granülasyon dokusu bulunmaktadır (ok). (HEx40)



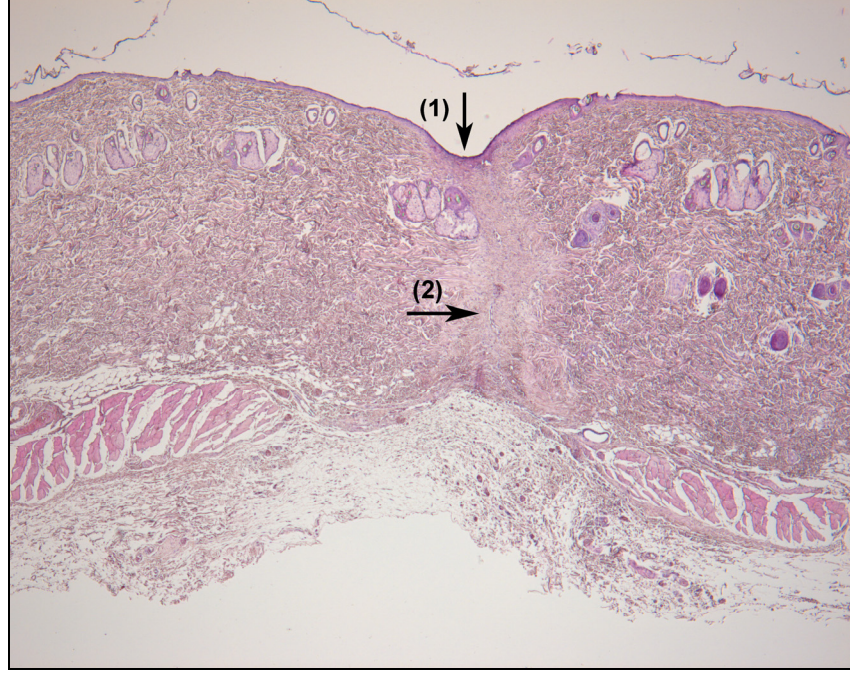
Şekil 3.2. Antikoagüle edilen ratlardan bisturi grubunda 5. günde alınan örnekte yüzeyde geniş ülserasyon bulunmaktadır (1). Ülser zemininde eksuda, zeminde ise granülasyon dokusu görülmektedir. Defekt bölgesi eksuda ve granülasyon dokusu içermektedir (2). (HEx40)

3.1.1.2. 14. günde alınan örnekler (K14B, D14B ve A14B Grupları)

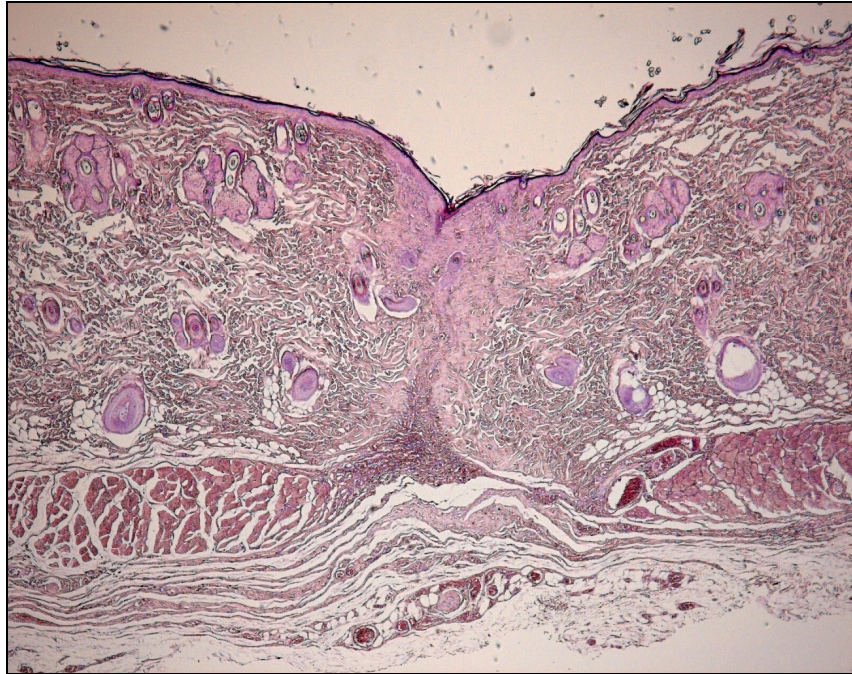
Örneklerde kontrol ve diabetik örneklerde birer örnek dışında tüm örneklerde epitelizasyon izlenmektedir. Antikoagüle grubunda hücreden zengin, genç bağ dokusu ile iyileşme gözlenirken; kontrol ve diabetik örneklerde ise hücreden daha fakir kollajenize bağ dokusu gözlenmektedir (Şekil 3.3). Kontrol grubunda 1, diabetik grupta ise 2 örnekteki iyileşme fibrözis şeklindeydi (Şekil 3.4). Fibrözis ile iyileşme gösteren diabetik örneklerde ortamda inflamatuvar hücreler bulunmamaktadır (Şekil 3.5). Bağ dokusu inflamasyon göstermemekte, az miktarda damar içermekte ve bol kollajen lifleri kapsamaktadır Bu örneklerin dışındaki tüm örneklerde hafif-orta düzeyde inflamatuvar hücreler ortamda granülasyon dokusuna eşlik etmektedir. İnsizyon nedeni ile hasara uğrayan kas demetlerinin yerinde yukarıdaki yara iyileşmesinden daha selüler bir yapıda granülasyon dokusunun kas demetlerinin yerini aldığı gözlenmektedir. Şekil 3.6'da antikoagüle grupta bisturi ile yara oluşturulan grupta 14. günde alınan bir örnekte bağ dokusunda yeni oluşan ince kollajen fibriller görülmektedir.



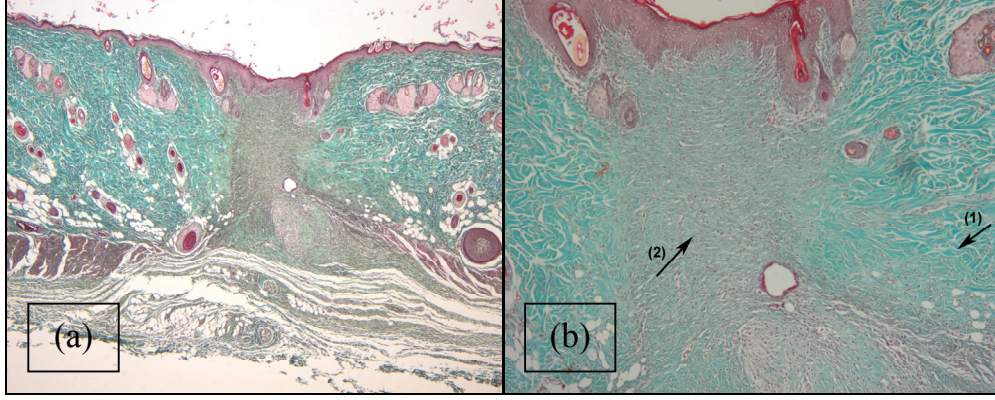
Şekil 3.3. Antikoagüle edilen ratlardan bisturi uygulanan grupta 14. günde alınan örnekte kesi yerinde epitelizasyonun tamamlandığı, fibrözise bağlı yüzeysel çöküklüğün bulunduğu görülmektedir (1). Kesi hattında ise fibröz bağ dokusu bulunmaktadır (2). (HEEx40).



Şekil 3.4. Kontrol grubundaki ratlardan bisturi grubunda 14. günde alınan örnekte yüzeyde epitelizasyon tamamlanmıştır. Skar dokusu çekmesine bağlı yüzeyde çöküklük bulunmaktadır (1). Defekt alanı fibröz bağ dokusu ile doludur (2). Defekt tabanında kas dokusu ortadan kalkmıştır. (HEx40)



Şekil 3.5. Diabetik ratlardan bisturi grubunda 14. günde alınan örnekte yüzeyde epitelizasyon tamamlanmıştır. Defekt bölgesindeki skar çekmesine bağlı çöküklük ve defekt bölgesinde fibrözis görülmektedir. (HEx40)

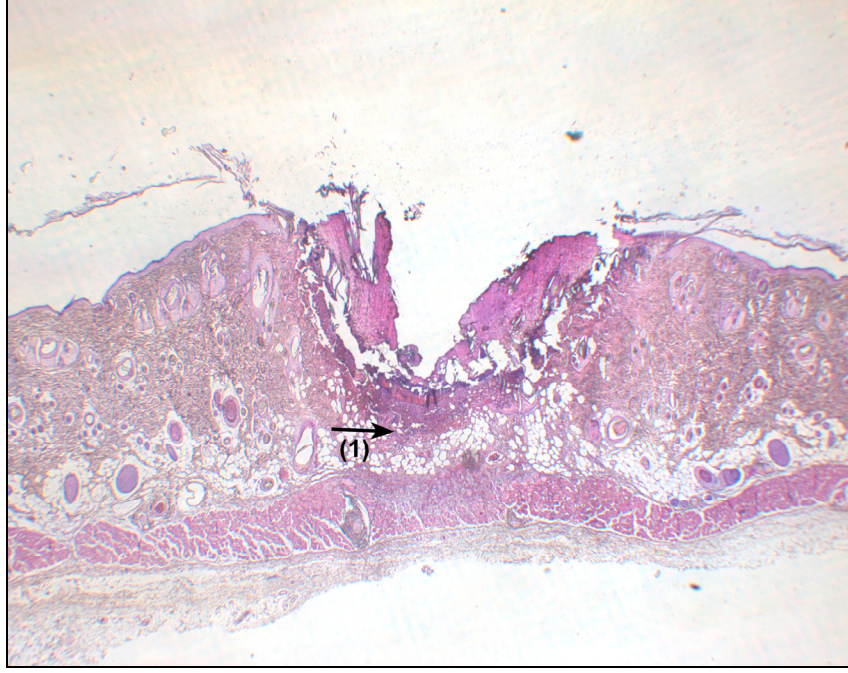


Şekil 3.6. (a) Antikoagüle edilen ratlardan bisturi grubunda 14. günde alınan örneğin histopatolojik görüntüsünde bağ dokusundaki eski ve yeni kollajen fibriller Masson Trikrom boyası ile yeşil renkte görülmektedir. (x40), (b) Eski lifler (1) ve yeni kollajen lifler (2). (x100)

3.1.2. Elektrocerrahi ile Oluşturulan Yara Grubu

3.1.2.1. 5. günde alınan örnekler (K5E, D5E ve A5E Grupları)

Elektrocerrahi uygulamasının histolojik olarak geniş bir kesi defekti oluşturduğu görülmektedir. Tüm grup örneklerinde oldukça geniş olan bu insizyon defektinin kasa kadar etki ettiği izlenmiştir. Bu defektin bağ dokusuna yakın kısmı geniş eksuda ve fibrin birikimi göstermektedir. Epitel yüzeyinde, kollajenize bağ dokusunda fibroblastlarda, kıl foliküllerinde, kas yapısında geniş nekroze alanlar bulunmaktadır. Defekt alanında eksuda oluşumu nedeni ile ileri derecede sekonder bir iyileşme tablosu mevcuttur. Eksudanın genişliği nedeni ile kontrol grubunda 2, antikoagüle grupta 3, diabetik grupta ise 1 örnekte epitelde reepitelizasyon gözlenmemiştir. Elektrocerrahi uygulaması yapılan alanda eozinofilik renkte, oldukça geniş fibrinden ve nekrotik dokulardan oluşan bir kuşak mevcuttur. Bu bölgenin hemen altındaki, püy formasyonu, eritrosit ekstravazasyonu, nötrofil lökosit infiltrasyonu ve ödem sıvısının görüldüğü alanın bu kuşağın etrafında demarkatif bir sınır oluşturduğu görülmüştür. Bu kuşağın epitele yakın kısmında birkaç sıralı yeni epitelin ilerlediği izlenmiştir (Şekil 3.7).



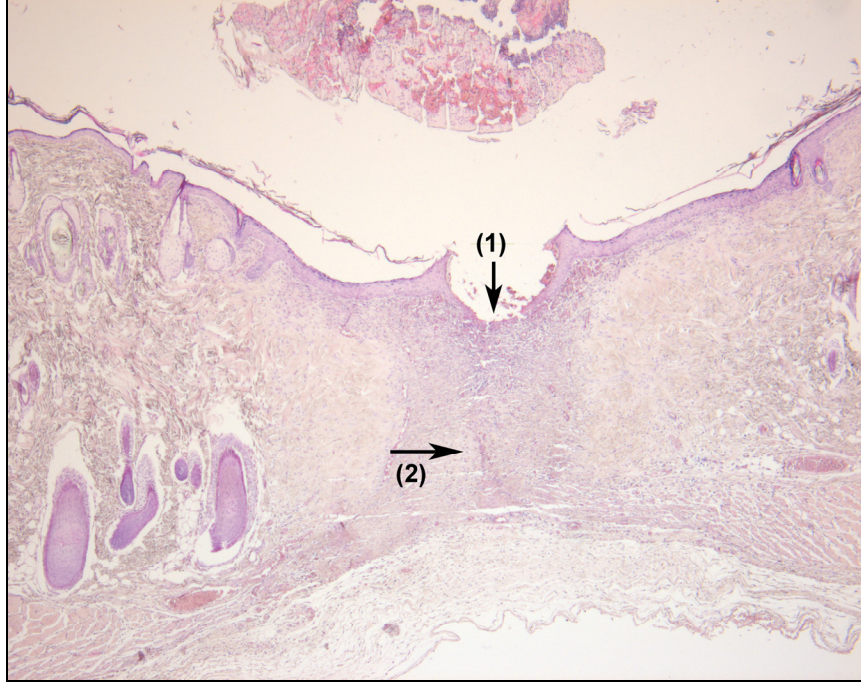
Şekil 3.7. Antikoagüle edilen ratlardan elektrocerrahi grubunda 5. günde alınan örnekte yüzeyde geniş bir nekrotik defekt alanı, ülserasyon ve eksuda izlenmektedir. Bu alan altında ise granülasyon dokusu bulunmaktadır (1). (HEEx40)

Antikoagüle grupta yalnızca 2 örnekte vaskülarize granülasyon dokusu, kontrol grubunda 4 örnekte, diabetik grupta ise tüm örneklerde vaskülarize granülasyon dokusu geliştiği gözlenmiştir. Bağ dokusunda yoğun serbest kanama alanlarının yanı sıra konjesyonla karakterize damar yapılarının sayıca arttığı, genişlediği izlenmiştir. Antikoagüle grubundaki tüm örneklerde bağ dokusunda nötrofil lökositlerinin eşlik ettiği yoğun inflamasyon görülürken, diabetik grupta 3, kontrol grubunda ise 4 örnekte orta düzeyde inflamasyon gözlenmiştir. Dokunun derinlerinde diabetik ve kontrol gruplarındaki vakalarda vasküler yapılarda konjesyon bulunmaktadır. Kıl foliküllerinde kayıp ve nekrozlar görülmüştür. Komşu izdüşüm gösteren kas yapılarında da nekroz izlenmiştir.

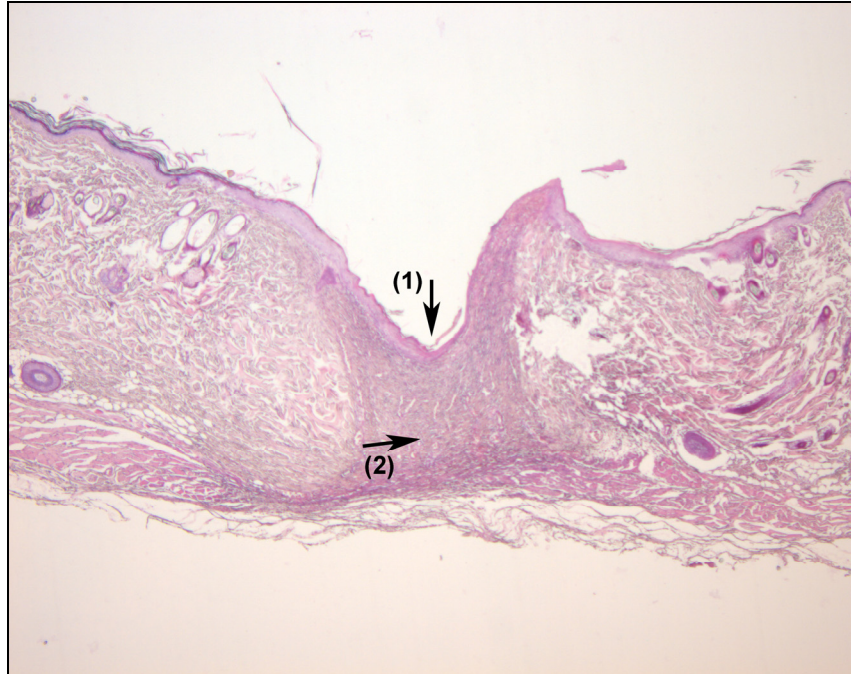
3.1.2.2. 14. günde alınan örnekler (K14E, D14E ve A14E Grupları)

Diabetik grupta 2, antikoagüle grupta 1 ve kontrol grubunda ise 1 örnek dışındaki tüm örneklerde epitelizasyon tamamlanmadığı görülmüştür. Yeni oluşan epitel, hafif

akantozis göstermekte, bazal tabaka hücreleri daha şişkin ve hücreden zengin olup, stratum granulozum tabakasında bir kalınlaşma ve belirgin keratohyalin granülleri içermektedir. Subepidermal bölge genç fibroblastlardan ve ince kollajenize bağ dokusundan zengin görünümündedir. Epitel üzerindeki krut antikoagüle grubunda halen izlenmiş ve atılımın devam ettiği belirlenmiştir (Şekil 3.8). Kontrol grubunda 2 örnekte insizyon sınırının kasa kadar ulaşmadığı görülmüştür. Antikoagüle grupta, granülasyon dokusu kontrol grubuna göre hücreden zengin ve aktif görünümdeki hücrelerden oluşmakta olup daha geniş bir iyileşme alanına sahiptir. Diabetik grupta ise oldukça geniş selüler görünümdeki genç fibroblastlardan oluşan bağ dokusunun ortamda bulunduğu görülmüştür. Kontrol dokularında 1 örnek dışındaki tüm örneklerde insizyon alanları, fibröz granülasyon dokusundan fibrözise doğru iyileşme göstermektedir. Yüzeyde granülasyon dokusunun halen bulunduğu, yara tabanında ise fibröz bağ dokusunun bulunduğu görülmüştür. Belirgin olarak diabetik örneklerin hepsinde granülasyon dokusunun genişliği diğer iki gruba göre daha fazla olarak görülmüştür (Şekil 3.9). 2 örnekte iyileşmenin granülasyon dokusunda yer yer fibrözise doğru gittiği görülmüştür. Kontrol grubunda 5 örnekte hafif, 2 örnekte orta düzeyde mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu mevcutken, diabetik grupta ise 4 örnekte hafif iken diğerlerinde orta/yoğun inflamasyon, antikoagüle grupta ise hafif/orta düzeyde inflamasyon görülmüştür. Epitelizasyonun tamamlanmadığı örneklerde, daha sellüler, fibrovasküler bağ dokusundan oluşan bir yara iyileşmesi görülmüştür.



Şekil 3.8. Diabetik ratlardan electrocerrahi grubunda 14. günde alınan örnekte defektin yüzeyinde epitelizasyonun hemen hemen tamamlandığı, ortada küçük bir alanda eksuda ve ülserasyon bulunduğu görülmektedir (1). Defekt bölgesinde yüzeyde çöküklük mevcuttur. Defekt hattı yüzeyde granülasyon dokusu, derinde fibröz bağ dokusu ile doludur (2). (HEx40)

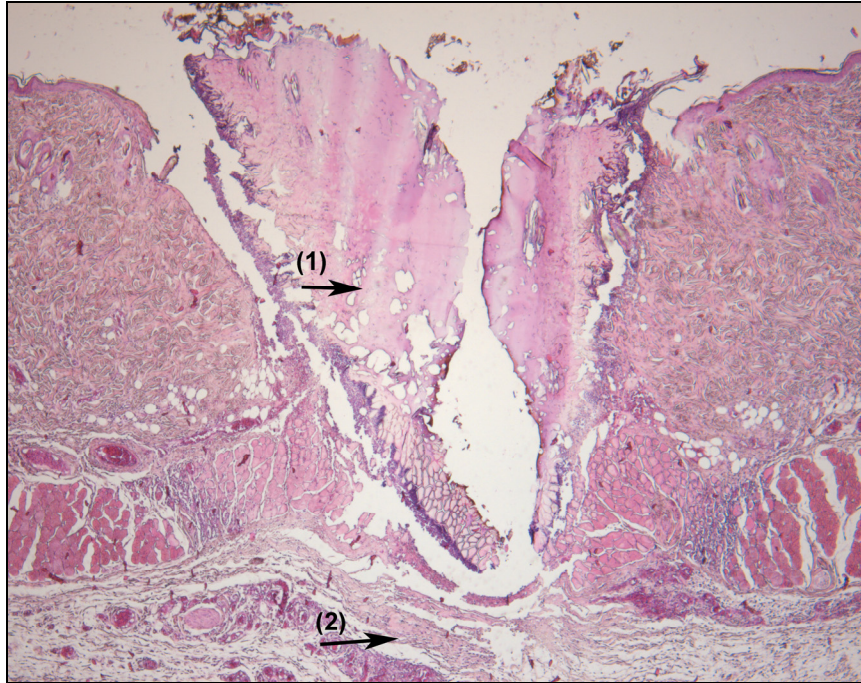


Şekil 3.9. Diabetik ratlardan electrocerrahi grubunda 14. günde alınan örnekte yüzeyde epitelizasyon tamamlanmıştır. Defekt bölgesinde çöküklük bulunmaktadır (1). Defekt alanı granülasyon dokusu ve bağ dokusu ile doludur (2). (HEx40).

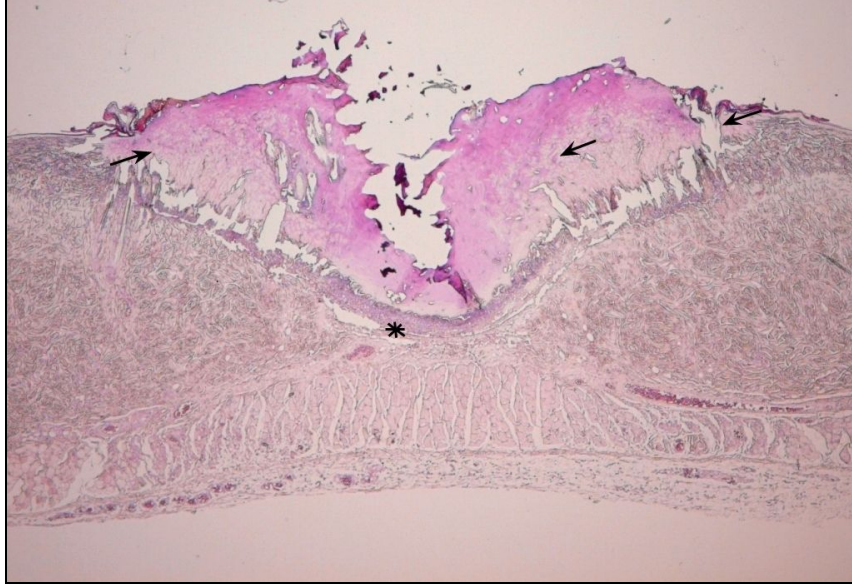
3.1.3. Diyet Lazer ile Oluşturulan Yara Grubu

3.1.3.1. 5. günde alınan örnekler (K5L,D5L ve A5L Grupları)

Lazer uygulanan tüm örneklerde doku içerisinde yanık hasarı mevcuttur. Doku derinliği fazla olanlarda yara yüzey genişliğinin daha az, doku derinliğinin az olanlarda ise daha geniş defekt yüzeyi oluşturduğu görülmüştür (Şekil 3.10, Şekil 3.11). Kesi yapılan alanların komşuluğunda, epitel, bağ dokusu, deri eklerinin topluluklar halinde hayalet görünümü seçilebilmektedir. Bu hücre grupları nukleussuz olup koagülatif nekrozla karakterlidir. Bu nekroz alanı lazer ile oluşturulan yara komşuluğundaki bağ dokusunda bir alanda nötrofil lökositlerinin birikimi ile dokuda demarkasyon sınırı ile ayrılmaya başlamış olarak tespit edilmiştir. Reepitelizasyon hiçbir örnekte başlamamıştır. Kontrol grubunda insizyon hattı hiçbir örnekte kasa kadar inmemiştir. Diabetik grupta ise 2 örnekte, antikoagüle grupta ise 3 örnekte insizyon hattının kasa kadar ulaşmadığı görülmüştür.



Şekil 3.10. Antikoagüle edilen ratlardan diyet lazer grubunda 5. günde alınan örnekte defekt bölgesinde geniş bir nekrotik dokunun bulunduğu izlenmektedir (1). Bu alan içerisinde eksuda, zeminde ise granülasyon dokusu bulunmaktadır. Defekt kas tabakasını ortadan kaldırmıştır ve yağ dokusuna ulaşmıştır (2).(HEX100)



Şekil 3.11. Diabetik ratlardan diyot lazer grubunda 5. günde alınan örnekte yüzeyde geniş bir alanda nekrotik doku ve eksuda bulunmaktadır (oklar). Ülserasyon zemininde granülasyon dokusu görülmektedir. Zeminde granülasyon dokusu bulunmaktadır (*). (HEx40)

Bağ dokusu bütünlüğünün devam ettiği alanlarda epitelde, fibroblastlarda, kıl foliküllerinde kas yapılarında dejenerasyonlar ve kısmen nekroz alanları mevcuttur. Ekler bezlerden olan kapillerlerin nekroze olduğu gözlemlenmiştir. İltihabi hücreler kalın hücresiz kaba kollajen demetler arasında az sayıda ve saçılmış haldedir.

Kontrol grubunda lazere karşı yara iyileşmesi cevabı hiç başlamamış olarak görülmüştür. Diabetik grupta 2, antikoagüle grubunda ise 1 örnekte vasküler granülasyon doku cevabı gelişmiş iken diabetik grupta ise 2 örnekte granülasyon doku cevabı gelişmeden vasküler yapılarda hafif bir artış dikkat çekmiştir. Demarkasyon sınırında tüm örneklerde fokal nötrofilik birikimler görülmüştür.

3.1.3.2. 14. günde alınan örnekler (K14L,D14L ve A14L Grupları)

Tüm gruplarda epitelizasyona geçilmiştir. Epitelizasyonda tam kapanma kontrol grubundan 2 örnekte izlenmiştir. Yara bölgesini kapatmaya çalışan epitelin geniş eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluştuğu, belirgin granüler tabakaya sahip olup akantozis gösterdiği belirlenmiştir. Epitelin tam kapanma göstermediği örneklerde

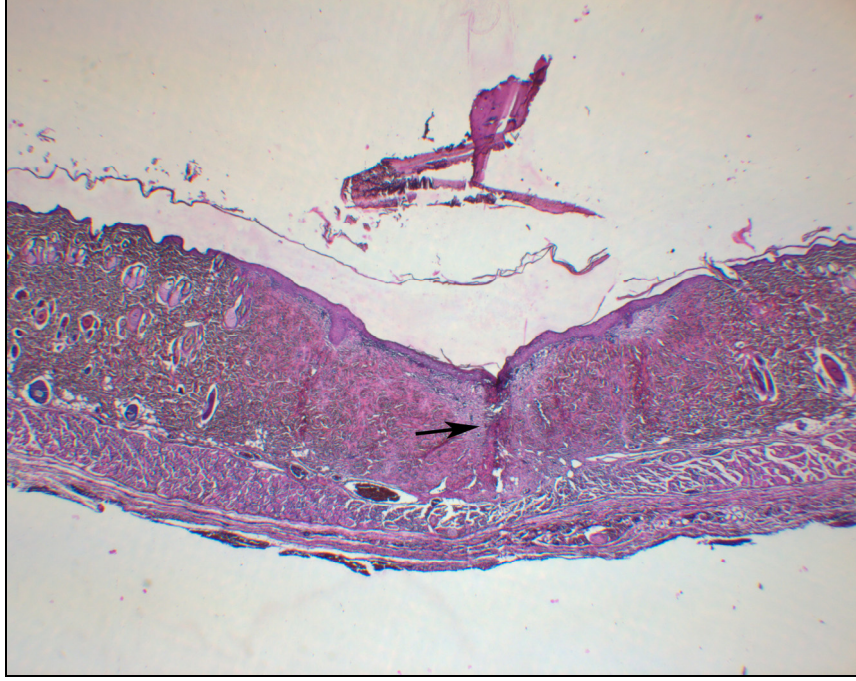
ise epitel arasında fibrinle kaplı olduğu, bazılarında geniş serbest kanama alanları bulunduğu saptanmıştır. (Şekil 3.12).



Şekil 3.12. Diabetik ratlardan diyot lazer grubunda 14. günde alınan örnekte yüzeyde epitelizasyon çoğu planda tamamlanmıştır. Defekt bölgesinde fokal ülserasyon ve çöküklük bulunmaktadır (1). Defekt alanı ile yüzeyde inflamatuvar granülasyon dokusu, derinde ise bağ dokusu görülmektedir (2). (HEx40)

Diabetik grupta 4, antikoagüle grubunda ise 5 örnekte defekt alanının nekrotik kuşakla çevrili olduğu ve bağ dokusuna komşu kısmında yoğun nötrofilik lökositlerden zengin mikst tipte inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile nekrotik dokunun kuşatıldığı ve demarkasyon hattının yeni oluşup üzerindeki debridmanı uzaklaştırmaya çalıştığı görülmüştür.

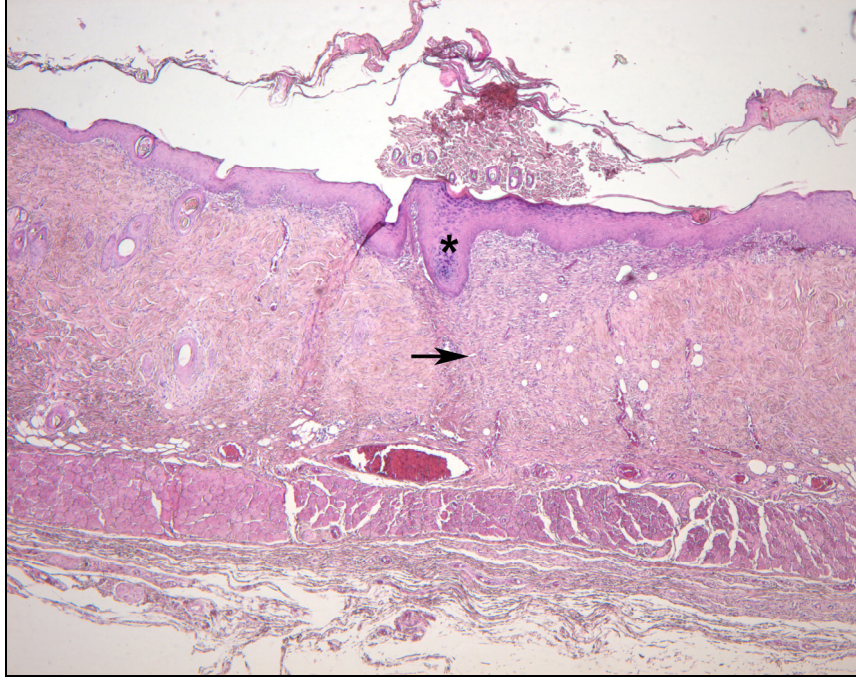
Örneklerin hepsinde gecikmeli olarak bir iyileşme prosedürü başlamış olup, vasküler granülasyon dokusu mevcuttur. Bu örneklerde kontrol grubunda 2, diabetik grupta 1, antikoagüle grubunda ise 2 örnekte hücrelerden zengin fibröz granülasyon yapısı görülmektedir. (Şekil 3.13).



Şekil 3.13. Kontrol grubundaki ratlardan diyot lazer grubunda 14. günde alınan örnekte epitelizasyon tamamlanmıştır. Yüzeyde skar çekmesine bağlı çöküklük bulunmaktadır. Defekt alanı fibröz bağ dokusu ile doludur (ok). (HEx40)

Kontrol grubunda 3, diabetik grupta ise 1 örnekte kesi alanı yerinde bulunan granülasyon dokusunun kasa kadar ulaşmadığı görülmüştür. Alınan örneklerdeki kesinin kasa kadar inmediği, daha yukarıda sonlandığı, 2 kontrol örneğinde ise epitelin tam kapanma göstermediği izlenmiştir (Şekil 3.14). Tam kapanan örneklerde inflamasyon hafif/orta düzeydedir. Kontrol grubundaki inflamasyon şiddeti diğer gruplara göre daha az ve orta düzeyde iken diabetik ve antikoagüle gruplarında ise yoğunla doğru nötrofil lökositlerinin de eşlik ettiği mikst tipte inflamatuvar infiltrat görülmüştür.

Lazer örneklerinde genel olarak damarlarda sayıca bir artış, genişleme ve belirgin konjesyon dikkati çekmiştir. İnsizyonun kasa kadar ulaşmadığı birçok örnekte insizyonun izdüşüm bölgesinde komşu kas yapılarında atrofiye giden yani incelen kas yapıları görülmüştür.



Şekil 3.14. Kontrol grubundaki ratlardan diyot lazer grubunda 14. günde alınan örnekte yüzeyde epitelizasyon tamamlanmıştır. Epitelin kalınlığı normaldir (*). Defekt alanında matür fibröz bağ dokusu izlenmektedir (ok). (HEx40)

3.2. Makroskobik Bulgular ve Klinik Değerlendirme

Makroskobik incelemede histolojik skorlama ile elde edilen sonuçlara yakın sonuçlar elde edilmiştir. Kontrol, diyabetik ve antikoagüle edilen gruplar arasında belirgin bir fark izlenmezken, gruplar içinde hem 5. günde hem de 14. günde alınan örnekler arasında yara oluşturma yöntemlerine göre farklılıklar görülmüştür. Bisturi ile oluşturulan yaralar daha hızlı iyileşme gösterirken, elektrocerrahi ve diyot lazer ile oluşturulan yaralarda iyileşmenin daha yavaş olduğu ve 14. günde halen devam ettiği saptanmıştır. Bisturi ile oluşturulan yaralarda kimi örneklerde insizyon hattının dahi kaybolduğu ve tıraş edilen kılların bu grupta elektrocerrahi ve diyot lazer ile oluşturulan yaralara göre daha fazla çıktığı fark edilmiştir. Diyot lazer ile oluşturulan bazı yaralarda ise 14. günde alınan örneklerde halen yara krutlarının kaldığı görülmüştür.

Antikoagüle grupta ise, bisturi ile oluşturulan yaraların diğer diabetik ve kontrol gruplarındaki bisturi yaralarına göre daha geç iyileşme gösterdiği görülmüştür.

Kontrol grubu ve antikoagüle grupları kendi alt grupları olan bisturi, elektrocerrahi ve diyot lazer grupları arasında kanama miktarı değerlendirildiğinde bisturi grubunda kanamanın olduğu, diğer elektrocerrahi ve diyot lazer gruplarında ise hiç kanama olmadığı gözlemlenmiştir. Bu da antikoagüle grupta özellikle kanama kontrolü amaçlı elektrocerrahi ve diyot lazer uygulamasının tercih edilebileceğini göstermektedir.

3.3. İstatistiksel Bulgular

Histolojik inceleme sonucu elde edilen veriler ve histomorfometrik inceleme sonuçları elde edilen ölçümler istatistiksel analize alınmış ve elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir. Anlamlılık seviyesi olarak 0,05 değeri kullanılmış olup, bu değere eşit ya da küçük değerler olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olduğu, büyük değerler olması durumunda ise anlamlı farklılığın olmadığı belirtilmiştir.

Tüm ana grupların kendi içlerinde 5. gün örnek alınan ve 14. gün örnek alınan üst gruplarında eksuda ve fibrin oluşumu, granülasyon dokusu oluşumu ve inflamasyon derecesi açısından karşılaştırılmıştır. Eksuda ve fibrin oluşumunun değerlendirilmesi için ki kare testi ve Fisher'ın kesin testi kullanılmıştır.

Kontrol grubunda eksuda ve fibrin görülme oranı % 89,5 olup, K5 grubunda K14 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek görülmektedir ($p<0,05$). Diabetik grupta ise, D5 ve D14 grupları arasında eksuda ve fibrin görülme oranı % 78,1 olup, D5 grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. Antikoagüle grupta ise, A5 ve A14 üst grupları arasında A5 grubunda eksuda ve fibrin görülme oranı % 87,5 olup, anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Tüm gruplarda 5. günde ve 14. günde alınan örneklerin eksuda ve fibrin oluşumu bakımından karşılaştırılması

				5.Gün	14.Gün	Toplam
Kontrol Grubu	Eksuda ve Fibrin	Yok	n	2	11	13
			%	10,5	55,0	33,3
		Var	n	17	9	26
			%	89,5	45,0	66,7
		Toplam	n	19	20	39
			%	100,0	100,0	100,0
Ki-Kare=8,67 ; Sd= 1 ; p=0,009<0,05						
Diabetik Grup	Eksuda ve Fibrin	Yok	n	7	24	31
			%	21,9	64,9	44,9
		Var	n	25	13	38
			%	78,1	35,1	55,1
		Toplam	n	32	37	69
			%	100,0	100,0	100,0
Ki-Kare=12,82 ; Sd= 1 ; p=0,0003<0,05						
Antikoagüle Grup	Eksuda ve Fibrin	Yok	n	2	8	10
			%	12,5	57,1	33,3
		Var	n	14	6	20
			%	87,5	42,9	66,7
		Toplam	n	16	14	30
			%	100,0	100,0	100,0
Fisher's Exact Testi ; p=0,018<0,05						

Ana gruplar olan kontrol, diabetik ve antikoagüle grupları, 5. günde ve 14. günde örnek alınan gruplar arasında granülasyon dokusu ve inflamasyon derecesi bakımından karşılaştırılmıştır (Çizelge 3.2).

Tüm gruplarda 5. gün ve 14. gün örneklerinin inflamasyon derecesi açısından karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). 5. günde alınan örneklerde inflamasyon derecesi orta ve yoğun inflamasyon gösterirken, 14. günde alınan örneklerde ise inflamasyon hafif seyretmektedir.

Çizelge 3.2. Tüm gruplarda 5. günde ve 14. günde alınan örneklerin granülasyon dokusu ve inflamasyon derecesi bakımından karşılaştırılması

			Ortanca (Min - Maks)	Sıra Ort.	Mann-Whitney U	p
Kontrol Grubu	Granülasyon Dokusu	5.Gün	2 (0 - 2)	12,1	39	0,000
		14.Gün	4 (2 - 5)	27,6		
	İnflamasyon Derecesi	5.Gün	3 (2 - 3)	26,8	62	0,000
		14.Gün	2 (1 - 3)	13,6		
Diabetik Grup	Granülasyon Dokusu	5.Gün	2 (1 - 4)	21,8	170	0,000
		14.Gün	4 (0 - 5)	46,4		
	İnflamasyon Derecesi	5.Gün	2 (1 - 3)	43,9	308	0,000
		14.Gün	1 (0 - 3)	27,3		
Antikoagüle Grup	Granülasyon Dokusu	5.Gün	0 (0 - 2)	9,2	11	0,000
		14.Gün	3 (2 - 5)	22,8		
	İnflamasyon Derecesi	5.Gün	3 (1 - 3)	19,8	43	0,000
		14.Gün	2 (1 - 3)	10,6		

Kontrol, diabetik ve antikoagüle grupların tümünde 5. gün ve 14. gün örnekleri granülasyon dokusu oluşumu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$). 14. gün örneklerinde yara iyileşmesinde granülasyon dokusu oluşumu ve fibrözis görülmekte iken, 5. gün örneklerinde vaskülarize granülasyon dokusu görülmektedir.

Kontrol, diabetik ve antikoagüle gruplarındaki tüm alt grupların karşılaştırılmasında 5B, 5E ve 5L grupları için eksuda ve fibrin oluşumu değerlendirmesi için Fisher'ın kesin testi kullanılmıştır.

K5B ve K5E alt gruplarının karşılaştırılmasında eksuda ve fibrin oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. K5B ve K5L alt gruplarının karşılaştırılmasında da eksuda ve fibrin oluşumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemektedir (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.3. Kontrol grubunda 5. gün alınan örneklerde yara oluşturma yöntemine göre eksuda ve fibrin dağılımı ve karşılaştırılması

5. Gün			Eksuda ve Fibrin			
			Yok	Var	Toplam	
Kontrol Grubu	Bisturi	n	2	4	6	
		%	33,3	66,7	100	
	Elektrocerrahi	n	0	7	7	
		%	0	100	100	
	Toplam	n	2	11	13	
		%	15,4	84,6	100	
	Fisher's Exact ; p=0,192>,0,05					
	Bisturi	n	2	4	6	
		%	33,3	66,7	100	
	Diyot lazer	n	0	6	6	
		%	0	100	100	
	Toplam	n	2	10	12	
		%	16,7	83,3	100	
	Fisher's Exact ; p=0,4545>,0,05					

Çizelge 3.4. Diabetik grupta 5. gün alınan örneklerde yara oluşturma yöntemine göre eksuda ve fibrin dağılımı ve karşılaştırılması

5. Gün			Eksuda ve Fibrin			
			Yok	Var	Toplam	
Diabetik Grup	Bisturi	n	7	4	11	
		%	63,6	36,4	100	
	Elektrocerrahi	n	0	11	11	
		%	0	100	100	
	Toplam	n	7	15	22	
		%	31,8	68,2	100	
	Fisher's Exact ; p=0,004<0,05*					
	Bisturi	n	7	4	11	
		%	63,6	36,4	100	
	Diyot lazer	n	0	10	10	
		%	0	100	100	
	Toplam	n	7	14	21	
		%	33,3	66,7	100	
	Fisher's Exact ; p=0,004<0,05*					

D5B ve D5E gruplarının karşılaştırmasında elektrocerrahi grubunda bisturi ile yara oluşturulan gruba göre eksuda ve fibrin oluşumu daha yüksek oranda bulunmuştur ($p < 0,05$). D5B ve D5L grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark

bulunmuş olup, D5L grubunda daha yüksek oranda eksuda ve fibrin oluşumu gözlenmiştir (Çizelge 3.4).

Çizelge 3.5. Antikoagüle grupta 5. gün alınan örneklerde yara oluşturma yöntemine göre eksuda ve fibrin dağılımı ve karşılaştırılması

5. Gün			Eksuda ve Fibrin		
			Yok	Var	Toplam
Antikoagüle Grup	Bisturi	n	0	4	4
		%	0	100	100
	Elektrocerrahi	n	2	4	6
		%	33,3	66,7	100
	Toplam	n	2	8	10
		%	20	80	100
	Fisher's Exact ; p=0,466>0,05				
	Elektrocerrahi	n	2	4	6
		%	33,3	66,7	100
	Diyot lazer	n	0	6	6
		%	0,0	100	100
	Toplam	n	2	10	12
		%	16,7	83,3	100
	Fisher's Exact ; p=0,454>0,05				

Antikoagüle edilen grupta ise A5B ve A5E grupları arasında, A5E ve A5L grupları arasında eksuda ve fibrin oluşumu bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Çizelge 3.5).

5. günde alınan örneklerde yara oluşturulma yöntemine göre oluşturulan alt gruplarda granülasyon dokusu ve inflamasyon derecesi verilerine göre istatistiksel analiz Kruskal-Wallis H testi ile yapılmıştır (Çizelge 3.6).

Çizelge 3.6. 5. günde alınan örneklerde granülasyon dokusu oluşumu ve inflamasyon derecesinin alt gruplara göre karşılaştırılması

5.Gün			Ortanca (Min – Maks)	Sıra Ort.	Kruskal- Wallis H	p	İkili Karşılaştırma
Kontrol Grubu	Granülasyon Dokusu	Bisturi	2 (2 – 2)	13,0	18	0,000*	1-3** 2-3**
		Elektrocerrahi	2 (2 – 2)	13,0			
		Diyot lazer	0 (0 – 0)	3,5			
	İnflamasyon Derecesi	Bisturi	3 (2 – 3)	9,8	4,6	0,098	
		Elektrocerrahi	2 (2 – 3)	7,6			
		Diyot lazer	3 (3 – 3)	13,0			
Diabetik Grup	Granülasyon Dokusu	Bisturi	2 (1 – 4)	18,3	4,9	0,087	
		Elektrocerrahi	2 (1 – 2)	18,6			
		Diyot lazer	1,5 (1 – 2)	12,3			
	İnflamasyon Derecesi	Bisturi	2 (1 – 3)	10,2	10,2	0,006*	1-2** 1-3**
		Elektrocerrahi	2 (2 – 3)	18,1			
		Diyot lazer	3 (2 – 3)	21,7			
Antikoagüle Grup	Granülasyon Dokusu	Bisturi	2 (0 – 2)	11,0	2	0,371	
		Elektrocerrahi	0 (0 – 2)	7,7			
		Diyot lazer	0 (0 – 2)	7,7			
	İnflamasyon Derecesi	Bisturi	2,5 (1 – 3)	5,9	3,9	0,139	
		Elektrocerrahi	3 (2 – 3)	8,8			
		Diyot lazer	3 (3 – 3)	10,0			

* p<0.05 ; ** p<0.017

5.günde alınan örneklerden diabetik olan grupta bisturi ile oluşturulan yaralarda, diğer iki gruba göre inflamasyon derecesi anlamlı derecede düşük görülmektedir. Kontrol grubunda ise diyot lazer grubunda diğer iki gruba göre granülasyon dokusu oluşumu anlamlı derecede düşük görülmektedir.

5. günde örnek alınan deneklerde yara oluşturulma yöntemine göre bisturi, electrocerrahi ve diyot lazer grupları arasında dijital fotoğraf analiz programı ile elde edilen ölçümler Kruskal-Wallis H testi ile değerlendirilmiştir (Çizelge 3.7).

Çizelge 3.7. Kontrol grubunda 5.günde alınan örneklerdeki dağılımlar ve karşılaştırmalar

Kontrol Grubu		Ortanca (Min - Maks)	Sıra Ort.	Kruskall-Wallis H	p	İkili Karşılaştırma
Defekt Alanı (µm ²)	Bisturi	2995268,1 (1362991,8 - 3914405,0)	3,6	9,4	0,009*	1-2**
	Elektrocerrahi	4618857,9 (2574539,2 - 8676879,1)	11,1			1-3**
	Diyot lazer	5998290,0 (4162044,1 - 50393947,8)	13,4			
Epitelin Bulunmadığı Alanın Uzunluğu (µm)	Bisturi	1378,8 (1074,4 - 2517,2)	3,0	11,7	0,003*	1-2**
	Elektrocerrahi	3992,4 (2634,6 - 28780,2)	10,9			1-3**
	Diyot lazer	5157,3 (3808,8 - 7008,6)	14,1			
Defekt Derinliği (µm)	Bisturi	1887,8 (1259,2 - 2010,6)	13,6	4,5	0,103	
	Elektrocerrahi	1601,4 (1128,6 - 2571,3)	10,7			
	Diyot lazer	1244,3 (564,5 - 1769,0)	6,7			

* p<0.05 ; ** p<0.017

Defekt alanı K5B grubunda K5E ve K5L grubuna göre anlamlı derecede düşük görülmektedir (p< 0,017). Epitelin bulunmadığı alanın uzunluğu, K5B grubunda K5E ve K5L grubuna göre anlamlı derecede düşük görülmektedir (p< 0,017). Defekt derinliği açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemektedir.

Defekt alanı, D5B grubunda D5E ve D5L gruplarına göre anlamlı derecede düşük görülmektedir (p< 0,017). Epitelin bulunmadığı alanın uzunluğu, D5B grubunda D5E ve D5L gruplarına göre anlamlı derecede düşük görülmektedir. Defekt derinliği açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemektedir (Çizelge 3.8).

Çizelge 3.8. Diabetik grupta 5.günde alınan örneklerdeki dağılımlar ve karşılaştırmalar

Diabetik Grup		Ortanca (Min - Maks)	Sıra Ort.	Kruskall-Wallis H	p	İkili Karşılaştırma
Defekt Alanı (µm ²)	Bisturi	339237,1 (115582,5 - 2624543,0)	7,5	18,2	0,000*	1-2**
	Elektrocerrahi	3287617,8 (526820,3 - 6491506,3)	19,5			1-3**
	Diyot lazer	4179126,6 (2125350,8 - 6817473,5)	24,8			
Epitelin Bulunmadığı Alanın Uzunluğu (µm)	Bisturi	267,8 (0,0 - 3467,2)	8,1	16,3	0,000*	1-2**
	Elektrocerrahi	2816,1 (1575,4 - 3902,7)	19,1			1-3**
	Diyot lazer	3726,4 (429,9 - 6694,7)	24,7			
Defekt Derinliği (µm)	Bisturi	1398,0 (1014,2 - 1987,4)	20,4	1,5	0,472	
	Elektrocerrahi	1158,1 (229,7 - 2293,7)	15,3			
	Diyot lazer	1270,5 (847,9 - 1652,7)	16,9			

* p<0.05 ; ** p<0.017

Çizelge 3.9. Antikoagüle grupta 5.günde alınan örneklerdeki dağılımlar ve karşılaştırmalar

Antikoagüle Grup		Ortanca (Min - Maks)	Sıra Ort.	Kruskall-Wallis H	p	İkili Karşılaştırma
Defekt Alanı (µm ²)	Bisturi	2327522,1 (626996,8 - 25380778,3)	6,6	1,9	0,382	
	Elektrocerrahi	5481542,0 (2151795,9 - 19955776,9)	10,8			
	Diyot lazer	4691487,3 (3204037,2 - 6701444,9)	9,2			
Epitelin Bulunmadığı Alanın Uzunluğu (µm)	Bisturi	1747,0 (1485,4 - 6081,2)	6,2	2,2	0,337	
	Elektrocerrahi	3325,7 (2589,6 - 5699,7)	10,2			
	Diyot lazer	3957,2 (2082,7 - 4873,2)	10,2			
Defekt Derinliği (µm)	Bisturi	1407,5 (1102,8 - 1750,1)	7,2	3,3	0,194	
	Elektrocerrahi	1963,0 (1113,3 - 4109,4)	12,0			
	Diyot lazer	1367,5 (1004,4 - 1760,7)	7,5			

* p<0.05 ; ** p<0.017

Antikoagüle grupta ise defekt alanı, epitelin bulunmadığı alanın uzunluğu ve defekt derinliği verileri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemektedir (p<0,017) (Çizelge 3.9).

Çizelge 3.10. Kontrol grubunda 14. gün alınan örneklerde yara oluşturma yöntemine göre eksuda ve fibrin dağılımı ve karşılaştırılması

14. Gün			Eksuda ve Fibrin			
			Yok	Var	Toplam	
Kontrol Grubu	Bisturi	n	6	0	6	
		%	100,0	0,0	100	
	Elektrocerrahi	n	4	3	7	
		%	57,1	42,9	100	
	Toplam	n	10	3	13	
		%	76,9	23,1	100	
	Fisher's Exact ; p=0,004<0,05*					
	Bisturi	n	6	0	6	
		%	100,0	0,0	100	
	Diyot lazer	n	1	6	7	
		%	14,3	85,7	100	
	Toplam	n	7	6	13	
		%	53,8	46,2	100	
	Fisher's Exact ; p=0,005<0,05*					
	Elektrocerrahi	n	4	3	7	
		%	57,1	42,9	100	
	Diyot lazer	n	1	6	7	
		%	14,3	85,7	100	
	Toplam	n	5	9	14	
		%	35,7	64,3	100	
Fisher's Exact ; p=0,265>0,05						

14. günde alınan örneklerden kontrol grubunda bisturi ile oluşturulan yaralar ve elektrocerrahi ile oluşturulan yaralar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmektedir. K14E grubunda, K14B grubuna göre eksuda ve fibrin oluşumu daha fazla gözlemlenmiştir ($p < 0,05$).

K14B ve K14L grupları arasında ise diyot lazer grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek oranda eksuda ve fibrin oluşumu görülmüştür ($p < 0,05$). K14E ve K14L grupları arasında ise anlamlı bir fark görülmemiştir (Çizelge 3.10).

Çizelge 3.11. Diabetik grupta 14. gün alınan örneklerde yara oluşturma yöntemine göre eksuda ve fibrin dağılımı ve karşılaştırılması

14. Gün			Eksuda ve Fibrin			
			Yok	Var	Toplam	
Diabetik Grup	Bisturi	n	12	1	13	
		%	92,3	7,7	100	
	Elektrocerrahi	n	11	1	12	
		%	91,7	8,3	100	
	Toplam	n	23	2	25	
		%	92,0	8,0	100	
	Fisher's Exact ; p=1>0,05					
	Bisturi	n	12	1	13	
		%	92,3	7,7	100	
	Diyot lazer	n	1	11	12	
		%	8,3	91,7	100	
	Toplam	n	13	12	25	
		%	52,0	48,0	100	
	Fisher's Exact ; p=0,000<0,05*					
	Elektrocerrahi	n	11	1	12	
		%	91,7	8,3	100	
	Diyot lazer	n	1	11	12	
		%	8,3	91,7	100	
	Toplam	n	12	12	24	
		%	50,0	50,0	100	
Fisher's Exact ; p=0,000<0,05*						

Diabetik grupta 14. günde alınan örnekler arasında D14B ve D14E grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen, D14B ve D14L grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür. Diyet lazer ile yara oluşturulan grupta bisturi ile yara oluşturulan gruba göre daha yüksek oranda eksuda ve fibrin oluşumu görülmüştür ($p < 0,05$).

D14E ve D14L grupları arasında ise istatistiksel olarak eksuda ve fibrin oluşumu bakımından anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Diyet lazer ile oluşturulan yaralarda daha yüksek oranda eksuda ve fibrin oluşumu gözlemlenmiştir (Çizelge 3.11).

Çizelge 3.12. Antikoagüle grupta 14. gün alınan örneklerde yara oluşturma yöntemine göre eksuda ve fibrin dağılımı ve karşılaştırılması

14. Gün			Eksuda ve Fibrin			
			Yok	Var	Toplam	
Antikoagüle Grup	Bisturi	n	4	0	4	
		%	100,0	0,0	100	
	Elektrocerrahi	n	3	2	5	
		%	60,0	40,0	100	
	Toplam	n	7	2	9	
		%	77,8	22,2	100	
	Fisher's Exact ; p=0,44>0,05					
	Bisturi	n	4	0	4	
		%	100,0	0,0	100	
	Diyot lazer	n	1	4	5	
		%	20,0	80,0	100	
	Toplam	n	5	4	9	
		%	55,6	44,4	100	
	Fisher's Exact ; p=0,048<0,05*					
	Elektrocerrahi	n	3	2	5	
		%	60,0	40,0	100	
	Diyot lazer	n	1	4	5	
		%	20,0	80,0	100	
	Toplam	n	4	6	10	
		%	40,0	60,0	100	
Fisher's Exact ; p=0,523>0,05						

Antikoagüle edilen grupta ise sadece A14L ve A14B grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş olup, diyot lazer ile yara oluşturulan grupta daha yüksek oranda eksuda ve fibrin oluşumu görülmektedir ($p<0,05$) (Çizelge 3.12).

Çizelge 3.13. 14. günde alınan örneklerde granülasyon dokusu oluşumu ve inflamasyon derecesinin alt gruplara göre karşılaştırılması

14.Gün			Ortanca (Min – Maks)	Sıra Ort.	Kruskal- Wallis H	p	İkili Karşılaştırma
Kontrol Grubu	Granülasyon Dokusu	Bisturi	4 (4 - 5)	15,4	13,1	0,001*	1-3** 2-3**
		Elektrocerrahi	4 (2 - 4)	12,0			
		Diyot lazer	2 (2 - 3)	4,8			
	İnflamasyon Derecesi	Bisturi	1 (1 - 2)	7,8	2,5	0,281	
		Elektrocerrahi	2 (1 - 3)	10,6			
		Diyot lazer	2 (1 - 3)	12,6			
Diabetik Grup	Granülasyon Dokusu	Bisturi	4 (4 - 5)	27,9	22,8	0,000*	1-3** 2-3**
		Elektrocerrahi	4 (2 - 4)	19,7			
		Diyot lazer	2 (0 - 4)	8,7			
	İnflamasyon Derecesi	Bisturi	1 (0 - 1)	10,1	21,2	0,000*	1-2** 1-3**
		Elektrocerrahi	1 (1 - 3)	18,9			
		Diyot lazer	2,5 (1 - 3)	28,7			
Antikoagüle Grup	Granülasyon Dokusu	Bisturi	4 (3 - 4)	9,8	7,5	0,024*	1-3** 2-3**
		Elektrocerrahi	4 (3 - 5)	9,6			
		Diyot lazer	2 (2 - 3)	3,6			
	İnflamasyon Derecesi	Bisturi	1 (1 - 2)	4,4	7,5	0,023*	1-3** 2-3**
		Elektrocerrahi	2 (1 - 2)	6,3			
		Diyot lazer	3 (2 - 3)	11,2			

* p<0.05 ; ** p<0.017

Kontrol grubunda 14. günde alınan örneklerde granülasyon dokusu K14L grubunda K14B ve K14E gruplarına göre anlamlı derecede düşük görülmektedir (p< 0,017). Bu diyot lazer ile yara oluşturulan grupta 14. günde henüz iyileşmenin devam ettiği ve fibröz granülasyon dokusunun görüldüğü ve yara iyileşmesinin tam fibrözis aşamasına gelmediğini göstermektedir (Çizelge 3.13).

Diabetik grupta ise D14L grubunda D14B ve D14E gruplarına göre granülasyon dokusu kontrol grubunda olduğu gibi düşük olmakla beraber, inflamasyon derecesi ise D14B grubunda D14E ve D14L gruplarına göre istatistiksel anlamlı derecede düşük görülmektedir (p< 0,017).

Antikoagüle edilen grupta ise, D14L grubunda diğer iki gruba göre granülasyon dokusu düşük oranda fibrözis göstermektedir. İnflamasyon derecesi ise D14L

grubunda D14B ve D14E gruplarına göre daha yüksek olarak bulunmuştur ($p < 0,017$).

Çizelge 3.14. Kontrol grubunda 14. günde alınan örneklerdeki dağılımlar ve karşılaştırmalar

Kontrol Grubu		Ortanca (Min - Maks)	Sıra Ort.	Kruskall-Wallis H	p	İkili Karşılaştırma
Defekt Alanı (μm^2)	Bisturi	0 (0,0 - 740591,8)	7,0	5,2	0,075	
	Elektrocerrahi	673593,4 (0,0 - 2391917,8)	12,6			
	Diyot lazer	1414206 (0,0 - 2063408,9)	13,4			
Epitelin Bulunmadığı Alanın Uzunluğu (μm)	Bisturi	0 (0,0 - 195,5)	7,4	5,9	0,051	
	Elektrocerrahi	0 (0,0 - 4079,7)	10,9			
	Diyot lazer	2092,74 (0,0 - 3008,5)	14,7			
Yüzeyden Çöküklük (μm)	Bisturi	197,704 (70,7 - 485,2)	5,4	14,9	0,001*	1-2** 2-3**
	Elektrocerrahi	1512,654 (865,7 - 2333,4)	18,0			
	Diyot lazer	400,322 (176,9 - 633,7)	9,6			

* $p < 0,05$; ** $p < 0,017$

Kontrol grubunda 14. günde alınan örnekler arasında yara oluşturma yöntemleri göre yüzeyden çöküklük kriterleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Yüzeyden çöküklük, K14E grubunda diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksektir ($p < 0,017$). Bu da elektrocerrahi ile yara oluşturulan örneklerde daha fazla skar ile iyileşmenin söz konusu olduğunu göstermektedir (Çizelge 3.14).

Çizelge 3.15. Diabetik grupta 14. günde alınan örneklerdeki dağılımlar ve karşılaştırmalar

Diabetik Grup		Ortanca (Min - Maks)	Sıra Ort.	Kruskall- Wallis H	p	İkili Karşılaştırma
Defekt Alanı (μm^2)	Bisturi	0 (0,0 - 385516,0)	12,5	27,0	0,000*	1-3** 2-3**
	Elektrocerrahi	0 (0,0 - 2245935,6)	14,2			
	Diyot lazer	2144353 (316178,7 - 5730485,8)	30,8			
Epitelin Bulunmadığı Alanın Uzunluğu (μm)	Bisturi	0 (0,0 - 443,1)	12,9	26,0	0,000*	1-3** 2-3**
	Elektrocerrahi	0 (0,0 - 3056,7)	13,8			
	Diyot lazer	2713,607 (246,1 - 5795,6)	30,8			
Yüzeyden Çöküklük (μm)	Bisturi	193,648 (0,0 - 910,5)	12,8	12,0	0,002*	1-3** 2-3**
	Elektrocerrahi	238,732 (108,6 - 1103,3)	17,3			
	Diyot lazer	610,896 (135,6 - 1033,9)	27,5			

* p<0.05 ; ** p<0.017

Diabetik hale getirilen grupta ise defekt alanı, epitelin bulunmadığı alanın uzunluğu ve yüzeyden çöküklük miktarı, D14L grubunda diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek görülmektedir (p<0,017). Bu da lazer ile kesi oluşturulan grupta daha geç iyileşmenin olduğu ve yara defektinin 14. günde henüz iyileşmesinin tamamlanmadığını göstermektedir (Çizelge 3.15).

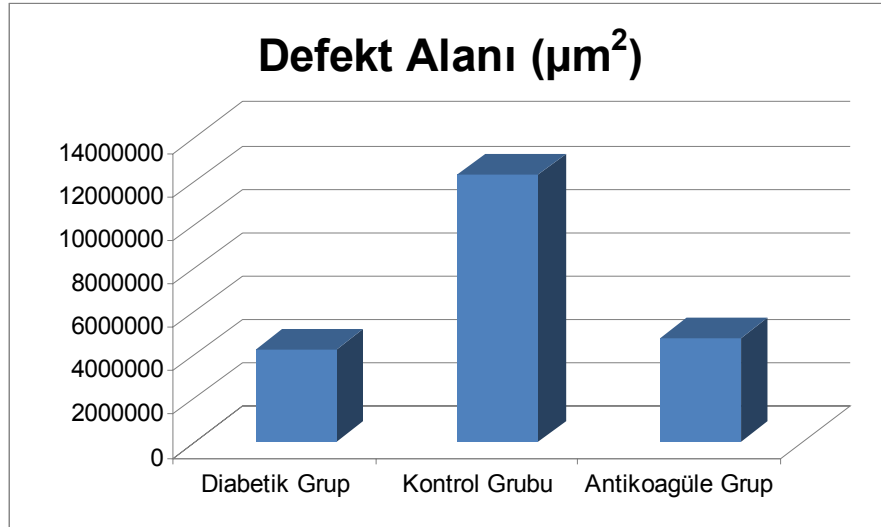
Antikoagüle edilen grupta, A14L grubunda diğer iki gruba göre defekt alanı ve epitelin bulunmadığı uzunluk miktarları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek görülmektedir (p<0,017). Yüzeyden çöküklük, A14B grubunda diğer iki gruba göre anlamlı derecede farklılık göstermiştir ve bu grupta hiç görülmemektedir. Bu da antikoagüle edilen grupta, elektrocerrahi ve diyot lazer ile yapılan kesilerde, bisturi yöntemine göre daha fazla skar dokusu oluşumu ile yaranın iyileştiğini göstermektedir (Çizelge 3.16).

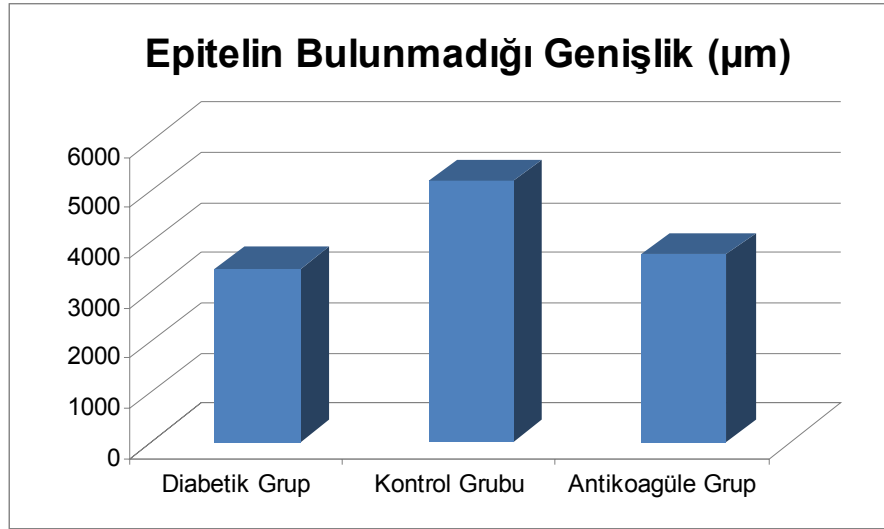
Çizelge 3.16. Antikoagüle grupta 14. günde alınan örneklerdeki dağılımlar ve karşılaştırmalar

Antikoagüle Grup		Ortanca (Min - Maks)	Sıra Ort.	Kruskall-Wallis H	p	İkili Karşılaştırma
Defekt Alanı (μm^2)	Bisturi	0 (0,0 - 2391917,8)	7,1	6,3	0,043*	1-3** 2-3**
	Elektrocerrahi	0 (0,0 - 933643,9)	5,1			
	Diyot lazer	2214137 (1787127,7 - 6114284,8)	11,8			
Epitelin Bulunmadığı Alanın Uzunluğu (μm)	Bisturi	0 (0,0 - 0,0)	5,0	12,1	0,002*	1-3** 2-3**
	Elektrocerrahi	0 (0,0 - 205,5)	6,0			
	Diyot lazer	1852,136 (1107,4 - 43051,8)	13,0			
Yüzeyden Çöküklük (μm)	Bisturi	0 (0,0 - 0,0)	3,0	10,6	0,005*	1-2** 1-3**
	Elektrocerrahi	285,376 (175,3 - 744,5)	9,2			
	Diyot lazer	525,59 (316,9 - 1558,5)	11,8			

* p<0.05 ; ** p<0.017

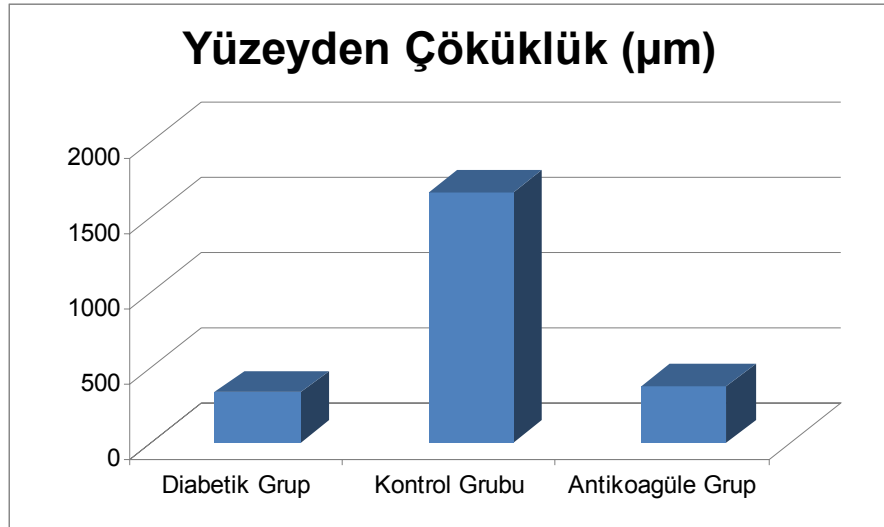
Kontrol, diabetik ve antikoagüle grupları arasında diyot lazer ile oluşturulan yaralardan 5. günde alınan örneklerdeki verilerin karşılaştırması da Kruskal Wallis H testi ile değerlendirilmiştir.

**Şekil 3.15.** 5. günde örnek alınan ve diyot lazer ile oluşturulan yara gruplarının karşılaştırılması (D5L-K5L-A5L)



Şekil 3.16. 5. günde örnek alınan ve diyet lazer ile oluşturulan yara gruplarının karşılaştırılması (D5L-K5L-A5L)

Diyot lazer ile yara oluşturulan ve 5.günde örnek alınan gruplar arasında diabetik grupta defekt alanı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Şekil 3.15). Epitelin bulunmadığı alanın uzunluğu ise, kontrol grubunda diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$) (Şekil 3.16).



Şekil 3.17. 14. günde örnek alınan ve elektrocerrahi ile yara oluşturulan yara gruplarının karşılaştırılması (D14E-K14E-A14E)

Diabetik grupta defekt alanının lazer ile kesi yapıldığında daha düşük olması, diyot lazer ile kesi yapılmasının diğer yöntemlere göre iyileşmeyi hızlandırdığını göstermektedir. Yine antikoagüle ve diabetik gruplarda epitelin bulunmadığı alanın uzunluğunun kontrol grubuna göre daha düşük olması da bu gruplarda diyot lazerin sağlıklı olan kontrol gruplarına göre iyileşmede daha etkili olduğunu göstermektedir.

14. günde örnek alınan ve elektrocerrahi ile yara oluşturulan gruplar arasında ise kontrol grubunda yüzeysel çöküklük anlamlı derecede yüksek görülmüştür ($p < 0,05$). Bu durumda elektrocerrahi yöntemi, diabetik ve antikoagüle edilen gruplarda 14. gündeki iyileşmeyi değerlendirdiğimizde iyileşmede daha az skar oluşumunu sağlamaktadır (Şekil 3.17).

14. günde örnek alınan ve diyot lazer ile yara oluşturulan gruplar arasında ise anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Çizelge 3.17. Kontrol ve antikoagüle gruplarında bisturi ile oluşturulan yaralardaki kanama miktarlarının karşılaştırılması

Bisturi	Ortanca (Min – Maks)	Sıra Ort.	Mann-Whitney U	p
Kontrol Grubu	0,004 (0,0002 - 0,0366)	9,9	34	0,003
Antikoagüle Grup	0,043 (0,0009 - 0,2838)	19,1		

Her iki grupta da alt gruplardan sadece bisturi ile yara oluşturulanlarda kanama görülmüştür. Diğer alt gruplarda yara oluşturma sırasında herhangi bir kanama gözlenmemiştir. Bisturi grupları karşılaştırıldığında ise kontrol grubundaki kanama miktarı antikoagüle grubuna göre anlamlı derecede düşük görülmektedir ($p < 0,05$) (Çizelge 3.17). Bu da antikoagüle grubunda antikoagülen ilaç ile istenilen etkinin elde edildiğinin bir göstergesi olmakla beraber diğer gruplarda kanama olmaması, elektrocerrahi ve diyot lazer ile yara oluşturma yöntemlerinin kanama problemi olan hastalarda bisturi cerrahisine göre kanama kontrolü açısından avantajlı olduğunu göstermektedir.

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada amaç, streptozotosin ile deneysel diabetes mellitus modeli oluşturulmuş ve antikoagülan ilaç tedavisi uygulanmış ratlarda, diyet lazer, elektrocerrahi ve bistüri cerrahisinin yara iyileşmesi süreci ve kanama kontrolü üzerine olarak etkinliklerini kontrol grubu ile karşılaştırarak araştırmak ve bu üç yöntemin etkileri arasındaki farklılıkları ortaya koymaktır.

Diabetes mellitus, pankreasın insülin sekresyonunda bir eksikliğin veya dokunun insüline duyarlılığında bir bozulmanın görüldüğü metabolik bir hastalıktır. Diabete bağlı olarak gelişen metabolik bozuklukların fizyopatolojisi göz önüne alındığında nefropati, retinopati gibi komplikasyonlar diabette görülen yara iyileşmesi bozukluğu ile paralel özellik göstermektedir. Diabette metabolik durum ne kadar iyi ise, yara iyileşmesi problemleri de o kadar geç olmakta ve gelişen problemler daha kolay tedavi edilebilmektedir. Kan glukoz düzeyinin kontrol altında tutulmasına yönelik tedaviler yara iyileşmesinde görülen bozuklukların da düzelmesini sağlamaktadır (Medina, 2005).

Yara iyileşmesi çok sayıda hücre tipinin yer aldığı ve ayrıca bu hücrelerin sitokinlerinin, mediyatörlerinin dahil olduğu ve ekstrasellüler matriks ile ilişkili bir süreçtir (Lyons, 1987). Bu süreç dokunun hasarlanması sonucu pıhtı oluşumu, inflamasyon, granülasyon dokusunun oluştuğu proliferasyon evresi ve rejenerasyon evrelerini içerir (Myers, 2004). İlk 3–4 gün içinde inflamasyon evresi başlar ve yara bölgesindeki kanamanın durdurulması amacıyla koagülasyon sistemi aktive olur. İlk olarak nötrofiller, geç inflamasyon evresinde ise makrofajlar bu evrede rol oynarlar. Sonraki 10 –14. günlerde ise proliferasyon evresi başlar ve yeni damarların oluşumu, kollajen liflerin sentezi, fibroblast, epitel ve endotel hücrelerinin çoğalması görülür. Üçüncü evre olan rejenerasyon ise uzun bir dönem boyunca gerçekleşir ve bu süre içerisinde immatür kollajen liflerinin yerini daha stabil tipte kollajenler alır (Myers,2004; Chinpairoj,2001).

Diabette yara iyileşmesi sürecinin tüm evreleri etkilenmektedir. Diabet hastalığı olan organizmada ise yara iyileşmesinin ilk aşaması olan inflamasyon evresinin geciktiği birçok çalışmada gösterilmiştir (Medina,2005; Girach,2006). Erken iyileşme dönemindeki azalmış kemotaksis, fagositoz, bakteri inhibisyonu ve antioksidan seviyelerindeki azalma, diabet hastalığındaki iyileşme sürecindeki bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (Witte, 2002).

Komesu ve arkadaşları (2004), ratlarda sırt bölgesindeki yaralarda akut diabetin yara iyileşmesi üzerine olan etkilerini inceledikleri çalışmada, yara oluşturulmasını takiben 1. , 3. ve 7. günlerde alınan örneklerde inflamasyon derecesini değerlendirmişlerdir. Diabetik grupta, yara iyileşmesinin ilk aşaması olan inflamasyon evresinin daha geç başladığını ve daha uzun sürdüğünü rapor etmişlerdir. Diabetin kronik ilerleyen bir hastalık olmasına rağmen, akut diabetin yara iyileşmesinde klinik değişikliklere neden olabileceğini ve savunma hücrelerindeki yetersizliğin sebebi olabileceğini belirtmişlerdir.

Bu çalışmada ise, rat denek hayvanlarının sırt bölgesinde diyet lazer, elektrocerrahi ve bisturi ile oluşturulan yaralarda diabetin yara iyileşmesini nasıl etkilediğini incelemek amacıyla her grupta yara oluşturulmasından sonraki 5. günde ve 14. günde örnekler alınarak histolojik ve histomorfometrik incelemeler yapılmıştır.

Fare ya da rat sırt bölgesi diabetik mellitus hastalığında yara modeli birçok çalışmada kullanılmıştır (Kirchner,2003; Gottrup,2000). Breibart (2001) ise tavşanlarda iskemik kulak modelinde yara iyileşmesini incelemiştir. Ancak sıklıkla kabul gören deney hayvanı çalışma modeli kemirgen sırt yara modeli olmuştur. Galiano (2004), fare ve diğer kemirgen modellerinde yara iyileşmesinin insanlardan farklı olarak kontraksiyona dayandığını, insanlarda ise granülasyon dokusu ve epitelizasyonun daha baskın olduğunu belirtmiş ve farelerde yeni bir yara modeli tanımlamıştır. Bu yara modelinde ince bir silikon tabaka ortası yuvarlak bir biçimde kesilip hazırlanarak yara çevresine yerleştirilerek dikiş materyali ve doku yapıştırıcısı ile yara kenarlarına tespit edilmektedir. Bu model, farelerdeki yara iyileşmesinin temeli olan kontraksiyon engellenerek, epitelizasyon ve granülasyon dokusunun

incelenmesine olanak vermektedir. Doğan ve arkadaşları (2003) ise lokal anestezi maddelerin yara iyileşmesi üzerine olan etkilerinin kopma dayanım testi ile incelenmesi için yine rat deri modelini kullanmışlardır. Günhan ve arkadaşları (2004) ise nitrojenin cilt üzerine olan etkilerini incelemek amacıyla yine deney hayvanı olarak rat modelini seçmişlerdir.

Bu çalışmada deney hayvanı olarak ratların seçilmesinin sebebi, literatürde sıklıkla karşılaşılmamasının yanı sıra kolay temin edilebilmesi, maliyetinin az olması, tek başına müdahalelerin daha kolay yapılabilmesi ve bakım kolaylığı sağlamasıdır. Literatürde yara iyileşmesi çalışmalarında kemirgenler arasında en çok ratların tercih edildiği görülmektedir (Honmura,1992; Yu,1997; Allendorf, 1997).

Ratların cilt dokularındaki yara iyileşmesi; yaş, vücut ağırlığı, menstrual siklus, oda sıcaklığı, beslenme, aktivite ve kılların büyüme siklusu ile etkilenebilmektedir (Levenson, 1965). Bu çalışmada kullanılan ratların cinsiyetlerinin erkek seçilme nedeni, dişi ratların menstrual sikluslarına bağlı hormonal değişikliklerin yara iyileşmesini etkileyecek olmasıdır (Hall, 2006; Drucker,1998). Dişi ratlarda östrojen seviyesindeki azalma, yara iyileşmesinde gecikmeye sebep olabileceğinden, hormonal değişikliklerin standardizasyonun bozulmasına sebep olmaması için erkek ratlar tercih edilmiştir.

Diabetik hayvan modelleri, diabetin etyopatogenezi ve uzun dönem komplikasyonlarının incelenmesinde birçok çalışmada kullanılmaktadır. Kimyasal olarak indüklenen ve spontan geliştirilen diabetik hayvan modelleri en sık tercih edilenlerdir. Streptozotosin ve alloxan, deneysel diabeti oluşturmak için kullanılan kimyasal maddelerdir (Covington,1993). Bu çalışmada streptozotosinin intravenöz olarak enjeksiyonu ile deneysel diabetik hayvan modeli oluşturulmuştur.

Hayvan modellerinde gözlenen diabetik durum klinik diabete çok benzemekle birlikte, deneysel modeller hem kendi aralarında farklı özellikler taşımakta, hem de bu modellerden hiçbiri insanda gözlenen diabetes mellitusu birebir tam olarak yansıtmamaktadır. Hayvan modellerinin birbirlerine olan üstünlükleri de tam olarak

belirgin olmamakla birlikte, kolay ulaşılabilmesi, bakım kolaylığı, test edilecek hipotezin özelliği modelin seçiminde önem kazanmaktadır. İnsanlar üzerindeki araştırmaların etik nedenlerden dolayı kısıtlı olması, diabetes mellitus ile ilgili araştırmalarda kullanmak amacıyla çok çeşitli deneysel modellerin geliştirilmesini sağlamıştır. Yine de diabet araştırmalarında kullanılan hayvan modellerinin diabetin birçok özelliğini taşıdığı kabul edilmektedir (Gottrup, 2000).

Bu çalışmada yara iyileşmesi modeli olarak insizyon yarası seşilmiştir. Bunun nedeni, oral ve maksillofasiyal bölgedeki cerrahi işlemler sonrasında geride bırakılan yara şeklinin insizyon yaralanması olmasıdır. Literatürde yara iyileşmesi ve hayvan modelini kapsayan çalışmalarda insizyon modeli tercih edildiği gibi, dokudan yuvarlak parça alınmasını sağlayan özel biyopsi aleti ile de yara oluşturulan çalışmalar bulunmaktadır (Stadler, 2001; Doğan,2003; Yu,1997; Medrado, 2003).

Taylor ve arkadaşları (1997), diyot lazer ve Nd: YAG lazerin yara iyileşmesi üzerine etkilerini karşılaştırmak amacıyla hayvan modeli olarak ratları kullanmış olup, yara bölgesi olarak ratların sırtlarında oluşturulan 3 adet 2 cm uzunluğundaki tam kalınlık insizyon yaralarını tercih etmişlerdir. Komesu ve arkadaşları (2004), rat sırt derisinin, insan derisi ile birçok yönden benzer olduğunu belirtmiştir. İkiisi de epitel ve bağ dokusundan oluşmuş olup, dokular aynı genel karaktere sahiptir. Ratlarda, epitel uzantıları genellikle kıl folikülleri ve sebace bezlerdir. Ter bezleri ratlarda görülmemektedir. Rat sırt bölgesindeki epidermis bazal, spinöz, granüler ve keratinize olmak üzere 4 tabakadan oluşmaktadır. Bu çalışmada da, yara iyileşmesini karşılaştırabilmek amacıyla, ratların sırt bölgesinde diyot lazer, elektrocerrahi ve bisturi ile olacak şekilde 3 farklı insizyon yarası oluşturulmuştur.

D'Arcangelo ve arkadaşları (2007) , rat oral dokularında diyot lazer ve bisturi ile oluşturulan yaralardaki yara iyileşmesini karşılaştırdıkları çalışmalarında cerrahi sonrası histolojik değerlendirmeleri 7. ve 14. günlerde yapmışlardır. Camacho-Alonso ve arkadaşları (2005) ise, bisturi ile yapılan insizyonlardaki yara iyileşmesini, kriyocerrahi sonrası gelişen yara iyileşmesi ile karşılaştırmak için yaptıkları çalışmalarında 7., 14. ve 28. günlerde örnek almışlardır. Bu alışmamızda ise yara

iyileşmesinin izlenebilmesi amacıyla diyot lazer, bisturi ve elektrocerrahi ile oluşturulan yaralardan erken iyileşme safhasını değerlendirebilmek için 5. ve geç iyileşme safhasını değerlendirebilmek için ise 14. günlerde örnek alınmıştır.

Oral ve maksillofasiyal cerrahide opere edilen hasta grubunda oral antikoagülan ilaç terapisi gören hasta sayısı oldukça fazladır. Bu hastalar, intraoperatif ve postoperatif kanama takibi oluşabilecek komplikasyonlar açısından önem kazanmaktadır (Al-Belasy, 2003). Bu nedenle, çalışmaya kanama kontrolü değerlendirilmesi amacıyla antikoagüle edilmiş rat grubu da dahil edilmiştir. Warfarin, geniş terapötik etkileri olmasına rağmen oral antikoagülan olarak günümüzde en çok kullanılan ilaçlardandır. Bu ilacın etki mekanizmasında düşük dozlarda tromboz oluşturma riski ve çok yüksek dozlarda ise hemoraji etkisi arasında bir denge bulunmaktadır. Bu çalışmada ratlarda antikoagülasyon modeli oluşturabilmek amacıyla 0,5 mg/kg oranında tek doz warfarin ve sonrasında 7 gün boyunca günde bir defa olacak şekilde 0,1 mg/kg warfarin oral gavaj yolu ile verilmiştir. Ratlarda farmakodinamik model ile warfarin maddesinin doz ayarlaması ile ilgili yapılan çalışmada, 0,5 mg/kg oranında tek dozdan sonra idame dozunun ayarlanabilmesi için her gün 0,1 mg/kg warfarin uygulanmıştır. 10 günlük doz uygulaması sonrası, 6., 8. ve 10. günlerde ölçülen INR değerleri ortalamasının, hedef INR değerlerine ulaştığı görülmüştür (Cao, 2007). Warfarin maddesinin, ratlarda yarattığı toksik özelliğinden de yararlanıldığından doz ayarlaması morbidite ve mortalite riski açısından önem kazanmaktadır (Kataranovski, 2003).

Oral ve maksillofasiyal cerrahide yumuşak ve sert dokuların tedavisinde 4 farklı yöntem kullanılmaktadır. Bunlar bisturi, elektrocerrahi, lazer ve kriyoterapidir. Tüm yöntemler kullanışlı olmakla beraber belirli avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır ve cerrahın uygun endikasyonu seçmesi önem kazanmıştır (Strauss, 2000). Endikasyona karar verirken; hemostaz, iyileşme zamanı, enstrümanların maddi miktarı, kesme genişliği ve anestezi gereksinimi gibi kriterler değerlendirilmelidir. Bu çalışmada, sıklıkla kullanılmaları nedeniyle elektrocerrahi ve bisturi ve daha yeni teknoloji olarak sayılabilen diyot lazerlerin diyabetik, antikoagüle ve kontrol

gruplarındaki ratlarda yara iyileşmesi ve kanama kontrolü açısından farklı etkileri karşılaştırılmıştır.

Bisturi ile yapılan yumuşak doku uygulamalarında yoğun kanama ve operasyon alanının kanla dolması nedeniyle görüş alanının azalması gibi dezavantajlar söz konusudur (Christensen, 2008). Bu çalışmada oral ve maksillofasiyal cerrahide rutin olarak kullanılıyor olması, kullanımının basit olması, maliyetinin düşük olması, hızlı bir iyileşme tablosu görülmesi gibi özelliklerinden dolayı diğer tekniklerle karşılaştırılması amacıyla bistüri kullanımı tercih edilmiştir.

Elektrocerrahi ise, oral ve maksillofasiyal cerrahide uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Cihaz, bisturi gibi sadece keskin bir kenar ile değil her yönde kesi yapabilmektedir. Cerrahi sırasında daha az kanamaya sebep olması ve kesi yerine basınç uygulaması gerektirmemesi gibi avantajları bulunmaktadır (Christensen, 2008). Elektrocerrahi bisturi ile insizyonla karşılaştırıldığında kısa sürede insizyon ve aynı zamanda koterizasyon yapması bakımından avantajlı olmasına rağmen oluşan termal hasar nedeniyle skar problemlerine sebep olabilmektedir. Bu çalışmada, hızlı hemostaz etkisi ve sık uygulanmasından dolayı elektrocerrahi kullanılmış ve yara iyileşmesi ve kanama kontrolü üzerine olan etkileri diyot lazer ve bisturi ile karşılaştırılmıştır.

Lazerler, oral ve maksillofasiyal cerrahinin gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Temel olarak oral ve maksillofasiyal cerrahide lazer uygulamaları, insizyonel ve eksizyonel işlemler, doku kaldırma, buharlaştırma ve kanama kontrolünü kapsamaktadır (Bradley, 1997). Lazerler, birçok cilt ve mukoza cerrahisinde uygulanmaktadır. Ancak hiçbir lazer tüm yumuşak doku uygulamalarında tek başına endike değildir, belirli lazerler belirli durumlarda kullanılabilir (Fisher ve Frame, 1984). Bu nedenle her durum için tedavinin hangi lazerle yapılabileceği, lazerin hangi güç parametrelerinde ne kadar süre uygulanması gerektiği ve hedef dokuda en iyi etkinin çevre dokularda kollateral hasar oluşturmadan nasıl sağlanabileceğinin bilinmesi açısından kullanım tekniklerinin ele alınması gerekmektedir. Bu çalışmada diyot lazer cihazı dalga boyu 810 nanometre olup, lazer

devamlı ışın verecek ve foküse olacak şekilde 2,5 Watt gücünde uygulanmıştır. Bu parametreler kullanılarak oluşturulan insizyon yaraları, elektrocerrahi ve bisturi grubundakiler ile hem yara iyileşmesi hem de kanama kontrolü açısından değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada, yara iyileşmesini değerlendirmek amacıyla diabetik deneklerde uygulanan kütanöz yara iyileşmesi çalışmaları temel alınarak histolojik değerlendirme kriterleri belirlenmiştir. Özbek ve arkadaşları (2005), radyoterapi uyguladıkları ratların yara iyileşmesini değerlendirdikleri çalışmalarında histolojik inceleme için örnekleri tanımlarken epitel proliferasyon seviyesi (parsiyel ya da komple), inflamasyon derecesi (hafif, orta, şiddetli), fibrözis durumu (var veya yok) ve granülasyon dokusu (var veya yok) şeklinde kriterler belirlemiş ve gecikmiş ya da tamamlanmış yara iyileşmesi olarak ele almışlardır.

Komesu ve arkadaşları (2004) ise, ratların sırtlarında oluşturulan yaralarda diabetin yara iyileşmesine olan etkilerini inceledikleri çalışmalarında, yara oluşturulması sonrasındaki 1., 3., ve 7. günlerde inflamasyon derecesi ve ödem alanındaki inflamatuvar hücre miktarını değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak, diabetik deneklerde inflamasyon ya da ilk iyileşme evresinin daha geç başladığını, kronik inflamasyon özelliklerinin daha uzun sürdüğünü ve bu evrede epitelizasyonda bir gecikme olmadığını rapor etmişlerdir.

Bu çalışmada ise, histolojik değerlendirme için eksuda ve fibrin oluşumu (var veya yok), inflamasyon derecesi (hafif, orta, yoğun) ve granülasyon dokusu oluşumu incelenmiştir. Histomorfometrik değerlendirme için ise, 5. günde alınan örneklerde defekt alanı, epitelin bulunmadığı alanın uzunluğu ve defekt derinliği ölçümü ile 14. günde alınan örneklerde ise, yüzeyden çöküklük, varsa defekt alanı ve epitelin bulunmadığı alan hesaplanmıştır.

Maiya ve arkadaşları (2005), diabetik ratların sırt bölgesinde bisturi ile oluşturulan yaralarda Helyum-Neon lazerin biyostimulasyon ile uygulanmasının yara iyileşmesi üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında özel bir histolojik skorlama

kullanmışlardır. Buna göre 1 ve 3 arası hiç ya da çok az görülen hücre birikimi; 4 ve 6 arası ince, olgunlaşmamış, çok az fibroblast içeren bir granülasyon dokusunu; 7 ve 9 arası ise kalın, çok fazla fibroblast ve kollajen içeren granülasyon dokusu ve epitelin minimal ya da orta derecede migrasyonunu; 10 ve 12 arası ise kalın, fibroblast ve kollajenden zengin vasküler granülasyon dokusunu ve epitelin kısmen ya da tamamen migrasyonunun sağlandığını göstermektedir. Bu histolojik değerlendirme sonucunda, yara kapanıncaya kadar haftada 5 gün olacak şekilde yaraya uygulanan helyum-neon lazer grubunda, kontrol grubuna göre fibroblast ve kapiller proliferasyonu, granülasyon dokusu oluşumu, vaskularizasyonda ve 4. günde epitelizasyonda artış ile tam iyileşmenin görüldüğünü rapor etmişlerdir.

Gal ve arkadaşları (2006), ratlarda iki adet birbirine paralel cilt insizyonu yapıp sütüre ettikten sonra yaraların birine düşük enerjili lazer tedavisi uygulamış, diğer yaraları ise kontrol grubu olarak değerlendirmişlerdir. Düşük enerjili lazer tedavisi için dalga boyu 670 nm olan diyot lazer kullanmışlardır. Histolojik incelemede; epidermin epitelizasyonu ve keratinizasyonu, fibrin oluşumu, inflamatuvar hücrelerin varlığı, fibroblastların migrasyon ve proliferasyonu, dermis anjiyogenezisi değerlendirilmiştir. Epitelizasyonda derecelendirme, 4 farklı alt grup altında yapılmıştır. Bu alt gruplar, kesi kenarlarının kalınlığı, epitel hücrelerinin migrasyonu, insizyon köprüsü ve tamamlanmış rejenerasyon olarak sınıflanmıştır. Çalışmalarında lazer ile stimülasyonun yara iyileşmesinde inflamatuvar evreyi kısalttığı sonucuna varmışlardır.

Diabetik farelerde yapılan yara iyileşmesi ile ilgili bir başka çalışmada ise, 630 nm argon lazer ile yara bölgesine düşük enerji seviyeli lazer tedavisi uygulandığında bu grupta kontrol grubuna göre, yara epitelizasyonunda, hücresel içerikte, granülasyon dokusu oluşumunda ve kollajen birikiminde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Lazer ile biyostimülasyonun, diabetes mellitusa bağlı bir komplikasyon olarak gelişebilecek kronik yaraların tedavisinde kullanılabilceği vurgulanmıştır (Yu, 1997).

Kawalec ve arkadaşları (2004), diabetik ve sağlıklı farelerin sırt bölgesinde oluşturdukları 6 mm lik yaralarda 980 nm diyot lazer ile biyostimulasyon uygulamış ve 7., 14. ve 21. günlerdeki yara iyileşmesini değerlendirmişlerdir. Sonuçta, diabetik farelerde oluşturulan yaralarda diyot lazer ile biyostimulasyonun yararlı olduğunu ancak sağlıklı bireylerde ise herhangi bir etkisinin bulunmadığı sonucuna varmışlardır.

Reddy ve arkadaşları (2001) ise He: Ne lazer ile diabetik ratlarda yara iyileşmesini karşılaştırdıkları çalışmalarında, lazer ile fotostimulasyonun diabetik ratlarda kollajen üretimini ve tüm bağ dokusu stabilitesini arttırarak yara iyileşmesini hızlandırdığı sonucuna varmışlardır. Bu çalışmada diyot lazerin biyostimulasyon ile yara iyileşmesini hızlandırma etkisinden çok, klinikte kullanılan diğer cerrahi yöntemler yerine yara iyileşmesi ve kanama kontrolü açısından bir alternatif olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Biyostimulasyon ile lazer uygulamasının yara iyileşmesini hızlandırıcı yöndeki etkisine rağmen, diyot lazerin bisturi ya da elektrocerrahi yerine alternatif oluşturacak şekilde yara oluşturulması esnasında kullanımının iyileşmeyi diğer gruplara göre geciktirdiği belirtilmektedir (Mendez, 2004; Liboon, 1997; Sinha, 2003). Bu çalışmada da tam iyileşme yönünden, bisturi, elektrocerrahi ve diyot lazer sağlıklı kontrol grubu, diabetik ve antikoagüle ratlarda karşılaştırılmış ve bisturi grubuna göre diyot lazerin iyileşmeyi geciktirdiği sonucuna varılmıştır.

Yara iyileşmesinde hücrelerin yara ortamına kemotaksisini fonksiyonel hücrel aktivasyon takip eder. Hücrel aktivasyon, lokal medyatörlerin hücrel, biyokimyasal ve fonksiyonel özellikleri fenotipik olarak değiştirmesi anlamına gelmektedir. Hücrel aktivasyon, yeni hücre yüzey antijen ekspresyonunu, sitotoksitede artışı, sitokinlerin üretiminde ve salınımında artışı stimule edebilir. Nötrofiller, makrofajlar ve lenfositler inflamasyon sırasında sayıca fazladır, ancak her hücre popülasyonunun yara iyileşmesine katkısı değişkenlik gösterir. Makrofajlar ve lenfositlerin çok önemli bir rolü varken, nötrofillerin rolü, fagositoz ve antimikrobiyal savunmadaki rolleri makrofajlar tarafından üstlenebildiğinden,

bakteri kontaminasyonunun bulunmaması halinde hayati değildir. Makrofajların aktivasyonunun, yara iyileşmesinin debridman, matriks sentezi ve anjiyogenez evreleri üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır. Makrofaj aktivasyonu sitokinlerin salınımına yol açar, onlar da anjiyogenez ve fibroplaziye aracılık ederler. Makrofajların aktivasyonu nitrik oksit salınımı ile sonuçlanır. Yara iyileşmesine katılan fibroblastlar, monositler ve lenfositler de aktive olup nitrik oksit üretebilirler. Aktive olan makrofajlar, sitokinler aracılığıyla lenfositler gibi başka hücreleri aktive edebilirler. Lenfositler de interferon ve interlökinler gibi lenfokinlerin salınımını gerçekleştirirler. Bu çalışmada da, tüm gruplarda lenfosit, makrofaj ve nötrofiller 5. günde yoğun bir şekilde görülmüş, 14. günde ise elektrocerrahi ve lazer gruplarında, kontrol grubunda hafif inflamasyon görülürken, diabetik olanlarda ise orta derecede inflamasyon görülmüştür. Bu da diabetin yara iyileşmesi mekanizmasını etkilediğini göstermektedir.

D'Arcangelo ve arkadaşları (2007), rat oral mukozasında diyot lazer ve bisturi uygulamalarını klinik, histolojik ve immünohistokimyasal olarak yara iyileşmesi açısından karşılaştırmışlardır. Çalışmada 12 adet Wistar erkek rat kullanılmış olup her ratın damak bölgesinde biri diyot lazer diğeri ise bisturi ile olacak şekilde birbirine paralel iki insizyon yapılmıştır. Diyot lazerin gücü iki farklı gruptaki ratlara kontrol grubu olan bisturi ile oluşturulan insizyon yaralarıyla karşılaştırmak amacıyla 4 ve 6 watt olarak ayarlanmıştır. Örneklerin alındığı 7. ve 14. günlere göre de ratlar gruplandırılıp toplam 4 farklı alt grup oluşturulmuştur. Diyot lazer ile oluşturulan yaralarda, cerrahi insizyonların kanama kontrolü sağlandığından dikiş gerektirmediği ve lazerin cerrahi safhasını kolaylaştırdığı vurgulanmıştır. Histolojik incelemede, bisturi ile oluşturulan yara gruplarında 7. günde alınan örneklerde, polimorfonükleer lökositler ve bazı dev hücrelerden zengin inflamatuvar infiltrat ve normal seyreden kan damarları gözlenmiştir. 4 watt güç ile oluşturulan lazer yaralarından 7. günde alınan örneklerde ise; makrofaj, dev hücreler ve plazma hücrelerinden zengin bir inflamasyon, hiperemi ve hücre sel düzensizlik gözlenmiştir. 6 watt güç ayarlaması yapılan diyot lazer ile oluşturulan yaralarda ise, dış hücre sel tabakada nekroz ve bağ dokusunun metaplazisi görülmüştür.

Bu çalışmada ise, kontrol, diabetik ve antikoagüle ratlarda 5. ve 14. günde örnek alım zamanlamasına göre ve oluşturulan 3 farklı yaranın karşılaştırılması amacıyla toplamda 18 adet alt grup oluşturulmuştur. Diyet lazer ile yara oluşturulurken lazerin gücü 2,5 watt olacak şekilde 600 mikrometre çaplı fiber optik uç ile devamlı ve foküse olarak ayarlanmıştır.

Bu çalışmada, 5. günde alınan bisturi grubundaki örneklerin bazılarında yara yüzeyinin inflamatuvar hücrelerin de bulunduğu fibrin ve eksuda ile kaplı olduğu, granülasyon dokusunda kontrol ve antikoagüle edilen deneklerde inflamasyon derecesi orta iken, diabetik grupta ise hafif-orta düzeyde olduğu saptanmıştır. Antikoagüle grupta ise kesi alanının periferindeki bağ dokusunda nekroz görülmüştür. Diyet lazer grubunda ise, 5. günde alınan örneklerde, geniş nekrotik bir doku ve bu alan içerisinde eksuda ve zeminde ise granülasyon dokusu izlenmiştir. Diabetik olan ratlarda, eksuda ve fibrin oluşumu diyet lazer ile oluşturulan yaralarda bisturi grubuna göre daha fazla olarak görülmüştür. İnflamasyon derecesi ise, bisturi ile oluşturulan yaralarda elektrocerrahi ve lazer gruplarına göre düşük bulunmuştur. Granülasyon dokusu oluşumu ise lazer grubunda diğer iki gruba göre tam olarak başlamamıştır. Tüm bu verilere göre, 5. günde diyet lazer ile oluşturulan yaralarda, inflamasyon bulgularının yüksek olduğu, nekrotik doku varlığı, granülasyon dokusu oluşumunun tam olarak izlenmediği ve iyileşmenin halen inflamasyon evresinde yoğun bir oranda devam ettiği belirlenmiştir.

D'Arcangelo ve arkadaşlarının (2007) yaptıkları çalışmada; 14. günde alınan örneklerde, bisturi ile oluşturulan yaralarda, çok nadir inflamatuvar hücre ile çok sayıda yoğun proliferatif aktivite gösteren fibroblastlar izlenmiştir. 4 watt güç ile oluşturulan diyet lazer yaralarından 14. günde alınan örneklerde ise, nötrofil ve polimorfonükleer lökositlerden zengin bir inflamatuvar infiltrat ve çok az miktarda vazodilatasyon görülmüştür. 6 watt güç ile oluşturulan diyet lazer yaralarında ise 14. günde alınan örneklerde, yoğun fibroblastik aktivite, inflamatuvar infiltrasyon ve vazodilatasyon izlenmiştir. Hücrel metaplazinin ise bu grupta 14. günde halen devam ettiği belirtilmiştir.

Bu çalışmada da, 14. günde alınan örneklerde bisturi ile oluşturulan yaralarda, tüm örneklerde epitelizasyon izlenmiş olup, skar dokusuna bağlı yüzeyde çöküklük olduğu ve defekt alanının fibröz bağ dokusu ile kaplı olduğu görülmüştür. Bağ dokusu inflamasyon göstermemekte, az miktarda damar ve bol miktarda kollajen liflerini içermektedir. 14. günde alınan diyot lazer ile oluşturulan örneklerde; yüzeyde epitelizasyon kısmen tamamlanmış olup, defekt bölgesinde fokal ülserasyon ve yüzeyden çöküklük görülmüştür. Defekt alanının yüzeyde inflamatuvar granülasyon dokusu ile halen dolu olduğu izlenmiştir. 14. günde alınan örneklerde, diyot lazer ile oluşturulan yaralarda eksuda ve fibrin birikiminin bisturi grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür. Kontrol ve diabetik deneklerde, lazer ile oluşturulan yaralarda 14. günde henüz iyileşme devam etmekte olup, fibröz granülasyon dokusu görülmekte ve yara iyileşmesi tam fibrözis evresine gelmemektedir. Diabetik olan deneklerde ise, bisturi grubunda diğer iki gruba göre inflamasyon derecesi düşük olarak bulunmuştur. Antikoagüle olan deneklerde ise, diyot lazer yaralarında granülasyon dokusu düşük oranda fibrözis göstermekte ve inflamasyon derecesi ise daha yüksek bulunmuştur. Bu verilere göre, diyot lazer ile oluşturulan yaralarda 14. günde alınan örneklerde, iyileşmenin tam fibrözis şeklinde henüz tamamlanmayıp halen devam ettiği, epitelizasyonun kısmen tamamlandığı ve bisturi grubuna göre daha geç iyileşmenin söz konusu olduğu sonucuna varılmıştır.

Sinha ve Gallagher (2003) yaptıkları çalışmalarında, domuz oral mukozası üzerinde bisturi, ultrasonik bisturi, CO₂ lazer ve monopolar ve bipolar elektrocerrahi ile dokular eksize etmiş, dokuya olan etkileri değerlendirmek için koagülasyon miktarını derecelendirmiş, yara bölgesinden 7., 14., 21. ve 28. günlerde alınan örneklerde ise, epitelizasyon ve inflamasyon derecelerini ölçerek yöntemleri yara iyileşmesi açısından karşılaştırmışlardır. Bisturi ile oluşturulan eksizyon sahasında, hiç doku koagülasyonu görülmezken, ultrasonik bisturi ile minimal koagülasyon oluşmuştur. En çok koagülasyon ise, CO₂ lazer ve elektrocerrahi gruplarında görülmüştür. 7. ve 14. günlerde tüm gruplarda akut inflamatuvar cevap, seyrek nötrofil infiltrasyonundan submukozal bant şeklindeki infiltrata kadar değişiklik göstermiştir. Bisturi ve ultrasonik bisturi gruplarında, 14. günün sonunda inflamasyonun tamamen çözüldüğü görülmüştür. 28. günde ise monopolar elektrocerrahi grubunda,

inflamasyon görülmezken; bipolar elektrocerrahi ve lazer yaralarında ise inflamasyonun devam ettiği, belirgin lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu ve doku nekrozu izlenmiştir. Epitelizasyon değerlendirilmesinde ise, en hızlı epitelizasyonun tamamlandığı grup, bisturi ve ultrasonik bisturi grubu olmuştur. 7. günün sonunda epitelizasyon sadece bisturi ve ultrasonik bisturi gruplarında tamamlanmış olup, lazer ve elektrocerrahi gruplarında ise devam etmekte olduğu görülmüştür. Ancak 28. günün sonunda tüm gruplarda epitelizasyonun tamamlandığı belirlenmiştir.

Elektrocerrahi uygulamaları sonrasında oluşan koagüle maddeler yara iyileşmesini geciktirebilmektedir. Yine diabet gibi metabolik hastalıkları olan bireylerde elektrocerrahi sonrası yara iyileşmesinde gecikme görülebilmektedir (Christensen, 2008). Bu çalışmada ise, elektrocerrahi ile oluşturulan yaralarda 5. günde alınan örneklerde geniş bir nekrotik defekt alanı, ülserasyon ve eksuda görülmektedir. Diabetik deneklerde, 5. günde alınan örneklerde elektrocerrahi ile oluşturulan yaralarda bisturi grubuna göre eksuda ve fibrin oluşumu daha yüksek oranda bulunmuştur. 14. günde alınan örneklerde ise, epitelizasyon tamamlanmış olup, defekt bölgesinde yüzeyden çöküklük görülmüştür. Kontrol grubunda, yine 14. günde alınan örneklerde elektrocerrahi ile oluşturulan yaralarda diğer iki gruba göre eksuda ve fibrin oluşumu daha fazla gözlenmiştir.

Liboon ve arkadaşları (1997), yara iyileşmesi üzerinde yaptıkları çalışmalarında, bisturi, CO₂ lazer, elektrokoter ve sabit-voltaj elektrokoterle domuz oral mukozasında insizyon gerçekleştirmişlerdir. Her yöntem ile ayrı ayrı hem dil hem de yanak mukozasında eşit büyüklükte yara oluşturmuşlardır. Cerrahi sonrası 0., 3., 7., 14., 28. ve 42. günlerde doku hasarı ve yara iyileşmesini değerlendirmek amacıyla doku örnekleri alınmıştır. Her cerrahi yöntem, hız, yanık etkisi, insizyon kolaylığı ve kanama miktarı açısından değerlendirilmiştir. Akut inflamasyon bulguları ise, epidermal dekstrüksiyonun uzunluğu, yara köşelerinin lateralindeki dermal kollajen denatürasyonuna bakılarak saptanmıştır. Yara iyileşmesi ise, postoperatif inflamasyon, reepitelizasyon derecesi ve granülasyon dokusuna bakılarak değerlendirilmiştir. Sonuçta, bisturinin çevre dokuda en az hasar oluşturan yöntem olduğunu, en hızlı kesme işleminin ise en az kanama ile elektrokoter ile

gerçekleştiğini belirtmişlerdir. CO₂ lazerde, elektrokotere göre daha az kanama görülmüş, çevre dokulara en az hasar verilmiş, fakat aynı kesme işlemini tamamlamak için lazer ile sayısız hamleye dolayısıyla daha fazla zamana ihtiyaç duyulmuştur. Operasyondan sonraki 7. günde elektrokoter ile oluşturdukları kesilerde inflamasyon oranı, diğer gruplara yakın olmakla beraber çok yüksek bulunmuş ve 14. günün sonunda ise inflamasyon gözlenmemiştir. Tam iyileşme ise tüm gruplarda 28. günü bulmuştur. Granülasyon dokusu oluşumu da 28 gün sürmüş ve bisturi ile yapılan kesilerde 3. günde epitelin yenilenme hızı yüksek bulunmuş ve bunu da elektrokoter grubu takip etmiştir. Epitelin yenilenmesinin 7. günde ise dört grupta da birbirine yakın olduğunu belirtmişlerdir. 42. günde bisturi ve lazer gruplarında, elektrocerrahi gruplarına göre daha az miktarda granülasyon dokusu olduğunu ve yerini yeni kollajen fibrillere bıraktığını vurgulamışlardır.

Bu çalışmada da, farklı insizyon yöntemleri ile oluşturulan yaralarda histolojik incelemenin yanı sıra histomorfometrik ölçümler de yapılmıştır. Histomorfometrik değerlendirme için, Liboon ve arkadaşlarının (1997) da çalışmalarına benzer biçimde 5. günde alınan örneklerde defekt alanı, epitelin bulunmadığı alanın uzunluğu ve defekt derinliği değerlendirilmiştir. 14. günde alınan örneklerde ise, tam iyileşme görülmeyenlerde defekt alanı ve epitelin bulunmadığı alanın uzunluğu ve epitelizasyonun sağlandığı örneklerde ise yüzeyden çöküklük miktarı ölçülmüştür.

Kontrol grubunda 5. günde alınan örneklerde defekt alanı ve epitelin bulunmadığı alanın uzunluğu bisturi grubunda, diyot lazer ve elektrocerrahi gruplarına göre düşük bulunmuştur. Diabetik grupta da kontrol grubunda olduğu gibi defekt alanı ve epitelin bulunmadığı alanın uzunluğu bisturi grubunda düşük ölçülmüştür. Tüm bu verilere göre, 5. günde bisturi ile oluşturulan yaralarda daha hızlı bir iyileşme görülmekte olup, elektrocerrahi ve diyot lazer gruplarında ise daha büyük yara defektleri ve daha uzun, epitelize olmayan insizyon hatları izlenmiştir.

14. günde alınan örneklerin histomorfometrik değerlendirmesinde ise, kontrol grubunda cerrahi yöntemlere göre, defekt alanı ve epitelin bulunmadığı alanın uzunluğu açısından bir farklılık olmamakla beraber, diabetik grupta ise bu veriler

diyot lazer grubunda diğerk iki gruba göre yüksek bulunmuştur. Bu da kontrol grubundaki sağlıklı ratlarda lazerin geç iyileşmede bisturi ile iyileşmeye göre bir fark oluşturmadığını, ancak diabetli deneklerde ise iyileşmenin tamamlanmamasına neden olduğunu göstermektedir. Bu sayede, diabet hastalığının yara iyileşmesinde gecikmeye sebep olması ve bu metabolik hastalığa bağlı iyileşmeyi geciktirici faktörlerin daha zor tolere edilebildiği sonucuna varılmaktadır.

Antikoagüle edilen ratlardaki 14. günde alınan örneklerin incelemesinde ise, lazer grubunda defekt alanı ve epitelin bulunmadığı alanın uzunluğu miktarları yüksek bulunmuştur. Bu da iyileşmenin bu grupta 14. günde henüz tamamlanmadığını göstermektedir. Yüzeyden çöküklük miktarı ise, kontrol grubunda elektrocerrahi ile oluşturulan yaralarda diyot lazer ve bisturi ile oluşturulanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu da elektrocerrahi ile oluşturulan yaralarda daha fazla skar ile iyileşmenin söz konusu olduğunu göstermektedir.

Pogrel ve arkadaşları (1990) ise, elektrocerrahi yöntemi ile kıyaslandığında CO₂ lazer ile oluşturulan yara kenarlarının ötesinde ortaya çıkabilecek termal doku hasarı ve nekrotik komşu doku yüzeyinin minimal düzeyde olduğunu belirtmişlerdir. Tipton ve arkadaşları (1975) ise elektrocerrahinin kesi öncesinde kan damarlarında tıkama sağlayarak hemostazı sağladığını buna rağmen yara iyileşmesinin geciktiğini ve doku dayanıklılığının bisturi yaralarına göre daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmada da, elektrocerrahi grubunda yara iyileşmesi diyot lazer grubundaki kadar geç olmamakla birlikte, bisturi grubuna göre yüzeyden çöküklük 14. gündeki örneklerde fazla bulunmuş olup, yaraların daha fazla skar dokusu meydana getirerek iyileştiği gözlenmiştir.

Pogrel ve arkadaşları (1990), CO₂ lazer, kriyocerrahi ve bisturi uygulamalarını yara iyileşmesi açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında, lazer sistemlerinin dezavantajlarını gösteren yara iyileşmesi bulgularını belirtmişlerdir. Bu dezavantajlar, lazer ışınının oluşturduğu insizyon sahası etrafında termal destruksiyon ve geçici ısı artışından protein denatürasyonu, buharlaşma, karbonizasyon ya da yanık hasarına kadar değişebilen termal hasardan

kaynaklanmaktadır. Lazerin dalga boyu, gücü, devamlı ya da atımlı ışın ayarı, atım süresi, atım frekansı ve ekspoz süresi lazerin dokulardaki termal etkisini etkileyen parametrelerdir. Bununla beraber, bisturi dokuda herhangi bir termal hasar oluşturmamakla beraber, kan ve lenf dokusunun ekstravazasyonuna sebep olmaktadır. Bu da şişlik ve krut oluşumu ile sonuçlanan daha belirgin bir inflamatuvar cevap oluşmasına imkan tanımaktadır.

D'Arcangelo ve arkadaşları (2007), lazerin güç parametresini değiştirerek farklı gruplar oluşturdukları çalışmalarında, bisturi ve 4 watt gücündeki diyot lazer grubunda 14. günde iyileşme açısından bir farklılık olmadığını vurgulamışlardır. Ancak 4 watt gücündeki diyot lazer ve 6 watt gücündeki diğer lazer gruplarının 7. günde alınan örneklerinde ve 6 watt gücündeki lazer grubunun 14. günde örneklerinde bisturi gruplarına göre iyileşmenin daha kötü bir tablo çizdiğini ortaya koymuşlardır. 6 watt güç ile lazer uygulandığında, fazla miktarda enerjinin emilmesi, nekroz ve doku karbonizasyonu ile karakterize termal hasara yol açabilmektedir.

Bu termal etkiler biyolojik dokuların ışınlarla maruz kalması sonucu olduğundan, klinik beklentiye ve farklı doku özelliklerine göre lazer parametreleri doğru bir şekilde ayarlanmalıdır. Ancak bu şekilde, lazer uygulanan dokuda bir hasar oluşturmadan maksimum klinik yarar sağlanabilir. Diyot lazerler, hemoglobin gibi pigmente dokular tarafından emildiğinden, doku derinliğine yayılma derecesi, cihazın dalga boyu ve doku tarafından emilim katsayısı ile ilişkilidir (Schaffer, 1997). Bu çalışmada, diyot lazer 2,5 watt gücünde, 600 mikrometre çaplı fiber optik uç ile devamlı ve foküse olarak ayarlanmıştır. Güç miktarı çok yüksek olmamasına rağmen, termal hasar ve yanık yarası şeklinde bir yara iyileşmesi tablosu görülmesi diyot lazerin dokuya olan uzaklığı ile ilişkilendirilebilir. Diyot lazerlerin oluşturduğu enerji, CO₂ lazerlerin oluşturduğu enerji gibi su tarafından kolaylıkla emilemez. Dolayısıyla, diyot lazer özellikle temas olmadan kullanıldığında daha derin bir termal hasar oluşturabilir. Lazer temas ederek kullanıldığında ise daha minimal bir termal hasar oluşturacaktır. Düşük dalga boylu diyot lazerler, hemoglobin tarafından daha iyi emildiğinden etkili bir insizyon yapma kapasitesine ve vasküler dokuların ablasyonuna olanak sağlamaktadır (Berger ve Eeg, 2006c).

Silverman ve arkadaşları (2007), köpeklerde lateral toraks bölgesinde yaptıkları cilt insizyonlarında elektrocerrahi, CO₂ lazer, panç ve bisturiyi yara iyileşmesi açısından karşılaştırmışlardır. Bisturi ve panç ile yapılan insizyonlarda herhangi bir krut oluşmamıştır. Elektrocerrahi ve lazer yaralarında ise krut meydana gelmiştir. Kesi ve koagülasyon ayarlarının karıştırılarak uygulandığı radyocerrahi yönteminde, elektrocerrahi ve lazere göre daha az termal hasar olduğu görülmüştür.

Carew ve arkadaşları (1998), ratların dil mukozasında bisturi, elektrocerrahi, CO₂ lazer ve KTP lazerlerinin yara iyileşmesi üzerine etkilerinin inceledikleri çalışmalarında, yara derinliğinin lazer gruplarında daha fazla olduğu, KTP lazer ile oluşturulan yaraların bisturi ile oluşturulan yaralara göre germe çekme dayanıklılığının en az olduğu sonucuna varmışlardır. Havayolu ve sindirim yolu bölgesinde oluşturulan lazer yaralarının, bisturi yaralarına göre daha derin yara derinliği oluşturduğunu ve germe dayanıklılığın daha az olduğunu vurgulamışlardır.

Camacho-Alonso ve arkadaşları (2007) ise, Carew ve arkadaşlarının sunduğu materyal ve metodu kullanarak, rat dil mukozasında yaptıkları yara iyileşmesi karşılaştırmasında, elektrocerrahi ve CO₂ lazer ile çok az bir kanamanın olduğunu ve dikiş atmaya gerek kalmadığını belirtmişlerdir. Yara iyileşmesi açısından, 14. günde ideal doku kalınlığı gösteren yara örneği sayısının en fazla CO₂ lazer ile oluşturulan grupta olduğunu rapor etmişlerdir.

Moritz ve arkadaşları (1997), diyot lazer ile biyostimülasyonun bakteriyel eliminasyonu sağladığını belirtirken, buna karşın Goharkhay ve arkadaşları (1999) gingivoplasti sırasında kullandıkları diyot lazer uygulamasının oral mukozanın iyileşmesini hızlandırmadığını belirtmişlerdir. Moreno ve arkadaşlarına (1984) göre, lazer yaralarındaki gecikmiş reepitelizasyon, nekrotik dokuların oluşturduğu inhibe edici maddeler, krut varlığının yarattığı fiziksel engel ya da komşu epitelyal hücrelerin ısıya maruz kalması ile açıklanabilir.

D'Arcangelo ve arkadaşları (2007), konvansiyonel cerrahi yöntemlerin çok az doku kaybı ile insizyona imkan tanıdığını, ancak lazer ile cerrahi uygulamaların ise iyi bir

iyileşme tablosu gösterdiğini ve özellikle steril bir insizyon sahası ve kanama kontrolüne imkan tanınması gibi klinik avantajları olduğunu belirtmişlerdir.

Yaralanmayı takiben stabil pıhtının meydana gelebilmesi için intrensek ve ekstrensek pıhtılaştırma faktörleri protrombini trombine, fibrinojeni de fibrine dönüştürür. Böylece kanama kontrolü sağlanmış olur. Bu çalışmada, bisturi, elektrocerrahi ve diyot lazer uygulamalarının hemostaz etkinliğini karşılaştırmak amacıyla yara oluşturulması sırasında kanama miktarları ölçülmüştür. Bisturi grupları kendi arasında karşılaştırıldığında kontrol grubundaki kanama miktarı, antikoagüle edilmiş deneklerinkine göre daha düşük ölçülmüştür. Bu da antikoagüle edilen gruptaki antikoagülan ilaç ile istenilen etkinin elde edildiğini göstermektedir. Kontrol grubu ve antikoagüle edilen deneklerde üç yöntem karşılaştırıldığında bisturi ile yara oluşturulması sırasında kanamanın olduğu, diğer elektrocerrahi ve diyot lazer uygulamalarında ise hiç kanama olmadığı görülmüştür. Bu da antikoagüle edilen deneklerde kanama kontrolünün sağlanması amacıyla elektrocerrahi ve diyot lazer uygulamasının bisturiye tercih edilebileceğini göstermektedir.

Bisturi, ciltte insizyon yapılması esnasında herhangi bir termal hasara yol açmadığından halen etkin ve geçerli bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Ancak bisturi ile insizyon oluşturulurken mevcut damarlar da kesilmekte ve bunların termal olarak koterizasyonu gerekmektedir. Bu koterizasyonu sağlamak amacıyla monopolar ya da bipolar uçlar ile elektrocerrahi yönteminden yararlanılması gerekmektedir ve elektrocerrahi de termal hasara yol açmaktadır. Ayrıca kanama kontrolü amacıyla sık sık ara verilmesi cerrahi işlem süresini uzatmakta; bu da ödem, ekimoz oluşumu gibi istenmeyen sonuçlara yol açabilmektedir. Elektrocerrahi ise, bisturi ile karşılaştırıldığında aynı anda hem insizyon hem de koterizasyon sağlaması gibi avantajları olmasına rağmen termal hasar oluşumuna sebep olmaktadır. Lazerler ise, kanama kontrolü ve cerrahi alanda mükemmel bir görüş sağladığından, özellikle kanama diatezi olan hastalarda özellikle tercih edilmelidir.

Schuller (1990), oral kavitede lazer kullanımı ile ilgili yaptığı bir çalışmada, lazerin cerrahi işlemlerde hassas doku dekstrüksiyonu ve kanama kontrolü gibi

avantajlarının bulunduğunu, iyi huylu lezyonların birçoğunda kullanılabileceğini, kötü huylu olanlarda ise sadece küçük boyutta ve verrüköz tipte olanlarda kullanılabileceği sonucuna varmıştır. Pecaro ve arkadaşları (1983), lazer ile oral yumuşak dokularda yapılan cerrahi işlemlerde, kolay kullanımı, mikroskopik düzeyde kanamaya sebep olması, operasyon sonrasında oluşturduğu şikayetlerin azlığı ve komplikasyon oluşturmaması gibi avantajlarından dolayı alternatif bir tedavi seçeneği olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Apfelberg ve arkadaşları (1985), CO₂ lazer ile yaptıkları klinik bir çalışmada dil, dudak ve yanağı kapsayan ve hipertrofik olduğu düşünülen kapiller ve kavernoöz hemanjiyom lezyonlarının tedavisinde çok iyi sonuçlar elde edildiğini rapor etmişlerdir.

Sinha ve Gallagher (2003) ise yaptıkları çalışmalarında domuz oral mukozası üzerinde bisturi, ultrasonik bisturi, CO₂ lazer ve monopolar ve bipolar elektrocerrahi yöntemlerini kanama kontrolü açısından karşılaştırmışlardır. Kanama miktarını birden beşe kadar derecelendirmiş ve bisturi dışındaki tüm gruplarda farklı seviyelerde de olsa hemostazın sağlandığını belirtmişlerdir. Hemostaz sağlanmasında, ultrasonik bisturi, bipolar ve monopolar elektrocerrahi uygulamalarının en etkili yöntemler olduğunu ve lazer uygulaması ile ise hemostaz sağlandığını ancak kanamayı durdurmak için çok hafif bir basınç uygulaması gerektiğini vurgulamışlardır. Bisturi grubunda ise hemostazın diğer gruplardaki gibi sağlanmadığını ve buna bağlı olarak dikiş atmak gerektiğini belirtmişlerdir.

Liboon ve arkadaşları (1997), bisturi, CO₂ lazer, elektrokoter ve sabit-voltaj elektrokoter uygulamalarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, kanama miktarını sıfırdan dörde kadar derecelendirmiş ve en az kanamanın elektrocerrahi ve lazer grubunda olduğu sonucuna varmışlardır. Bisturi ise yeterli hemostaz sağlamayan tek enstrüman olarak belirlenmiştir.

Taylor ve arkadaşları (1997), rat sırt bölgesinde kütanöz insizyon yarasının iyileşmesini karşılaştırmak amacıyla diyot lazer ve Nd: YAG lazeri kullanmış, kontrol grubu olarak da bisturi ile insizyonlar oluşturmuşlardır. Tam kalınlık insizyonların oluşturulmasında, 805 nanometre olan diyot lazer 10 watt gücünde ve

1064 nanometre olan Nd: YAG lazer de yine 10 watt gücünde ayarlanıp dokuya temas edecek şekilde kullanılmıştır. Kontrol grubu oluşturmak amacıyla ratların sırtlarında üçüncü bir insizyon yarası ise bisturi ile oluşturulmuştur. Yaralara 7.,14. ve 21. günlerde germe çekme testi uygulanmış ve histopatolojik inceleme yapılmıştır. Bisturi ile oluşturulan insizyonlarda germe çekme dayanıklılığı lazer ile oluşturulan insizyonlardan daha fazla bulunmuştur. Ancak iki lazer grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Histopatolojik incelemede ise 14. günde alınan örneklerde diyot ve Nd: YAG lazer ile oluşturulan insizyonlarda, inflamasyon derecesi ve kollajen üretimi benzerlik göstermektedir. Lazer ile oluşturulan insizyonlarda, bisturi grubuna göre daha fazla inflamasyon, kollajen üretimi ve fibroblast invazyonunda gecikme görülmüştür. 21. günde tüm insizyon yaraları, fibroblast miktarı ve kollajen üretimi açısından benzerlik gösterirken, lazer yaralarında bisturi yaralarına göre bir miktar daha fazla inflamasyon izlenmiştir. Bu çalışmada da, rat sırtlarında bisturi grubu ve diyot lazer ile oluşturulan yaralarda aynı farklılıklar gözlenmiş, diyot lazer yaralarının 14. günde daha geç iyileştiği saptanmıştır.

Diyot lazerler, yara iyileşmesinde bisturi ile karşılaştırıldığında dokuda yarattığı termal hasar ve karbonizasyona bağlı olarak yara iyileşmesinde gecikmeye sebep olsa da, oral ve maksillofasiyal cerrahide yumuşak doku uygulamalarında kullanılmaktadırlar. Romanos ve arkadaşları (1999) diyot lazerin oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanım alanlarını sundukları çalışmalarında, toplam 22 hastada farklı yumuşak doku girişimleri için diyot lazeri hem atımlı hem de devamlı olacak şekilde dokuya temaslı ve temas olmadan uygulamışlardır. Bu cerrahi girişimler, yumuşak doku tümörlerinin çıkarılması, frenektomiler, gingival hiperplazilerin eksizyonu, vestibuloplastiler, hemanjiyomların çıkarılması ve periimplant yumuşak doku cerrahisini kapsamakta olup, intraoperatif ve postoperatif klinik gözlemlerini bildirmişlerdir. Tüm vakalar, 3., 7., 14. ve 28. günlerde muayene edilmiş ve ağrı, şişlik, kanama, duyuşal bozukluklar ve yara iyileşmesi açısından değerlendirilmiştir. Postoperatif olarak herhangi bir kanama, kontrol altına alınamayan ağrı, skar dokusu oluşumu, fonksiyonel bozukluklar görülmemiş, sadece bir vakada 3. günde şişlik rapor edilmiştir. Devamlı ve foküse, dokuya temas edecek

şekilde, 8 watt güçten daha yüksek yapılan ayarlamaların, birkaç gün kadar yara iyileşmesinde gecikmeye sebep olan bazı yüzeysel dokularda nekroza yol açtığı saptanmıştır.

Genovese ve arkadaşlarının (2009) yayınladıkları bir vaka raporunda, üst dudakta bulunan hemanjiyom lezyonu 4 watt gücünde diyot lazer ile çıkarılmıştır. Diyot lazer kullanımı ile cerrahi sırasında kanama azaltılmış olup cerrahi süresi kısaltılmış ve böylece hızlı postoperatif hemostaz sağlanmıştır.

Lazerlerin yumuşak doku uygulamalarında kullanımı, işlemin kısa sürmesi, kanamanın elimine edilmesi, dikiş gerektirmemesi, postoperatif ödem ve ağrının az olması gibi tartışılmaz avantajları beraberinde getirmektedir. Ancak lazer cerrahisi sırasında göze ve çevre dokulara yönelik hasar, endotrakeal tüplerin ve anestezi gazlarının alev alması, malignite gösteren lezyonlarda yetersiz eksizyon şeklinde komplikasyonlar görülebilmektedir (Pick,1993).

Diyot lazerler, büyük vasküler lezyonlarda kolay kullanımı, hemostaz sağlama, potansiyel skar oluşumunun ve fonksiyon kaybının minimum düzeyde olması gibi özelliklerinden dolayı oral ve maksillofasial cerrahide yumuşak doku cerrahisinde uygulama alanı bulmuştur (Angiero, 2008). Diyot lazer ile diğer lazer sistemlerine göre insizyon sırasında daha hassas ve kesin sınırlar oluşturulabilmekte, bunun yanı sıra özellikle vasküler lezyonlarda mükemmel doku koagülasyonu etkisi elde edilmektedir. Yüksek koagülasyon kapasitesi sayesinde, dikiş atımına gerek kalmamakla birlikte, cerrahi süresi kısalmakta ve bu sayede hastalar enfeksiyon riskinden korunmaktadırlar. Aynı zamanda diyot lazer cihazının hafif ve küçük olması taşınabilirliğini kolaylaştırmaktadır.

Bu çalışmada, bütün sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, sağlıklı kontrol ve diabetik gruplarda yoğun kanamaya sebep olsa bile yüksek yara iyileşmesi tablosundan dolayı ilk tercih edilmesi gereken yöntemin bisturi tekniği olabileceği sonucuna varılmaktadır. Bisturi yöntemi ile daha hızlı bir iyileşme sağlanmakta, daha az doku hasarı ve inflamasyon ve daha erken epitel rejenerasyonu görülmekle

beraber, diğler yöntemlere göre cerrahi alanda görüş kısıtlılığına sebep olabilen daha fazla kanama meydana gelmektedir.

Elektrocerrahi yöntemi ise yeterli hemostaz sağlama özelliğine karşın, termal hasara bağlı yara iyileşmesinde gecikmeye ve skar oluşumuna sebep olmaktadır. Diyot lazerler ise, yeterli hemostaz sağlaması ve yumuşak doku uygulamalarında daha hassas ve kesin kenarları olan bir doku çıkarılabilmesine olanak tanınmasına rağmen, elektrocerrahi grubundakilere yakın bir termal doku hasarı göstermekte ve yara iyileşmesinde gecikmeye sebep olmaktadır. Bu nedenle, diabetik grupta eğer kanama problemi de eşlik ediyorsa, diyot lazer yerine daha az skar oluşturacak elektrocerrahi yöntemi seçilmelidir. Antikoagölan ilaç kullanımı gerektiren kanama diatezi olan hastalarda ise, en az kanamaya sebep olan lazerler tedavi seçeneğini oluşturmaktadırlar.

Diyot lazerin dokular ile etkileşiminin birçok parametreye dayanması, bu parametrelerin etkinliği ve dokularda oluşturacağı sonuçlar açısından, lazerin etkinliğinin değerlendirilmesi ile ilgili farklı güç, atım hızı ve dokuya olan uzaklık gibi parametrelerin karşılaştırıldığı ileri çalışmalar gerekmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Diyot lazerin yara iyileşmesi ve kanama kontrolü üzerine etkilerinin incelenmesini hedefleyen bu çalışmada, diabetik, antikoagüle ve kontrol grupları olmak üzere üç farklı grup ele alınmıştır. Diyet lazerin etkisini karşılaştırabilmek amacıyla ise yaralar ayrıca elektrocerrahi ve bisturi ile de oluşturulmuştur. Oluşturulan yaralardan elde edilen örneklerin histopatolojik ve histomorfometrik incelemeleri değerlendirilerek şu sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Streptozotosin uygulandıktan sonraki 7. günde alınan kan glukoz değerlerine göre ratlarda diabet tablosunun oluştuğu belirlenmiştir.
2. Üç farklı insizyon oluşturma yöntemi arasında en fazla kanamaya sebep olan yöntem bisturi olarak saptanmıştır.
3. Tüm gruplarda eksuda ve fibrin oranı, 5. günde alınan örneklerde 14. gün örneklerine göre yüksek bulunmuştur. 5. günde alınan örnekler tüm gruplarda, orta-yoğun inflamasyon gösterirken, 14. günde alınan örneklerde ise inflamasyon hafif seyretmektedir. 5. gün örneklerinde vaskülarize granülasyon dokusu görülürken, 14. gün örneklerinde ise antikoagüle grupta fibröz granülasyon dokusu, diabetik ve kontrol gruplarında ise fibröz granülasyon dokusu ve fibrözis görülmüştür.
4. Diabetik grupta, elektrocerrahi ile oluşturulan yaralarda, bisturi grubuna göre eksuda ve fibrin oluşumu daha yüksek bulunmuştur.
5. Diabetik grupta 5. günde alınan örneklerde bisturi grubunda, elektrocerrahi ve diyet lazer gruplarına göre inflamasyon derecesi daha düşük görülmektedir. Kontrol grubunda ise diyet lazer grubunda diğer gruplara göre granülasyon dokusu oluşumu görülmemiştir.
6. Histomorfometrik incelemelerde diabetik ve kontrol gruplarında bisturi ile oluşturulan yaralarda 5. günde alınan örneklerde defekt alanı ve epitelin

bulunmadığı alanın uzunluğu daha düşük bulunmuştur. Antikoagüle edilen grupta ise, defekt genişliği bisturi ile oluşturulan yaralarda diğer iki gruba göre daha düşük bulunmuştur.

7. Tüm gruplarda 14. günde alınan örneklerde elektrocerrahi ve diyot lazer ile oluşturulan yaralarda eksuda ve fibrin hala görülmüş olup, bisturi grubunda ise eksuda ve fibrin oluşumu gözlenmemiştir. Ayrıca diabetik grupta, lazer ile oluşturulan yaralarda elektrocerrahi ile oluşturulan yaralara göre daha fazla eksuda ve fibrin görülmüştür.
8. Diabetik ve antikoagüle gruplarda, diyot lazer uygulanan yaralardan 14. günde alınan örneklerde inflamasyon dereceleri orta-yoğun iken, diğer iki grupta ise hafif-orta olarak değerlendirilmiştir.
9. Tüm gruplarda 14. günde alınan örneklerde diyot lazer ile oluşturulan yaralarda diğer iki gruba göre granülasyon dokusu vaskülarizasyon göstermekle beraber, diğer iki grupta fibröz granülasyon dokusu ve fibrözis görülmüştür.
10. Kontrol grubunda 14. günde alınan örneklerde yüzeyden çöküklük, elektrocerrahi ile oluşturulan yaralarda daha fazla bulunmuştur. Diabetik grupta ise diyot lazer uygulananlarda diğer iki gruba göre defekt alanı, epitelin bulunmadığı alanın uzunluğu ve yüzeyden çöküklük miktarları daha yüksek olarak bulunmuştur. Antikoagüle grupta ise, defekt alanı ve epitelin bulunmadığı alanın uzunluğu, diyot lazer grubunda daha yüksek olup, yüzeyden çöküklük ise bisturi grubunda elektrocerrahi ve diyot lazere göre düşük bulunmuştur.
11. Elektrocerrahi ile oluşturulan yaralarda 14. günde alınan örneklerde yüzeyden çöküklük miktarları kontrol grubunda daha yüksek olup diabetik grupta daha düşük bulunmuştur. Diabetik deneklerde yüzeyden çöküklüğün daha az olması, yara iyileşmesinin geciktiği bu metabolik hastalığın varlığında daha az skar oluşumu için elektrocerrahi yönteminin diyot lazer yerine tercih edilebileceğini göstermektedir.

12. Yaraların oluşturulması sırasında sadece bisturi grubunda kanama görülmüş, elektrocerrahi ve diyot lazer ile oluşturulan yaralarda diabetik, antikoagüle ve kontrol gruplarında herhangi bir kanama görülmemiştir. Bisturi grubundaki örnekler kontrol ve antikoagüle olan denekler arasında karşılaştırıldığında antikoagüle grupta daha fazla kanama miktarının ölçülmesi, deneklere uygulanan antikoagülen madde ile istenilen etkinin sağlandığını göstermektedir.

Bu bulgular ışığında diyot lazer ile oluşturulan yaralarda 14. günde iyileşmenin halen tamamlanmadığı ve geç iyileşme olduğu saptanmıştır. Elektrocerrahi grubunda ise yara iyileşmesi diyot lazer grubundaki kadar geç olmamakla beraber, bisturi grubuna göre yaraların daha fazla skar dokusu meydana getirerek iyileştiği gözlenmiştir.

Diyot lazer ile oluşturulan yaralarda, her ne kadar iyileşme safhasında gecikme görülse de lazer, kanama kontrolü sağlaması açısından, antikoagülen ilaç kullanımı durumunda cerrahi işlemlerde kullanılabilirliği bakımından önem kazanmaktadır.

Lazerler ile doku veya hücrede istenilen etkinin yaratılması ancak uygun dalga boyu ve doz ile olabilmektedir. Lazer tedavisinde dikkate alınması gereken parametre sayısı çok fazla olduğundan, uygun endikasyonun konması için tedavi seçeneği belirlenirken cerrahın ihtiyaçları ve hastanın sistemik durumu göz önünde bulundurularak belirli bir cerrahi işlemin gerektirdiklerine göre karar verilmelidir. Bu parametreler lazer ışınının türü, dalga boyu, frekansı, dozu, gücü, atımlı ya da devamlı olması, dokuların yapısal farklılıkları gibi birçok faktörü içermektedir. Bu farklı parametrelerin varlığı, lazer tedavi seçeneğinin konvansiyonel tekniklere göre hemostaz sağlanabilmesi gibi avantajları olacağı durumlarda kullanılmasını, uygun endikasyonun önem teşkil ettiğini ve lazerler ile ilgili daha birçok farklı araştırmaların yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

ÖZET

Antikoagüle Edilmiş ve Diabetik Denek Hayvanlarında Diyet Lazerin Yara İyileşmesi ve Kanama Kontrolü Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

Günümüzde lazerler giderek yaygınlaşmış ve oral ve maksillofasiyal cerrahide de yerini almıştır. Oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılabilen lazerlerin birçok çeşidi mevcut olup minör cerrahi işlemlerde kullanılabilen bir lazer de diyet lazerdir. Diabetes mellitus ise yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri olan metabolik bir hastalıktır. Kan koagülasyon sistemlerindeki herhangi bir bozukluk ise cerrahi işlemler sırasında kanama kontrolünü zorlaştırmaktadır. Bu çalışmanın amacı, streptozotosin ile deneysel diabetes mellitus modeli oluşturulmuş ve antikoagülen ilaç tedavisi uygulanmış ratlarda ve kontrol gruplarında diyet lazer, elektrocerrahi ve bistüri cerrahisinin yara iyileşme süreci ve kanama kontrolü üzerine etkilerini karşılaştırmaktır.

Araştırmada 42 adet 250–300 gram ağırlığında Wistar Albino genç erişkin erkek ratlar kullanılmıştır. Ratların sağlık durumuna göre, kontrol, diabetik ve antikoagüle edilen ratlar olmak üzere 3 ana grup oluşturulmuş ve bu 3 ana grupta, örneklerin alınma süreleri olan 5. ve 14. günler dikkate alınarak kendi içlerinde iki üst gruba ayrılmıştır. Her üst grup da yara oluşturulmasında kullanılan yöntemler olarak bistüri, elektrocerrahi ve diyet lazer şeklinde 3 alt gruba ayrılmıştır. Deneysel diabetik grup, streptozotosinin 35 mg/kg olacak şekilde aç karnına olan ratlara tek doz intraperitonel (i.p.) olarak enjekte edilmesiyle oluşturulmuştur. Antikoagüle grup ise, ratlara ilk olarak 0,5 mg/kg oranında tek doz verildikten sonra, sonraki 7 gün boyunca günde bir defa olacak şekilde 0,1 mg/kg oranında warfarinin oral gavaj yolu ile verilmesi ile oluşturulmuştur. Ratların sırtlarına bistüri, elektrocerrahi ve diyet lazer ile olacak şekilde 1 cm uzunluğunda 3 ayrı insizyon yapılmıştır. Tüm yaralar sekonder iyileşmeye bırakılmış ve 5. günde ve 14. günde örnekler alınıp ratlar sakrifiye edilmiştir. Elde edilen örnekler histopatolojik ve histomorfometrik olarak incelenmiştir. Kanama kontrolü ise yara oluşturulması sırasında kullanılan cerrahi pediler yardımıyla ölçülmüştür.

Tüm gruplarda eksuda ve fibrin 5. gün örneklerinde 14. gün örneklerine göre yüksek bulunmuştur. 5. günde alınan örnekler orta-yoğun inflamasyon gösterirken, 14. günde alınan örneklerde ise inflamasyon hafif seyretmektedir. 5. gün örneklerinde vaskülarize granülasyon dokusu görülürken, 14. gün örneklerinde ise fibröz granülasyon dokusu görülmüştür.

Diabetik grupta 5. günde alınan örneklerde bistüri grubunda, elektrocerrahi ve diyet lazer gruplarına göre inflamasyon derecesi anlamlı derecede düşük görülmektedir. Kontrol grubunda ise diyet lazer grubunda diğer gruplarına göre granülasyon dokusu oluşumu anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Histomorfometrik incelemelerde diabetik ve kontrol gruplarında bistüri ile oluşturulan yaralarda 5. günde alınan örneklerde defekt alanı ve epitelin bulunmadığı alanın uzunluğu anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Tüm gruplarda 14. günde alınan örneklerde diyet lazer ile oluşturulan yaralarda diğer iki gruba göre granülasyon dokusu düşük oranda fibrözis göstermekle beraber, inflamasyon daha yüksek derecede bulunmuştur. Kontrol grubunda 14. günde alınan örneklerde yüzeyden çöküklük, elektrocerrahi ile oluşturulan yaralarda daha fazla bulunmuştur. Diabetik ve antikoagüle gruplarında ise diyet lazer grubunda diğer iki gruba göre defekt alanı ve epitelin bulunmadığı alanın uzunluk miktarları daha yüksek olarak bulunmuştur.

Yaraların oluşturulması sırasında sadece bisturi grubunda kanama görülmüş, elektrocerrahi ve diyot lazer gruplarında kanama olmamıştır.

Bu bulgular ışığında diyot lazer ile oluşturulan yaralarda 14. günde iyileşmenin halen tamamlanmadığı ve geç iyileşme görüldüğü belirtilmiştir. Elektrocerrahi grubunda ise yara iyileşmesi diyot lazer grubundaki kadar geç olmamakla beraber, bisturi grubuna göre yaraların daha fazla skar dokusu meydana getirerek iyileştiği gözlenmiştir.

Diyot lazer ile oluşturulan yaralarda, her ne kadar iyileşme safhasında gecikme görülse de lazer, kanama kontrolü sağlama açısından, antikoagülan ilaç kullanımı durumunda cerrahi işlemlerde kullanılabilirliği bakımından önem kazanmaktadır. Lazerin dokular ile etkileşiminin birçok parametreye dayanması; bu parametrelerin etkinliği ve dokularda oluşturacağı sonuçlar açısından çok farklı parametrelerin karşılaştırıldığı ileri çalışmaların gerekliliğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Diyot lazer, Elektrocerrahi, Bisturi, Yara İyileşmesi, Diabetes mellitus, Antikoagülasyon, Hemostaz, İnsizyon.

SUMMARY

The Assessment of the Influence of Diode Laser on Wound Healing and Hemostasis in Anticoagulated and Diabetic Experimental Animals

Lasers have a significant role in oral and maxillofacial surgery. There are several types of lasers available in the field of oral and maxillofacial surgery, of which diode laser is widely used in minor surgeries. A common complication of diabetes mellitus, which is a kind of metabolic disease, is poor wound healing. Blood coagulation disorders cause excessive bleeding during the surgical procedures. This study aims to assess the effects of diode laser, electrosurgery and scalpel on wound healing process and hemostasis in rats divided into three groups as: Streptozotocin-induced diabetic, anticoagulated and control group of rats.

In this study, 42 adult male Wistar albino rats, weighing between 250–300 grams, are divided into three groups as control, diabetic and anticoagulated. Each main group is divided into two subgroups with respect to the time of excision. Excisions are performed on each rat on days 4 and 15. These subgroups are also divided into three groups based on the method of incision as diode laser, electrosurgery and scalpel. Experimental diabetes mellitus is induced by intraperitoneal injection of a single dose (35 mg/kg) streptozotocin. Anticoagulation is administered by oral gavage of single dose warfarin as 0,5 mg/kg followed by subsequent dosing at 24 hours intervals as 0,1 mg/kg for seven days.

Three full thickness skin incisions, 1 cm in length, are made on the dorsum of each rat. The sequenced incisions are created with the diode laser, electrosurgery and scalpel. All wounds are allowed to go through a period of secondary healing and excised on day-5 and day-14 and rats are sacrificed. All excisions were sectioned for histopathological and histomorphometrical evaluation. Surgical brain pads are utilized for the evaluation of hemostasis during incisions.

In all three groups, exuda and fibrin grades are higher on the day-5 sections compared to those of day-14. Medium-dense inflammation is seen in the day-5 sections whereas a slight grade of inflammation is noted in the day-14 sections. Vascularised and fibrous granulation tissues are examined respectively in the day-5 sections and day-14 sections.

Inflammation grade of the day-5 sections of the wounds incised by scalpel in the diabetic group is significantly lower than the other two groups. The granulation tissue grade of the day-5 sections of the diode laser wounds in the control group is significantly lower than the scalpel and electrosurgery groups.

Histomorphometrical evaluation reveals that defect area and the deepithelization width of the day-5 sections of the scalpel wounds in the diabetic and control groups are significantly lower than the diode laser and electrosurgical wounds.

In all three groups, granulation tissue in the day-14 sections of the wounds incised by diode laser, shows less fibrosis than the other two groups whereas the inflammation grade is higher. Surface concavity of the electrosurgical wounds is higher in the day-14 sections of the control group. In the diabetic and anticoagulated groups, the defect area and deepithelization width of the day-14 sections of the wounds incised by diode laser are higher than the electrosurgery and scalpel groups.

Bleeding is only observed during the scalpel incisions. Hemostasis is maintained by diode laser and electrosurgery.

It is observed that wound healing is delayed for the day-14 incisions made by diode laser as compared to electrosurgical incisions. However, in the electrosurgery group, scar tissue formation is widespread than scalpel group. Briefly, scalpel incisions are healed with less scar tissue compared to the other two groups.

Although delayed tissue healing is observed on diode laser incisions, diode laser is superior to the other methods in terms of its hemostatic capabilities on patients undergoing anticoagulated drug treatment. Further investigation is required due to the variation in the number of parameters that needs to be considered in the laser-tissue interaction and the efficiency of these parameters.

Keywords: Diode Laser, Electrosurgery, Scalpel, Wound Healing, Diabetes Mellitus, Anticoagulation, Hemostasis, Incision.

KAYNAKLAR

- ABFELBERG, D.B., MASER, M.S., LASH, H., WHITE, D.N. (1985). Benefits of the CO₂ laser in oral hemangioma excision. *Plast Reconst Surg* **75**: 46–50.
- ADAMS, T.C., PANG, P.K. (2004). Lasers in aesthetic dentistry. *Dent Clin North Am*. **48**: 833–860.
- AKAL, Ü.K. (1998). Oral ve maksillofasiyal cerrahide lazer kullanımı. *Dişhek Klin Derg*. **11**: 131.
- AKAL, Ü.K., KARASU, H.A., SAYAN, N.B. (2003). Oral kavitenin yumuşak doku tümörleri ve mukozal lezyonlarında CO₂ lazer kullanımını klinik olarak değerlendirilmesi. *T Klin Diş Hek Bil*. **9**: 47–54.
- AL-BELASY, F.A., AMER, M.Z. (2003). Hemostatic effect of histoacryl glue in warfarin-treated patients undergoing oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. **61**:1405–1409.
- ALLENDFORF, J.D., BESLER, M., HUANG, J. (1997). HeNe laser irradiation at fluences of 1, 2 and 4 j/cm² failed to accelerate wound Healing as assessed by both wound contracture rate and tensile strength. *Lasers Surg Med* **20**: 340–345.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. (2004). Standarts of mediacial care in diabetes. Diabetes Care.
- ANDREASSEN, T.T., SEYER-HANSEN, K., OXLUND, H. (1981). Biomechanical changes in connective tissues induced by experimental diabetes. *Acta Endocrinol*. **98**: 432–436.
- ANGIERO, F., BENEDICENTI, S., ROMANOS, G.E., CRIPPA, R. (2008). Treatment of hemangioma of the head and neck with diode laser and forced dehydration with induced photocoagulation. *Photomedicine and Laser Surgery*; doi.10.1089/pho.2007.2143. p.: 113-118.
- ARNOLD, H.L., ODOM, R.B., JAMES, W.D. (1990). Andrew's Disease of The Skin. Clinical Dermatology. 8th ed. Philadelphia: WB. Saunders Co.
- ARSLAN, M.K. (2003). Yara İyileşmesi ve İyileşmeyi Etkileyen Faktörler. *Akut ve Kronik Yara Bakımı*. Ed.: N. Kurt. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. s.: 9–33.
- AOKI, A., ANDO, Y., WATANABE, H., ISHIKAWA, I. (1994). In vitro studies on laser scaling of subgingival calculus with an erbium:yang laser. *J Periodontol*. **65**(12): 1097–106.
- AYTEKİN, Y., SOLAKOĞLU, S. (2006). Temel Histoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- BACH, G., NECKEL, C., MALL, C., KREKELER, G. (2000). Conventional versus laser-assisted therapy of periimplantitis: a five-year comparative study. *Implant Dent*. **9**: 247–251.
- BAUMAN, N.L. (1989). Laser drape fires: How much a risk? *Laser Med Surg News Adv*. **7**: 2.
- BERGER, N., EEG, P. (2006a). Veterinary Laser Surgery, Power Density and Basic Effects on Tissue, Iowa: Blackwell Publishing. Part I. Chapter 2. p.: 20–23.
- BERGER, N., EEG, P. (2006b). Veterinary Laser Surgery, Fundamentals of laser-tissue interactions, Blackwell Publishing. Part I. Chapter 3.
- BERGER, N., EEG, P. (2006c). Veterinary Laser Surgery, Laser Systems, Wavelengths and Technology Selection. Blackwell Publishing. Part I. Chapter 5. p.: 64–65.
- BEUTLER, E. (2001). William's Hematology: McGraw-Hill. p.: 1941.

- BEYAN, C., NEVRUZ, O. (2004). Kanama ve Tromboz. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. Nobel Tıp Kitabevleri. s.:354–360.
- BRADLEY, P.F. (1997). A review of the Nd: YAG laser in oral and maxillofacial surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg.* **35**: 26–35.
- BREITBART, A.S., GRANDE, D.A., LASER, J., BARCIA, M., PORTI, D., MALHOTRA, S., KOGON, A., GRANT, R.T., MASON, J.M. (2001). Treatment of ischemic wounds using cultured dermal fibroblasts transduced retrovirally with PDGF-B and VEGF121 genes. *Ann Plast Surg* **46**: 555–561.
- BREM, H., SHEEHAN, P., ROSENBERG, H.J. (2006). Evidence-based protocol for diabetic foot ulcers. *Plast. Reconstr Surg.* **117**: 193.
- BÜYÜKAKYÜZ, N. (1995). Kan Hastalıkları ve Kanama Bozukluklarının Dişhekimi Açısından Önemi, İstanbul: Veziroğlu Matbaası, s.: 1–5.
- CAMACHO-ALONSO, F., LOPEZ-JORNET, P., FENOLL, A.B. (2005). Effects of scalpel (with and without adhesive) and cryosurgery on wound healing in rat tongues. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 100:E 58–63.
- CAMACHO-ALONSO, F., LOPEZ-JORNET, P. (2007). Clinical-pathological study of the healing of wounds provoked on the dorso-lingual mucosa in 186 albino rats. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*; **136**: 119–124.
- CAO, Y.G., LIU, X.Q., CHEN, Y.C., HAO, K., WANG, G.J. (2007). Warfarin maintenance dose adjustment with indirect pharmacodynamic model in rats. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* **30**: 175–180.
- CAREW, J.F., WARD, R.F., LABRUNA, A., TORZILLI, P.A., SCHLEY, W.S. (1998). *Laryngoscope*; **108(3)**: 373–380.
- CAWSON, R.A., SPECTOR, R.G., SKELLY, A.M. (1995). *Basic Pharmacology and Clinical Drug Use in Dentistry.* 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone Inc.
- CHENG, K., LARNER, J., (1985). Intracellular mediators of insulin action. *Annu. Rev. Physiol.* **47**: 405–424.
- CHINPAIROJ, S., FELDMAN, M.D., SAUNDERS, J.C., THALER, E.R. (2001). A Comparison of monopolar electrosurgery to a new multipolar electrosurgical system in a rat model. *Laryngoscope.* **111(2)**: 213-217.
- CHRISTENSEN, G.J. (2008). Soft-tissue cutting with laser versus electrosurgery. *J Am Dent Assoc.* **139**: 981-984.
- CLARK, R.A.F. (1985). Cutaneous tissue repair. Basic biologic considerations. *J Am Acad Dermatol* **13**: 701–725.
- CLORE, J.N., COHEN, I.K., DIEGELMANN, R.F. (1979). Quantitation of collagen types I and III during wound healing in rat skin. *P Soc Exp Biol Med.* **161**: 337–340.
- COLUZZI, D.J. (2000). An overview of laser wavelengths used in dentistry. *Dental Clinics of North America.* **44(4)**: 753–765.
- COCKBILL, S. (2002). Wounds the healing process. *Hospital Pharmacist.* **9**: 255–260.

- COLUZZI, D.J. (2004). Fundamentals of dental lasers: science and instruments. *Dent Clin N Am.* **48**: 751–770.
- COVINGTON, D.S., XUE, H., PIZZINI, R., LALLY, K.P., ANDRASSY, R.J. (1993). Streptozotocin and alloxan are comparable agents in the diabetic model of impaired wound healing. *Diabetes Res.* **23(2)**: 47–53.
- CRUSE, P.J., FOORD, R. (1973). A five- year prospective study of 23469 surgical wounds. *Arch. Surg.* **107**: 206–210.
- D'ARCANGELO, C., MAIO, F.D.N., PROSPERI, G.D., CONTE, E., BALDI, M., CAPUTI, S. (2007). A preliminary study of healing of diode laser versus scalpel incisions in rat oral tissue: a comparison of clinical, histological and immunohistochemical results. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* **103**: 764–773.
- DEDERICH, D.N. (1993). Laser tissue interaction: what happens to laser light when it strikes tissue? *JADA.* **124**: 57–61.
- DELİLBAŞI, E., TURAN, B., YÜCEL, E., TEMİZER, A., KİR, S. (1988). The quantitative investigation of infrared laser effects on the levels of copper and zinc in various tissues. *Clin Phys Physiol Meas.* **9(4)**: 375–7.
- DESMOULIERE, A., CHAPONNIER, C., GABBIANI G. (2005). Tissue repair, contraction and the myofibroblast. *Wound Rep Reg.* **13**: 7–12.
- DIEGELMANN, R.F., EVANS, M.C. (2004). Wound healing: An overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci.* **9**: 283–289.
- DOĞAN, N., ÜÇOK, C., KORKMAZ, C., ÜÇOK, Ö., KARASU, H.K. (2003). The effects of articaine hydrochloride on wound healing: An experimental study. *J Oral Maxillofac Surg.* **61**: 1467–1470.
- DRUCKER, M., CARDENAS E., ARICTI P., VALENZUELA A., GAMBOA A. (1998). Experimental studies of the lidocaine on wound healing. *World J Surg.* **22**: 394–398.
- FAHEY, T.J., SADATY, A., JONES, W.G., BARBER, A., SMOLLER, B., SHIRES, G.T. (1991). Diabetes impairs the late inflammatory response to wound healing. *J Surg Res.* **50**: 308–313.
- FARGE, P., NAHAS, P., BONIN, P. (1998). In vitro study of a Nd:YAG laser in endodontic treatment. *J Endodon.* **24**: 359–363.
- FINKBEIMER, R.L. (1995). Free autogenous soft tissue graft with the argon laser. *L Clin Laser Med Surg.* **13**: 1–5.
- FISHER, J.C. (1993). Qualitative and quantitative tissue effects of light from important surgical lasers: Optimal surgical principles. In: Wright V.C., Fisher J.C. *Laser Surgery in Gynecology*. Philadelphia: W.B. Saunders Co. P.: 58–81.
- FISHER, S.E., FRAME, J.W. (1984). The effect of the CO₂ laser surgical laser on oral tissues. *Br J Oral Maxillofac Surg.* **22**: 414–425.
- FISHER, S.E., FRAME, J.W., BROWNE, R.M., TRANTER, R. (1983). A comparative histological study of wound healing following CO₂ laser and conventional surgical excision of canine buccal mucosa. *Arch Oral Biol.* **28**: 287–291.
- FRAME, J.W., DAS GUPTA, A., DALTON, G., RHYS EVANS, P. (1984). Use of the CO₂ laser in the management of premalignant lesions of the oral mucosa. *J Laryngol Otol.* **98**: 1251–1260.

- FRAME, J.W. (1985). Carbondioxide laser surgery for benign oral lesions. *Br Dent J.* **158**: 125–128.
- FRANK, S., HUBNER, G., BREIER, G., LONGAKER, M.T., GREENHALGH, D.G., WERNER, S. (1995). Regulation of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. Implications for normal and impaired wound healing. *J Biol Chem.* **270**: 12607–12613.
- GACAR, N., KOMSULOĞLU, B., UTKAN, T. (2005). Kalp Damar Hastalıkları Farmakolojisi.1. Baskı, Kocaeli: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. s.: 223- 254.
- GAL, P., VIDINSKY, B., TOPORCER, T., MOKRY, M., MOZES, S., LONGAUER, F., SABO, J. (2006). Histological assessment of the effect of laser irradiation on skin wound healing in rats. *Photomedicine and Laser Surgery.* **24(4)**: 480–488.
- GALIANO, R.D., TEPPER, O.M., PELO, C.R., BHATT, KA, CALLAGHAN, M, BASTIDAS, N, BUNTING, S, STEINMETZ, HG, GURTNER, G.C. (2004). Topical Vascular Endothelial Growth Factor Accelerates Diabetic Wound Healing through Increased Angiogenesis and by Mobilizing and Recruiting Bone Marrow-Derived Cells. *Am J Pathol*; **164**: 1935–1947.
- GASPAR, L., SZABO, G. (1989). Removal of benign oral tumors and tumor like lesions by CO₂ laser applicatio. *Lasers Surg Med.* **9**: 33.
- GASPAR, L., SZABO, G. (1990). Manifestation of the advantages and disadvantages of using the CO₂ laser in oral surgery. *J Clin Laser Med Surg.* **8**: 39.
- GENOVESE, W.J., SANTOS, M.T.B., FALOPPA, F., MERLI, L.A.S. (2009). The use of surgical diode laser in oral hemangioma: a case report. *Photomedicine and Laser Surgery*; doi. 10.1089/pho.2008.2419.p.:1-5.
- GIRACH, D., MANNER, D., PORTA, M. (2006). Diabetic microvascular complications: can patients at risk be identified? A review. *Int J Clin Pract.* **60(11)**: 1471–1483.
- GOHARKHAY, K., MORITZ, A., WILDER-SMITH, P., SCHOOP, U., KLUGER, W., JAKOLITSCH, S., SPERR, W. (1999). Effects on oral soft tissue produced by a diode laser in vitro. *Lasers Surg Med*; **25**: 401–406.
- GOLDMAN, L., GRAY, J.A., GOLDMAN J., GOLDMAN B., MEYER R. (1965). Effects of laser impacts on teeth. *J Am Dent Assoc.* **70**: 601–606.
- GORDON, E.I., LABUDA, E.F., BRIDGES, W.B. (1964). Continuous visible laser action in singly ionized argon, krypton and xenon. *Appl Opt Lett.* **4(10)**:178.
- GOTTRUP, F., AGREN, MS., KARLSMARK, T. (2000). Models for use in wound healing research: A survey focusing on in vitro and in vivo adult soft tissue. *Wound Rep Reg.* **8**: 83–96
- GREENHALGH, D.G. (1998). The role of apoptosis in wound healing. *Int J Biochem Cell Biol*; **30**: 1019–1030.
- GROTENDORST, G.R., MARTIN, G.R., PENCEV, D., SODEK, J., HARVEY, A.K. (1985). Stimulation of granulation tissue formation by platelet-derived growth factor in normal and diabetic rats. *J Clin Invest*; **76**: 2323–2329.
- GÜNHAN, Ö., KURT, B., KARAYILANOĞLU, T., KENAR, L., CELASUN, B. (2004). Morphological and immunohistochemical changes on rat skin exposed to nitrogen mustard. *Mil Med.* **169(1)**: 7–10.
- HAINER, B. (2002). Electrosurgery for the skin. *American Family Physician*; **66(7)**: 1259–1266.

- HABIF, T.P. (1990). *Clinical Dermatology: A color guide to diagnosis and therapy*. 2nd edition. St Louis: Mosby Company.
- HALL, A., GIRKIN, J.M. (2004). A review of potential new diagnostic modalities for caries lesions. *J Dent Res*, **83**: 89–94.
- HALL, G., PHILLIPS, T.J. (2005). Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol*. **53(4)**: 555–568.
- HARRIS, D.M., PICK, R.M. (1995). Laser physics. In: *Lasers in Dentistry*. Ed. Miserendinno L.J., Pick R.M. Chicago, Illinois: Quintessence Publishing Co. Inc. p.: 27-38.
- HEHENBERGER, K., KRATZ, G., HANSSON, A., BRISMAR, K. (1998). Fibroblasts derived from human chronic diabetic wounds have a decreased proliferation rate which is recovered by the addition of heparin. *J Dermatol Sci*. **16**: 144–151.
- HIBST, R. (1988). The effect of pulsed Er: YAG laser irradiation on dental tissue. *Lasers Surg Med*; **4**: 163-165.
- HIRSCH, J. (1991). Oral Anticoagulant Drugs. *N Engl J Med*; **324**: 1865–1875.
- HITZ, C.B. (1991). *Understanding laser technology*. Tulsa: Pennwell.
- HODGSON, N., WEBER, H. (1997). *Optical resonators-Fundamentals, advanced concepts and applications*. London: Springer-Verlag. Chapter 3. p.: 102.
- HONMURA, A., ISHII, A., YANASE, M., OBATA, J., HARUKI, E. (1992). Therapeutic effect of GaAlAs diode laser irradiation on experimentally induced inflammation in rats. *Lasers Surg Med* **12**: 441–9.
- HORCH, H.H., GERLACH, K.L., SCHAEFER, H.E. (1986). Carbondioxide laser surgery for oral premalignant lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg*; **15**: 19–24.
- HUTTON, J.C. (1989). The insulin secretory granule. *Diabetologia*; **32**: 271–281.
- JOHNSON, C.M., MCLAFFERTY, R.B. (2007). Endovenous laser ablation of varicose veins: review of current technologies and clinical outcome. *Vascular*. 2007 Sep-Oct; **15(5)**: 250–254. Review.
- JONES, C.M., PIERRE, K.B., NICOUD, I.B., STAIN, S.C., MELVIN, W.V. (2006). Electrosurgery. *Curr Surg*; **63**: 458–63.
- KANTOLA, S. (1972). Laser induced effects on tooth structure 6 and 7. *Acta Odontol Scand*. **30**: 46–484.
- KATARANOVSKI, M., VLASKI, M., KATARANOVSKI, D., TOSIC, N., MANDIC-RADIC, S., TODOROVIC, V. (2003). Immunotoxicity of epicutaneously applied anticoagulant rodenticide warfarin: evaluation by contact hypersensitivity to DNCB in rats. *Toxicology*. **188**: 83–100.
- KATZIR, A. (1993). Lasers and optical fibers in medicine. *Physics Today*. **47(9)**: 93.
- KAWALEC, J.S., HETHERINGTON, V.J., PFENNIGWERTH, T.C., DOCKERY, D.S., DOLCE, M. (2004). Effect of a diode laser on wound healing by using diabetic and nondiabetic mice. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. **43(4)**: 214–220.
- KELLER, U., HIBST, R. (1989a). Experimental studies of the application of the Er: YAG laser on dental hard substances: I. Measurement of the ablation rate. *Lasers Surg Med*; **9**: 338–344.

- KELLER, U., HIBST, R. (1989b). Experimental studies of the application of the Er: YAG laser on dental hard substances. Light microscopic and SEM investigations. *Lasers Surg Med*; **9**: 345–351.
- KING, L. (2001). Impaired wound healing in patients with diabetes. *Nursing Standart*. **15(38)**: 39–45.
- KIRCHNER, L.M., MEERBAUM, S.O., GRUBER, B.S., KNOLL, A.K., BULGRIN, J. (2003). Effects of Vascular Endothelial Growth Factor on wound closure rates in the genetically diabetic mouse model. *Wound Rep Reg*; **11**: 127–131.
- KITCHEN, S.S., PARTRIDGE, C.J. (1991). A Review of Low Level Lazer Therapy. *Physiotherapy*; **77**: 161–68.
- KOCZYK, P., WIEWIOR, P., RADZEWICZ, C. (1996). Photon counting statistics-undergraduate experiment. *Am J Phys*; **64(3)**: 240.
- KOMESU, M.C., TANGA, M.B., BUTTROS, K.R., NAKAO, C. (2004). Effects of acute diabetes on rat cutaneous wound healing. *Pathophysiology*; **11**: 63–67.
- KOSLIN, M.G., MARTIN, J.C. (1992). The use of the holmium laser for temporomandibular joint arthroscopic surgery. *J Oral Maxillofac Surg*; **50**: 931.
- KREISLER, M., CHRISTOFFERS, A.B., AL-HAJ, H., WILLERSHAUSEN, B., D’HOEDT, B. (2002). Low Level 809-nm Diyode Laser-Induced In Vitro Stimulation of the Proliferation of Human Gingival Fibroblasts. *Lasers Surg Med*; **30**: 365–69.
- KUTSCH, V.K. (1993). Lasers in dentistry: comparing wavelengths. *J Am Dent Assoc*. **124**: 49–53.
- KIERSZENBAUM, A.L. (2002). Histology and Cell Biology. St. Louis, Missouri: Mosby, Inc. Chapter 1. p.: 5-14.
- LAURENCE, J.L. (1995). Hemostasis: Hemorrhagic and thrombotic disorders. *Manual of clinical hematology*. Ed. Mazza J.J. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. p.: 349–379.
- LENZ, H.J., EICHLER, G., SCHAFFER, J., BETTGES, G. (1977). Production of a nasoantral window with the argon laser. *J Maxillofac Surg*; **5**: 314–318.
- LERMAN, O.Z., GALIANO, R.D., ARMOUR, M., LEVINE, J.D., GURTNER, G.C. (2003). Cellular dysfunction in the diabetic fibroblast. Impairment in Migration, Vascular Endothelial Growth Factor, Production, and Response to Hypoxia”. *Am J Pathol*; **162 (1)**: 303–312.
- LEVENSON, S.M., GEEVER, E.F., CROWLEY, L.V., OATES, J.F., BERARD, C.W., ROSEN, H. (1965). The healing of rat skin wounds. *Ann Surg*; **161**: 293–308.
- LEVY, J., TEITELBAUM, S.L., GAVIN, J.R., FAUSTO, A., KUROSE, H., AVIOLI, L.V. (1985). Bone classification and calcium homeostasis in rats with on-insulin-dependent diabetes induced by streptozotosin. *Diabetes*. **34**: 365–372.
- LIBOON, J., FUNKHOUSER, W., TERRIS, D.J. (1997). A comparison of mucosal incisions made by scalpel, CO₂ laser, electrocautery and constant-voltage electrocautery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. **116**: 379–385.
- LITTLE, J.W., FALACE, D.A., MILLER, C.S., RHODUS, N.L. (2002). Dental Management of the Medically Compromised Patient. 6th ed. Missouri: Mosby Inc.

- LOOTS, M.A.M., LAMME, E.N., MEKKES, J.R., BOS, J.D., MIDDELKOOP, E. (1999). Cultured fibroblasts from chronic diabetic wounds on the lower extremity (non-insulin-dependent diabetes mellitus) show disturbed proliferation. *Arch Dermatol Research*; **291**: 93–99.
- LORENZ, H.P., LONGAKER, M.T. (2001). Wounds. Biology, pathology and management. In: Jeffrey AN, Bollinger RR, Chang A.E. Surgery. New York: Springer-Verlag Inc. : 221–236.
- LOVAT, L.B, BOWN, S.G. (2001). Lasers in gastroenterology. *World J Gastroenterol*. Jun; **7(3)**: 317–23. Review.
- LUKIC, N.L., STOSIC-GRUJICIC, S., OSTOJIC, N., CHAN, W.L., LIEW, F.Y. (1991). Inhibition of nitric oxide generation affects the induction of diabetes by streptozotocin in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communication*. **178(3)**: 913–919.
- LYONS, R.F., ABERGEL R.P., WHITE R.A. (1987). Biostimulation of wound healing in vivo by a HeNe laser. *Ann Plast Surg*. **18**: 47–50.
- MACKAY, D., MILLER, A.L. (2003). Nutritional support for wound healing. *Altern Med Rev* 2003; **8(4)**: 359–377.
- MAIMAN, T.H.(1960). Stimulated optical radiation in ruby. *Nature*. **187**: 493–494.
- MAIYA, G.A., KUMAR, P.K., RAO, L. (2005). Effect of low intensity helium-neon (He-Ne) laser irradiation on diabetic wound healing dynamics. *Photomedicine and Laser Surgery*. **23(2)**:187–190.
- MANI, G.J. (1992). Holmium laser in dental applications of advanced lasers. *GJM Associates Inc*. **10**: 211–216.
- MARKS, R., DYKES, P., MOTLEY, R. Clinical signs and procedures in dermatology. 1st edition. London.19935.
- MARTIN, P. (1997). Wound healing - Aiming for perfect skin regeneration. *Science*. **276**: 75–81.
- MASSARWEH, N., COSGRIFF, N., SLAKEY, D. (2006). Electrosurgery: history, principles, and current and future uses. *Am Coll Surg*. **202**: 520–30.
- MATSUYAMA, T, AOKI, A, ODA, S, YONEYAMA, T, ISHIKAWA, I. (2003). Effects of the Er: YAG laser irradiation on titanium implant materials and contaminated implant abutment surfaces. *J Clin Laser Med Surg*. **21(1)**: 7–17.
- MC NEILL, J.H. (1999). Experimental models of diabetes. 2nd Ed. Florida: CRC Press Boca Raton. p.: 3-4.
- MEDINA, A., SCOTT, PG., GHAHARY, A., TREDGET, EE. (2005). Pathophysiology of Chronic Nonhealing Wounds. *Journal of Burn Care and Rehabilitation*. **26(4)**: 306–319.
- MEDRADO A.R.A.P., PUGLIESE L.S., REIS S.R.A., ADREDE Z.A. (2003). Influence of low level laser therapy on wound healing and its biological action upon myofibroblasts. *Lasers Surg Med*. **32**: 239–244.
- MEISTER, J. (2007). Proceedings of the 1st International Workshop of Evidence Based Dentistry on Lasers in Dentistry. Session 1. Basic Research. United Kingdom: Quintessence Publishing Co. Ltd. p.: 22-24.

- MENDEZ, T.M., PINHEIRO, A.L., PACHECO, M.T., NASCIMENTO, P.M., RAMALHO, L.M. (2004). Dose and wavelength of laser light have influence on the repair of cutaneous wounds. *J Clin Laser Med Surg*, **22(1)**: 19–25.
- MISERENDINO, L.J., PICK, R.M., KOS, W. (1988). In vitro sterilization of dental caries by CO₂ laser irradiation. *Lasers Surg Med*, **8**: 148.
- MISERENDINO, L.J., PICK, R.M. (1995). Lasers in dentistry. Illinois: Quintessence Publishing Co. Inc. p.: 30-31.
- MORENO, R.A., HEBDA, P.A., ZITELLI J.A., ABELL, E. (1984). Epidermal cell outgrowth from CO₂ laser and scalpel cut explants: implants for wound healing. *Dermatol Surg Oncol*, **10**: 863–868.
- MORITZ, A., GUTKNECHT, N., DOERTBUDAK, O., GOHARKHAY, K., SCHOOP, U., SCHAUER, P., SPERR, W. (1997). Bacterial reduction in periodontal pockets through irradiation with a diode laser: a pilot study. *J Clin Laser Med Surg*; **15**: 33–37.
- MORITZ, A., SCHOOP, U., GOHARKHAY, K., SCHAUER, P., DOERTBUDAK, O., WERNISCH, J., SPERR, W. (1998). Treatment of periodontal pockets with a diode laser. *Lasers Surg Med*, **22(5)**: 302–311.
- MUTALIK, S.M., CHETANA, B., SULOCHANA, B., DEVI, P.U., UDUPA, N. (2005). Effect Of Dianex: A Herbal Formulation On Experimentally Induced Diabetes Mellitus. *Phytother. Res*, **19**: 409–415
- MUTSAERS, S.E., BISHOP, J.E., MCGROUTHER, G., LAURENT, G.J. (1997). Mechanisms of tissue repair: from wound healing to fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol*, **29**: 5–17.
- MYERS B.A. (2004). Wound Management. New Jersey. Pearson Education Inc. First Edition.
- MYERS, T.D., MYERS, W.D. (1985a). The use of the laser for debridement of incipient caries. *J Prosthet Dent*, **53**: 776–779.
- MYERS, T.D., MYERS, W.D. (1985b). In vivo caries removal utilizing the YAG laser. *J Mich Dent Assoc*, **68**: 66–69.
- NATIONAL DIABETES DATA GROUP. (1999). Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Categories Glucose Intolerance. *Diabetes*, **28**: 1039–1057.
- NEILL, M.E., MELLONIG, J.T. (1997). Clinical efficacy of the Nd: YAG laser for combination periodontitis therapy. *Pract Periodont Aesthet Dent*, **96(6)**: 1–5.
- NIEMZ, M.H. (1996). Laser-tissue interactions - fundamentals and applications. Springer-Verlag, Berlin-New York, p.: 77-81.
- NISSEN, N.N., POLVERINI, P.J., KOCH, A.E., VOLIN, M.V., GAMELLI, R.L., DIPIETRO, L.A. (1998). Vascular endothelial growth factor mediates angiogenic activity during the proliferative phase of wound healing. *Am J Pathol*, **152**: 1445–1452.
- NOVAES, J.R., SILVA, A.B., BATISTA, E.L., DOS ANJOS, B.A., NOVAES, A.B., PEREIRA, L.A. (1997). Manifestations of insulin-dependent diabetes mellitus in the periodontium of young Brazilian patients: A 10- year follow-up study. *J Periodontol*, **68**: 328–334.
- ODELL, R.G. (1995). Electrosurgery: principles and safety issues. *Clin Obstet Gynecol*, **38**: 610–21.

- OISHI, Y., FU, Z.W., OHNUKI, Y., KATO, H., NOGUCHI, T. (2002). Molecular basis of the alteration in skin collagen metabolism in response to in vivo dexamethasone treatment: effects on the synthesis of collagen type I and III, collagenase and tissue inhibitors of metalloproteinases. *Br J Dermatol*, **147(5)**: 859–868.
- ORHUN, H. (2003). Yara Tarifi, Yaralanma Tipleri ve Travmatik Yaraların Tedavisi. *Akut ve Kronik Yara Bakımı*. Ed.: N. Kurt. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. s.: 34-38.
- ÖZBEK, N., GÜNEREN, E., YILDIZ, L., MEYDAN, D., ÇAKIR, S., COŞKUN, M. (2005). The effect of pre-operative conventional and hyperfractionated radiotherapy schedules on wound healing and tensile strength in rats: an experimental study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, **34**: 185–192.
- ÖZALP DURAL, E. Farmakoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, p.: 353- 365.
- PARK, J.E., BARBUL, A. (2004). Understanding the role of immune regulation in wound healing. *The American Journal of Surgery*, **187**: 11–16
- PECARO, B.C., GAREHIME, W.J. (1983). The CO₂ laser in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*, **41**: 725–728.
- PEREIRA, A.N., EDUARDO, C.P., MATSON, E., MARQUES, M.M. (2002). Effect of Low-Power Laser Irradiation on Cell Growth and Procollagen Synthesis of Cultured Fibroblasts. *Lasers Surg Med*, **31**: 263–67.
- PETERSON, L.J., ELLIS, E., HUPP, J.R., TUCKER, M.R. (1998). Preoperative Health Status Evaluation. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery, 3rd Ed., Missouri: Mosby Year Book, Inc., p.: 2-21.
- PICK, R.M., PECARO, B.C., SILBERMAN, C.J. (1985). The laser gingivectomy. *J Periodontol*, **56**: 492–494.
- PICK, R.M., PECARO, B.C. (1987). Use of the CO₂ laser in soft tissue dental surgery. *Lasers Surg Med*. **7**: 207–213.
- PICK, R.M., COLVARD, M.D. (1993). Current status of lasers in soft tissue dental surgery. *J Periodontol*, **64**: 589–602.
- POGREL, M.A., YEN, C.K., HANSEN, A. (1990). A comparison of carbon dioxide laser, liquid nitrogen cryosurgery and scalpel wounds in healing. *Oral Surg Oral Pathol*; **69**: 269–273.
- POLLARD, T.D., EARNSHAW, W.C. (2004). Cell Biology. USA: Saunders.
- POWELL, G.L., ELLIS, R., BLANKENAU, R.J., SCHOUTEN, J.R. (1995). Evaluation of argon laser and conventional light cured composites. *J Clin Laser Med Surg*; **13(5)**: 315–17.
- PRAHL, S.A. (2006). Optical absorption of hemoglobin. Oregon Medical Laser Center. <http://omlc.ogi.edu/spectra/hemoglobin/index.html>.
- RAFFETTO, N., GUTIERREZ, T. (2001). Lasers in periodontol therapy. A five-year retrospective. *J CDHA*; **16**: 17–20.
- REDDY, G.K., STEHNO-BITTEL, L., ENWEMEKA, C.S. (2001). Laser photostimulation accelerates wound healing in diabetic rats. *Wound Repair and Regeneration*. **9(3)**: 248–254.
- ROBBINS, S.L., KUMAR, V. (1987). Basic Pathology, Fourth edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia PA 19105.

- ROMANOS, G.E., NENTWIG, G.H. (1999). Diode laser in oral and maxillofacial surgical procedures: Clinical observations based on clinical applications. *J Clin Laser Med Surg*; **17**: 193–197.
- ROMANOS, G.E., EVERTS, H., NENTWIG, G.H. (2000). Effects of diode and Nd:YAG laser irradiation on titanium discs: a scanning electron microscope examination. *J Periodontol*; **71(5)**: 810-5.
- ROMANOS, G.E. (2002). Treatment of periimplantitis lesions using different laser systems. *J Oral Laser Appl*; **2**: 75–81.
- SATO, N., NAKAMURA, M., CHIKAMA, T., NISHIDA, T. (1999). Abnormal deposition of laminin and type IV collagen at corneal epithelial basement membrane during wound healing in diabetic rats. *Jpn J Ophthalmol*; **43**: 343–347.
- SCHADE, D.S. (1988). Surgery and diabetes. *Med Clin North Am*; **72**: 1531–1543.
- SCHAFFER, C.J., REINISCH, L., POLIS, S.L., STRICKLIN, G.P., NANNEY, L.B. (1997). Comparisons of wound healing among excisional laser-created and Standard thermal burns in porcine wounds of equal depth. *Wound Rep Reg*; **5**: 52–61.
- SENGER, D.R., CLAFFEY, K.P., BENES, J.E., PERRUZZI, C.A., SERGIOU, A.P., DETMARM. (1997). Angiogenesis promoted by vascular endothelial growth factor: regulation through $\alpha_1\beta_1$ and $\alpha_2\beta_1$ integrins. *Proc Natl Acad Sci*; **94**: 13612–13617.
- SCHULLER, D.E. (1990). Use of lasers in the oral cavity. *Otolaryngologic Clinics of North America*. **23**: 31–42.
- SEXTON, J., O'HARE, D. (1993). Simplified treatment of vascular lesions using the argon laser. *J Oral Maxillofac Surg*; **51**: 12–18.
- SIEGMAN, A.E. (1986). Lasers. Sausalito: University Science Books.
- SILVERMAN, E.B., READ, R.W., BOYLE, C.R., COOPER, R., MILLER, W.W., MCLAUGHLIN, R.M. (2007). Histologic comparison of canine skin biopsies collected using monopolar electrosurgery, CO2 laser, radiowave radiosurgery, skin biopsy punch and scalpel. *Veterinary Surgery*; **36**: 50–56.
- SINGER, A.J., CLARK, R.A.F. (1999). Cutaneous wound healing. *New Engl J Med*; **341**: 738–746.
- SINHA, U.K., GALLAGHER, L.A. (2003). Effects of steel scalpel, ultrasonic scalpel, CO2 laser, and monopolar and bipolar electrosurgery on wound healing in guinea pig oral mucosa. *Laryngoscope*. **113**: 228–236.
- SINGH, S., MAXWELL, D. (2006). Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology; **20(1)**: 41–59.
- SNITZER, E. (1961). Optical maser action of Nd³⁺ in Ba crown glass. *Phys Rev Letter*. **7**: 444.
- SOLAKOĞLU, (AYDIN) Z. (2003). Hemostaz ve Kan Pıhtılaşması. Tıbbi Fizyoloji, Guyton & Hall, Çeviri, 10.Baskı, İstanbul: Nobel Kitap Kitabevleri: 281–286.
- SPANHEIMER, R.G., UMPIERREZ, G.E., STUMPF, V. (1998). Decreased collagen production in diabetic rats. *Diabetes*; **37**: 371–76.
- SPANHEIMER, R.G. (1988). Direct inhibition of collagen production in vitro by diabetic rat serum. *Metabolis*. **37(5)**: 479–485.

- STADLER I., Lanzafame R.J., Evans R., Narayan V., Dailey B., Buehner N., Naim J.O. (2001). 830 nm irradiation increases the wound tensile strength in a diabetic murine model. *Lasers Surg Med*; **28(3)** : 220–226.
- STEINBERG, M.J., MOORES, J.F. (1995). Use of INR to assess degree of anticoagulation in patients who have dental procedures. *Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod*; **80**: 175- 177.
- STEPHENSON, E., HAUG, R.H., MURPHY, T.A. (1995). Management of the diabetic oral and maxillofacial patient. *J Oral Maxillofac Surg*; **53**: 175–182.
- STRAUSS, R.A. (1997). Laser management of discrete lesions. Catone G.A., Alling C.C. Laser applications in oral and maxillofacial surgery, Philadelphia.W.B.Saunders; 115-156.
- STRAUSS, R.A. (2000). Lasers in oral and maxillofacial surgery. *Dental Clin North Am.*; **44(4)**: 851-873.
- SULEWSKI, J.G. (2000). Historical survey of laser dentistry. *Dent Clin North Am*, Oct; **44(4)**:717–52. Review.
- TAYLOR, D.L., SCHAFER, S.A., NORDQUIST, R., PAYTON, M.E., DICKEY, T.,BARTELS, K.E. (1997). Comparison of a high power diode laser with the Nd: YAG laser using insitu wound strength analysis of healing cutaneous incisions. *Lasers Surg Med*; **21**: 248–254.
- TIPTON, W.W., GARRICK, J.G., RIGGENS, R.S. (1975). Healing of electrosurgical and scalpel wounds in rabbits. *J Bone Joint Surg*. **57(3)**: 377–379.
- TOKUDOME, T., HORIO, T., YOSHIHARA, F., SUGA, S., KAWANO, Y., KOHNO, M. (2004). Direct effects of high glucose and insulin on protein synthesis in cultured cardiac myocytes and DNA and collagen synthesis in cardiac fibroblasts. *Metabol*; **53**: 710–715.
- VALLEYLAB. Principles of electrosurgery; 1999. p. 1–23.
- WALSH, L.J. (1997). The Current Status of Low Level Laser Therapy in Dentistry. Part I Soft Tissue Applications. *Austr Dent J*, **42**: 247–54.
- VAN WAY, C.W., HINRICHS, C.S. (2000). Technology focus: electrosurgery 201: basic electrical principles. *Curr Surg*; **57**: 261–264.
- WALL, S.J., SAMPSON, M.J., LEVELL, N., MURPHY, G. (2003). “Elevated matrix metalloproteinase-2 and -3 production from human diabetic dermal fibroblasts”. *Br J Dermatol*; **149**: 13–6.
- WANG, K., ADVINCULA, A.P. (2007). Current thoughts in electrosurgery. *Int. J. Gynecology and Obstetrics*; **97**: 245–250.
- WARD, D.T., YAU, S.K., MEE, A.P., MAWER, E.B., MLLER, C.A., GARLAND, H.O., RICCARDI, D. (2001). Functional, molecular and biochemical characterisation of streptozotocin induced diabetes. *J Am Soc Nephrol*. **12**: 779–790.
- WAUGH, H.V., SHERRATT, J.A. (2006). “Macrophage Dynamics in Diabetic Wound Healing”, *Bulletin of Mathematical Biology*, **68**: 197–207
- WEBER, H., HERZIGER, G. (1972). Laser. Anwendungen und Grundlagen, Weinheim.
- WHITE, J.M., GOODIS, H.E., ROSE, C.M. (1991). Use of the pulsed Nd: YAG laser for intraoral soft tissue surgery. *Lasers Surg Med.*; **11**: 455-461.

- WHITE, J.M., GOODIS, H.E., SETCOS, J.C. (1993). Effects of pulsed Nd: YAG laser energy on human teeth: A three-year follow-up study. *J Am Dent Assoc.*; **124**: 45-50.
- WICKER, P. (1990). Electrosurgery-part 2: the principles of electrosurgery. *Natnews*; **27(9)**: 6-7,10.
- WILSON, B.C. (2002). Photodynamic therapy for cancer: principles. *Can J Gastroenterol*. Jun; **16(6)**: 393-6. Review.
- WINTROBE. (1998). Haematology, Mc GrawHill press: 692-710.
- WITTE, M.B., BARBUL, A. (1997). General principles of wound healing. *Surg Clin North Am.*; **77**:509-528.
- WITTE, M.B., KIYAMA, T., BARBUL, A. (2002). Nitric oxide enhances experimental wound healing in diabetes. *Br J Surg.* ; **89(12)**: 1594-1601.
- YU, W., NAIM, J.O., LANZAFAME, R.J. (1997). Effects of Photobiostimulation on Wound Healing in Diabetic Mice. *Lasers Surg Med*; **20**: 56-63.
- ZHARIKOV, E.V., OSÍKO, V.V., PROKHOROV, A.M., SCHERBAKOV, I.A. (1984). Crystals of rare-earth gallium garnets with chromium as active media for solid-state lasers. *Inorg Mat*; **48**: 81-94.
- ZINDER, D.J. (2000). Common myths about electrosurgery. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*; **123(4)**:450-455.

ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı : DUYGU
Soyadı : YAZICIOĞLU
Doğum yeri / tarihi : Ankara / 19.07.1981
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu : Evli
Adres : Yıldızevler Mah. Duyu Sok. Alkazar Evleri B Blok
 No:35/29 06550 Çankaya /ANKARA
Ev / cep telefonu : 0312 440 9183 / 0532 684 3444

II. Eğitim

2003–2009 : *Doktora*, Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı
1998–2003 : *Yüksek Lisans*, Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
1987–1998 : *İlkokul; Ortaokul; Lise*, TED Ankara Koleji
Yabancı Dil : İngilizce

III. Ünvanlar

2007- 2009 : *Araştırma Görevlisi*, Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

IV. Mesleki Deneyim

2007- 2009 : *Araştırma Görevlisi*, Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı
2003- 2009 : *Doktora Öğrencisi*, Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

V. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

- Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği
- International Association of Oral and Maxillofacial Surgery
- European Association of Oral and Maxillofacial Surgery

VI. Bilimsel İlgi Alanları

A. Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayınlanan Makaleler

- 1) GÖKCAN K., KÜÇÜK B., **YAZICIOĞLU D.**, TUZUNER ONCUL A. (2009). Four Hands Technique in Transoral Endoscope Assisted Fixation of Condyle Fractures. *Journal of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*.
- 2) **YAZICIOĞLU D.**, UYANIK L.O., SAYAN N.B. (2009). Computer Assisted Three-Dimensional Planning for Dental Implants. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 38(5):551.
- 3) TUZUNER-ÖNCUL A.M., **YAZICIOĞLU D.**, ALANOĞLU Z., DEMİRALP S., ÖZTÜRK A., ÜÇÖK C. (2009). Preemptive Diclofenac Sodium, Paracetamol, Lornoxicam for Postoperative Analgesia in Third Molar Surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 38(5):554.
- 4) **AYTAÇ-YAZICIOĞLU D.**, EREN H., GÖRGÜN S. (2008). Peripheral odontogenic myxoma located on the maxillary gingiva: Report of a case and review of the literature. *Oral and Maxillofacial Surgery*. DOI 10.1007/S10006-008-0122-8.
- 5) SAYAN N.B., KARASU H.A., UYANIK L.O., **AYTAÇ D.** (2007). Two-stage treatment of TMJ ankylosis by early surgical approach and distraction osteogenesis. *Journal of Craniofacial Surgery*. 18(1): 212-217.
- 6) ATAÇ A.T., KARASU H.A., **AYTAÇ D.** (2006). Surgically assisted rapid maxillary expansion compared with orthopedic rapid maxillary expansion. *The Angle Orthodontist*. 76(3): 353-359.
- 7) UYANIK L.O., KARASU H.A., **AYTAÇ D.** (2006). The use of rigid external distraction for midface hypoplasia. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 34(Supplement 1):155.

B. Ulusal Hakemli Dergilerde Yayınlanan Makaleler

- 1) UYANIK L.O., **YAZICIOĞLU D.**, SAYAN N.B. (2008). Maksillofasiyal kırıklarda okluzyon ve maksillomandibuler fiksasyon. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Kulak Burun Boğaz Özel Dergisi*. 1(4): 42-50.

C. Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitabında Basılan Bildiriler

- 1) EREN H., GÖRGÜN S., **AYTAÇ D.** (2006). Maksillanın yumuşak doku miksoması. *Oral Diagnoz ve Maksillofasiyal Radyoloji Derneği 3. Bilimsel Sempozyumu*, 21 – 23 Nisan, Antalya.
- 2) OZAN O., **AYTAÇ D.**, SAYAN N.B., ERSOY E. (2005). CT destekli bilgisayar programı ile yapılan implant destekli sabit protezler: Vaka raporu. *Türk Prostodonti ve İmplantoloji Derneği 15. Bilimsel Toplantısı*. 22 – 23 Ekim, Ankara.
- 3) **AYTAÇ D.**, UYANIK O., HAMZA T., YILMAZ S., KARASU H.A. (2005). Periferik ossifiye fibroma (bir olgu nedeniyle). *Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği Kış Sempozyumu*, 27 Şubat - 4 Mart, Erzurum.
- 4) KARASU H.A., OKÇU K., ORTAĞOĞLU K., UYANIK O., **AYTAÇ D.**, SAYAN N.B. (2005). Eminektomi ile kronik mandibular dislokasyonun

tedavisi: 5 yıllık takip. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği Kış Sempozyumu, 27 Şubat - 4 Mart, Erzurum.

5) KARASU H.A., HAMZA T., YILMAZ S., **AYTAÇ D.**, UYANIK O. (2005). Oral ve maksillofasiyal bölgede görülen rekanalize trombüs ve tedavisi. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği Kış Sempozyumu, 27 Şubat - 4 Mart, Erzurum.

6) KARASU H.A., YILMAZ S., HAMZA T., UYANIK O., **AYTAÇ D.** (2005). Diskektomi sonrası kısa dönem takip (iki vaka raporu). Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği Kış Sempozyumu, 27 Şubat - 4 Mart, Erzurum.

7) YILMAZ S., HAMZA T., **AYTAÇ D.**, KARASU H.A., UYANIK O. (2005). Down sendromlu hastada multiple gömülü dişler (vaka raporu). Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği Kış Sempozyumu, 27 Şubat - 4 Mart, Erzurum.

D. Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitabında Basılan Bildiriler

1) **YAZICIOĞLU D.**, UYANIK L.O. , SAYAN N.B. (2009). Computer Assisted Three-Dimensional Planning for Dental Implants. 19th International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery, May 24–27, Shanghai, China.

2) TUZUNER-ÖNCÜL A.M., **YAZICIOĞLU D.**, ALANOĞLU Z., DEMİRALP S., ÖZTÜRK A., ÜÇÖK C. (2009). Preemptive Diclofenac Sodium, Paracetamol, Lornoxicam for Postoperative Analgesia in Third Molar Surgery. 19th International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery, May 24–27, Shanghai, China.

3) **YAZICIOĞLU D.**, SAYAN N.B., GÜNHAN Ö. (2009). The Assessment of the Influence of Diode Laser, Electrosurgery and Scalpel on Wound Healing and Hemostasis in Anticoagulated and Diabetic Rats. 2nd Congress of the World Federation for Laser Dentistry European Division, May 14–17, İstanbul.

4) ÇELİKTEKİN Z., SÜTLAŞ E., ARAS Ş., **YAZICIOĞLU D.** (2009). Effect of Enamel Preparation Methods on In-vitro Marginal Microleakage of Resin Based Pit and Fissure Sealants. 2nd Congress of the World Federation for Laser Dentistry European Division, May 14–17, İstanbul.

5) **YAZICIOĞLU D.**, GÜLŞEN U., MEHDİYEV İ., SAYAN N.B. (2009). Nazolabial Kist: Olgu Sunumu. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 16. Uluslararası Bilimsel Kongresi. 3–8 Kasım, Kapadokya.

6) **YAZICIOĞLU D.**, TURALI S., ERGÜL K.C., KARASU H.A. (2009). Oral Bölgedeki Hemanjiyomların Diyet Lazer ile Tedavisi: 3 Vaka Raporu. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 16. Uluslararası Bilimsel Kongresi. 3–8 Kasım, Kapadokya.

7) TELCİOĞLU N.T., TURALI S., **YAZICIOĞLU D.**, ERGÜL K.C., KARASU H.A. (2009). Rekürrent Glanduler Odontojenik Kist ve Tedavisi. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 16. Uluslararası Bilimsel Kongresi. 3–8 Kasım, Kapadokya.

8) YURTTUTAN E., GÜNEŞ O., GÜLŞEN U., **YAZICIOĞLU D.** (2009). Diyet Lazerin Yumuşak Doku Uygulamaları. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 16. Uluslararası Bilimsel Kongresi. 3–8 Kasım, Kapadokya.

- 9) SİNDEL A., **YAZICIOĞLU D.**, AKBULUT N., ÇÖLÖK G. (2009). Epulis Fissuratumun Lazer ile Tedavisi. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 16. Uluslararası Bilimsel Kongresi. 3–8 Kasım, Kapadokya.
- 10) **YAZICIOĞLU D.**, UYANIK L. O., MEHDİYEY İ., SAYAN N.B. (2008). Orta yüz gelişim yetersizliklerinde rijit eksternal distraksiyon kullanılması. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 15. Uluslararası Bilimsel Kongresi. 29 Ekim- 2 Kasım, Antalya.
- 11) **YAZICIOĞLU D.**, TÜZÜNER ÖNCÜL A.M., GÜNHAN Ö., ÜÇÖK C. (2008). Fokal semento-osseöz displazi: Vaka raporu. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 15. Uluslararası Bilimsel Kongresi. 29 Ekim - 2 Kasım, Antalya.
- 12) **YAZICIOĞLU D.**, MEHDİYEY İ., SAYAN N.B. (2008). İmplant uygulamalarında bilgisayarlı tomografi destekli 3 boyutlu programlama ile cerrahi planlama. Oral Cerrahi Derneği 8. Uluslararası Bilimsel Kongresi. 24 – 29 Mayıs, Bodrum.
- 13) GÖKCAN M.K., KÜÇÜK B., **YAZICIOĞLU D.**, ÖZGÜR SOY O. (2008). Four hands technique in transoral endoscope assisted open reduction internal fixation of condyle fractures. 8. Uluslar arası Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi. 15–17 Mayıs, Ankara.
- 14) TÜRKOĞLU K., **AYTAÇ D.**, TÜZÜN S., TUNCER N., SONGÜR T. (2007). Dens invajinatus anomalisine bağlı olarak gelişen radiküler kist: Olgu raporu. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 14. Uluslararası Bilimsel Kongresi. 31 Mayıs - 4 Haziran, Antalya.
- 15) TÜRKOĞLU K., **AYTAÇ D.**, TÜZÜN S., ÖZTÜRK A. (2007). Mandibula anterior bölgede lokalize olan stafne kemik kisti: Olgu raporu. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 14. Uluslararası Bilimsel Kongresi. 31 Mayıs - 4 Haziran, Antalya.
- 16) TÜZÜNER A.M., ALANOĞLU Z., **AYTAÇ D.**, DEMİRALP S., ÖZTÜRK A., ÜÇÖK C. (2007). Gömülü 3. molar dişi cerrahisinde preoperatif lornoksikam ve diklofenak sodyumun postoperatif ağrıya etkinliklerinin karşılaştırılması: Bir pilot çalışma. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 14. Uluslararası Bilimsel Kongresi. 31 Mayıs - 4 Haziran, Antalya.
- 17) UYANIK O., KARASU H.A., **AYTAÇ D.** (2006). The use of rigid external distraction for midface hypoplasia. 18th Congress of the European Association for Cranio-Maxillofacial Surgery. September 12 – 15, Barcelona, Spain.
- 18) **AYTAÇ D.**, UYANIK O., KARASU H.A., ATAÇ A.T. (2005). Maksillanın transvers yöndeki yetmezliği tanısı konan hastalarda cerrahi destekli hızlı maksiller genişletme. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 13. Uluslararası Bilimsel Kongresi. 29 Mayıs - 2 Haziran, Antalya.
- 19) UYANIK O., **AYTAÇ D.**, HAMZA T., KARASU H.A., SAYAN N.B. (2005). Maksillofasiyal defektlerde iliak kemik greftinin kullanımı. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 13. Uluslararası Bilimsel Kongresi. 29 Mayıs - 2 Haziran, Antalya.
- 20) ALTUĞ A.T., KARASU H.A., UYANIK O., **AYTAÇ D.** (2004). Surgically assisted rapid maxillary expansion.: A cephalometric analysis. 9th International Congress of the Turkish Orthodontic Society with the participation of the Israeli Orthodontic Society. October 3 – 6, Antalya.

VII. Bilimsel Etkinlikler

2009

- Sağlık Bakanlığı Klinik Araştırmacı Eğitim Programı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 15 Aralık, Ankara.
- Astra Tech 2nd Scientific Symposium 4D Aspect of Implantology, December 4–5, Ankara.
- Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 16. Uluslararası Bilimsel Kongresi, 3–8 Kasım, Kapadokya.
- 19th International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery, May 24–27, Shanghai, China.
- 2nd Congress of the World Federation for Laser Dentistry European Division, May 14–17, İstanbul.
- Dental Implant System Lecture, Dr. Gerald A. Niznick, President of the Dental Implant Education Institute, 12 Mayıs, Ankara.
- II. International Mutlu Implantology Days Symposium, 9–12 Nisan, Antalya

2008

- 2008 Annual Meeting of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, September 17 – 20, Seattle, U.S.A.
- Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 15. Uluslararası Bilimsel Kongresi, 29 Ekim - 2 Kasım, Antalya.
- American Oral and Maxillofacial Surgery Refresher Course, August 9 – 15, Antalya.
- Oral Cerrahi Derneği 8. Uluslararası Bilimsel Kongresi, 24 – 29 Mayıs, Bodrum.
- Boston University, Henry M. Goldman School of Dental Medicine, Center for Implantology, 17th Annual International Symposium on Implantology, May 12 – 17, Cambridge, Massachusetts, U.S.A.
- Oral İmplantoloji Pratiğinde Gerçekler, 4. ITI Türk Kongresi, 3 – 4 Mayıs, İstanbul.
- Temporomandibular Eklem İnternal Düzensizliklerinde Protetik ve Cerrahi Rehabilitasyon, Araştırmalar / Konseptler, 26 – 27 Nisan, Ankara.
- 1. Ağız Kanserleri Ulusal Sempozyumu, 18 – 19 Nisan, Ankara.
- İDEA, İmplant Direct Temel İmplantoloji Kursu, 14 – 15 Şubat, Ankara.

2007

- Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 14. Uluslararası Bilimsel Kongresi, 31 Mayıs - 4 Haziran, Antalya.
- 1st International Congress of Oral and Maxillofacial Society, May 16 – 20, Antalya.

- Temporomandibular Eklem İnternal Düzensizlikleri ve Çağdaş Tedavi Konseptleri, 14 – 15 Nisan, Ankara.

2006

- Ağız ve Çene Yüz Cerrahisi Birliği Derneği, 1.Bilimsel Toplantısı ve Sempozyumu, 22 – 24 Eylül, Antalya.
- 18th Congress of the European Association for Cranio-Maxillofacial Surgery, September 12 – 15, Barcelona, Spain.
- 3. ITI Türk Kongresi, 20 – 21 Mayıs, İstanbul.
- Horlama ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Tanı ve Tedavi Yöntemleri, 8 Mayıs, Ankara.
- Temporomandibular Eklem Problemleri ve Çözümler, 14 Nisan, Ankara.
- Clinical Laser Dentistry Training Course of the Academy of Laser Dentistry for using the Versa Wave Er: YAG and Diodent II Diode Dental Lasers, Las Vegas Institute for Advanced Dental Studies, February 23 – 25, Las Vegas, U.S.A.

2005

- Türk Prostodonti ve İmplantoloji Derneği 15. Bilimsel Toplantısı, 22 – 23 Ekim, Ankara.
- T.D.B. 12. Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi, 29 Eylül - 1 Ekim, İzmir.
- Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 13. Uluslararası Kongresi, 29 Mayıs – 2 Haziran, Antalya.
- Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği Kış Sempozyumu, 27 Şubat - 4 Mart, Erzurum.

2004

- Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 12. Bilimsel Kongresi, 10 – 13 Ekim, İstanbul.
- Dental İmplantolojide Yenilikler, 10 Ekim, İstanbul.

2003

- Osseointegrasyon Akademisi Derneği 2. Osseointegrasyon Kongresi, 17 – 18 Ekim, İstanbul.