



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
BİTİRME TEZİ

PERİODONTAL YARA İYİLEŞMESİ VE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

PERİODONTOLOJİ ANA BİLİM DALI

Ahmet Davut ALPAY-0801160124

Danışman
Doç. Dr. Duygu YAMAN

MAYIS,2021

İSTANBUL

ÖNSÖZ

Yara iyileşmesi, bozulan doku bütünlüğünün eski yapısal ve işlevsel özelliklerine geri kavuşabilmesi için gerçekleşen bir dizi hücrel, fizyolojik ve biyokimyasal olaylar zinciridir. İyileşme süreci birbiriyle iç içe geçmiş 3 evreden meydana gelir. Bunlar inflamatuvar faz (yanıt safhası), proliferatif faz (hücrel çoğalma safhası) ve yeniden şekillenme evresidir. Periodontal yara iyileşmesi ise yenilenme, onarım ile başlar ve uygun tedavi uygulandığında yeni ataşman oluşumu ile sonlanabilir. Bu iyileşme sürecini etkileyen lokal veya sistemik kaynaklı faktörler olabilir. Bu faktörler yara iyileşme sürecini olumsuz yönde etkileyebilir ve çeşitli yara komplikasyonlarıyla karşılaşılabilir. Bu açıdan periodontal yara iyileşmesi ve etki eden faktörler ile ilgili birçok çalışma mevcuttur.

Tezimin yazım aşaması süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Duygu YAMAN'a, manevi desteğini esirgemeyen aileme ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İSTANBUL-2021

Stj. Dt. Ahmet Davut ALPAY

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALARIN LİSTESİ	vi
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
1. GİRİŞ	1
2. YARA İYİLEŞMESİ.....	1
2.1. Yara İyileşmesi	1
2.2. Yara İyileşmesinin Evreleri.....	2
2.2.1. İnflamatuvar Evre	2
2.2.2. Proliferatif Evre	4
2.2.3. Yeniden Şekillenme Evresi	5
2.3. Yara iyileşme tipleri.....	5
2.4. Yara Komplikasyonları	6
2.4.2. Enfeksiyon.....	6
2.4.3. Yara Açılması.....	7
2.4.5. Hipertrofik skar	7
3. PERİODONTAL YARA İYİLEŞMESİ	7
3.1. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi Sonrası İyileşme	11
3.2. Periodontal Cerrahi Sonrası Yara İyileşmesi.....	11
3.1.1. Mukogingival Operasyonlar Sonrası Yara İyileşmesi.....	12
3.1.1.1. Serbest Dişeti Grefti Operasyonundan Sonra İyileşme	12
3.1.1.2. Laterale Kaydırılan Flep Operasyonundan Sonra İyileşme	13
3.1.2. Gingivektomi / Gingivoplasti Operasyonundan Sonra İyileşme.....	14

3.1.3. Frenektomi Operasyonundan Sonra İyileşme	16
4.PERİODONTAL YARA İYİLEŞMESİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER	16
4.1.Sistemik Faktörler.....	16
4.1.1. Beslenme	16
4.1.1.1. Yara İyileşmesi İçin Gerekli Besin Kaynakları	17
4.1.1.2. Yara İyileşmesi İçin Gerekli Vitaminler.....	17
4.1.1.3. Yara İyileşmesi İçin Gerekli Mineraller	18
4.1.2. Dolaşım bozuklukları	18
4.1.2.1. Anemi	18
4.1.2.2. Trombositopeni.....	19
4.1.3. Kalıtsal hastalıklar	20
4.1.3.1. Ehlers Danlos Sendromu	20
4.1.3.2. Epidermolizis Bülloza	21
4.1.3.3. Marfan Sendromu	22
4.1.3.4. Osteogenezis İmperfekta	22
4.1.4. Hormonlar	22
4.1.4.1 Steroid Hormonları	22
4.1.4.2. Kadın Cinsiyet Hormonları.....	23
4.1.4.3. Tiroid Hormonları.....	23
4.1.5. Büyüme faktörleri.....	23
4.1.6. Etnik özellikler	24
4.1.7. Kronik hastalıklar	25
4.1.7.1. Diabet.....	25
4.1.7.2. Hipertansiyon.....	26

4.1.7.3. Kronik Böbrek Yetmezliği	26
4.1.7.4. Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH).....	27
4.1.7.5. Kanser	27
4.1.8. İlaçlar	28
4.1.8.1. Bifosfonat Kullanımı	29
4.1.9. Sigara Kullanımı.....	30
4.1.10. Bağışıklık Sistemi.....	31
4.1.11. Stres	31
4.2. Lokal Faktörler	32
4.2.1. Uygun olmayan cerrahi teknikler	32
4.2.2. Oksijen seviyesi.....	32
4.2.3. Vasküler bozukluklar ve doku iskemisi	33
4.2.4. Lokalize enfeksiyon	33
4.2.5. Yabancı cisim ile kontaminasyon.....	33
4.2.6. Mekanik stres ve Ölü Boşluklar	33
4.2.7. Sütürler	34
4.2.8. Yara hidrasyonu.....	34
4.2.9. Sıcaklık.....	34
4.2.10. Hematom	34
4.2.11. Ödem	35
4.2.12. Kronik radyasyon	36
5. SONUÇ	36
KAYNAKLAR	37
ÖZGEÇMİŞ	49

KISALTMALARIN LİSTESİ

- PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
- TGF- β : Transforme edici büyüme faktörü beta
- EGF: Epidermal büyüme faktörü
- IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
- BMPs: Kemik Morfojenik Proteinleri
- EGF-R: EGF Reseptörü
- FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü
- VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
- ESM: Ekstrasellüler Matriks
- MMPs: Matriks Metalloproteinazlar
- TIMP: İnhibitörü Metalloproteinazlar
- SDG: Serbest Dişeti Grefti
- LKF: Laterale Kaydırılan Flep
- GV: Gingivektomi
- GP: Gingivoplasti
- PDL: Periodontal Ligament
- EDS: Ehlers-Danlos Sendromu
- KVH: Kardiyovasküler Hastalıklar
- DM: Diabetes Mellitus
- IL: İnterlökin
- ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Yara iyileşmesi.....	1
Şekil-2: Cep eliminasyonunun iki olası sonucu.....	9
Şekil-3: Bir periodontal cebin iyileşme aşamalarında yenilenen hücrelerin kaynakları.....	9
Şekil-4: Yeni ataşman oluşumu.....	10
Şekil-5: Serbest dişeti grefti.....	12
Şekil-6: Laterale kaydırılan flep.....	13
Şekil-7: Gingivektomi.....	14
Şekil-8: Frenektomi.....	15
Şekil -9: Pernisiyöz anemi.....	19
Şekil-10: Trombositopenik purpuralı bir hastada hemorajik diş eti iltihabı.....	20
Şekil-11: Mandibulada evre 1 Mronj Ağız içi ve Radyografik görüntüsü.....	29
Şekil-12: 5-0 Prolene ile dikme; sırasıyla bukkal ve palatal görünüm.....	33
Şekil-13: Bağ doku boşluklarına subdermal kanamanın göstergesi olan postoperatif (ekstraoral) morarmaların klinik fotoğrafı.....	34
Şekil-14: Yüz ödemi.....	34
Tablo-1: Yara iyileşmesinde görev alan büyüme faktörleri.....	24

1. GİRİŞ

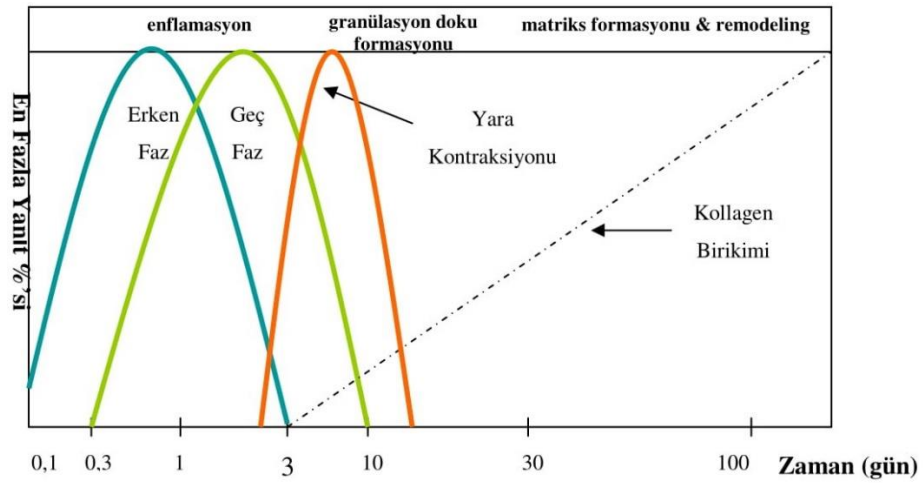
Yara, dokuların anatomik yapı ve fonksiyonlarındaki devamlılığının fiziksel, kimyasal ya da travma sonucunda bozulmasıdır. Yara iyileşmesinin temel prensibi doku hasarını en aza indirmek, yeterli doku perfüzyonunu ve oksijen alımını, bunun yanı sıra dokunun düzgün beslenmesini ve nemlenmesini sağlamaktır. Yara iyileşmesi, birbirinden ayrı olsa da bu süreç içerisinde iç içe geçen 3 farklı evreden oluşmaktadır. Bu aşamalar; inflamasyon (fizyolojik yanıt), proliferasyon (hücre çoğalması) ve remodeling (yeniden şekillenme) evresidir [1].

Periodontal dokularda oluşan yaraların iyileşme şekilleri, yapılan işleme göre değişiklik göstermektedir. Bu gibi yaraların olduğu periodontal dokularda eski fonksiyonel ve morfolojik özelliklerini geri kazanabilmesi için dinamik ve oldukça karmaşık bir dizi onarım süreci başlar. Bu yara onarım sürecini etkileyen birçok sistemik ve lokal etken vardır. Bu ardışık ve kimi zaman üst üste binebilen olaylar zincirinin herhangi bir aşamasında aksama olduğunda oluşacak iyileşmenin özellikleri değişebilir. Bu nedenle, süreç sırasında yaranın maruz kaldığı şartların optimum şekilde korunması ve bu durumu etkileyebilecek faktörlerin farkında olunup elimine edilmesi; elde etmek istediğimiz sonuç açısından çok önemlidir.

Söz konusu tez çalışmasında periodontal yara iyileşmesi ve bu iyileşme sürecine etki eden faktörlerin açıklanması amaçlanmıştır.

2. YARA İYİLEŞMESİ

2.1. Yara İyileşmesi



Şekil-1: Yara iyileşmesi. [2]

Yara iyileşmesi; yapısal ve fonksiyonel doku bütünlüğünü geri kazanmaya yönelik karmaşık hücresel ve biyokimyasal olaylar zinciridir [3]. Doku bütünlüğünün bozulduğu durumlarda; keratinosit, fibroblast, endotel, makrofaj ve trombositleri içeren birçok hücrenin rol aldığı bir süreç başlar. Bu hücrelerin migrasyon (hücre göçü), infiltrasyon (işgal etme), proliferasyon (hücre çoğalması) ve diferansiyasyonu (hücre farklılaşması) ile yeni doku yapımı gerçekleşir ve sonuçta yara iyileşmesi meydana gelir [4]. Yaralanma sonrası gerçekleşen olaylar; birbiri ardına süreklilik taşıyan, başlangıçları ve sonları kesin sınırlarla ayrılamayan üç

evreden oluşmaktadır [5]. Bu evreler; inflamatuvar, proliferatif ve yeniden şekillenme evresi olarak sıralanabilir [6]. İnflamatuvar evre, yara oluşumu ile başlayan uyarıya karşı vasküler cevabın başladığı ve hücrel yanıtın olduğu evredir [7]. Proliferasyon evresi, hücreler arası sıvı birikmesi ve yara bölgesine fibroblast göçü ile karakterizedir [8]. Yeniden şekillenme evresi ise oluşan tamir dokusunun yapısal dayanıklılık ve fonksiyonel yeterliliğini şekillendiren bir evredir [9] (Şekil-1).

2.2. Yara İyileşmesinin Evreleri

2.2.1. İnflamatuvar Evre

İnflamasyon, ölü veya ölmekte olan doku ürünlerini yok etmeyi ve vücudu yabancı maddelere karşı savunmayı sağlayan damarsal ve hücrel yanıtıdır [10]. İnflamatuvar evre, hasarlı dokunun yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün tamiri için önemlidir; yaralanmadan sonra hemen başlar, ilk 72 saatlik periyodu kapsar ve inflamasyonun belirtileri kaybolduğunda sona erer [11].

Damarsal Yanıt: Yaralanma sonrasında damar ve doku bütünlüğünün bozulması sonucu kanama meydana gelir [12]. Doku travmasının sonucunda gerçekleşen kanama sonrasında ilk vasküler yanıt 5-10 dakika süren geçici vazokonstriksiyondur. Yaralanma ile birlikte koagülasyon basamakları devreye girmektedir. Hageman faktörü; kompleman, plazminojen ve kinin sistemlerini uyarır [9].

Kan damarlarında meydana gelen hasar, kan bileşenlerinin dokular arasındaki boşluğa sızmasına neden olur. Endotelial bütünlüğün bozulması sonucu subendotelial yapı ve bağ doku bileşenleri açığa çıkar. Vasküler subendotelial kollajenin açığa çıkması dolaşımdaki trombositlerin hızla yara bölgesine kümelenmesini (aggregasyon) ve yapısal proteinlere bağlanmalarını (adezyon) sağlayarak pıhtılaşma sürecini başlatır. Trombositler, açığa çıkan subepitelial kollajene bağlanırlar. Ardından trombositler granül içeriklerini salgılayarak yeni trombositlerin aktif hale gelmesini sağlarlar. Aktive olmuş trombositler kümeleşerek geçici bir pıhtı formasyonu oluştururlar. Trombositlerden salgılanan trombin fibrinojenin fibrine proteolizisini başlatır [3]. Fibrin ağı stabil hemostatik tıkaç oluşturmak üzere trombosit kümelenmesini güçlendirir [13]. Oluşan bu hemostatik tıkaç hemostazı sağlar ve gelecek olan hücreler için bir iskelet yapı görevi görür [14]. Trombositler son olarak trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi büyüme faktörleri salgırlar [8,15].

PDGF'nin birincil kaynağı trombositlerdeki α granülleridir ama monositler, aktive olmuş makrofajlar, endotelial hücreler, kemik matriksi, fibroblastlar gibi diğer doku ve hücrelerden de salınabilirler [16]. Diğer büyüme faktörlerinden bağımsız olarak osteoblastları ve periodontal ligament hücrelerinin proliferasyonuna neden olabileceği gösterilmiştir [17,18].

IGF, adını insüline benzeyen yapısından almış bir başka polipeptit büyüme faktörüdür. Sadece lokal ya da bölgesel düzeyde etki gösterirken diğer büyüme faktörlerine

karşın, IGF'lerin birçok hücre ve dokuda hem metabolik aktiviteyi hem de büyümeyi etkilediği gösterilmiştir [19]. Fibroblast sistemi üzerinde mitojen etki göstererek ilerletici bir faktör olarak rol oynarlar. Preosteoblastların hem proliferasyonunu hem de osteositlere farklılaşmasını ve tip I kollajen sentezini stimule ederler [20,21]. IGF tek başına periodontal yara iyileşmesinde önemli bir etki oluşturmazken, PDGF ile birlikte periodontal ligament ve gingival dokular üzerinde proliferatif etki göstermiştir [22].

Transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β), Yapı olarak kemik morfojenik proteinlere (BMPs) benzerler ama fonksiyon olarak farklıdır. Yara iyileşmesi, immün yanıtın düzenlenmesi, iltihap ve embriyogenezis ile ilgilidirler. TGF β 'nın ana kaynağı trombositler ve kemik olmasına rağmen endotelial hücreler, T hücreleri, makrofajlar, trombositler gibi pek çok hücre ve doku tarafın- dan sentezlenebilmektedir. Genel olarak tüm hücre tiplerinin matriks sentezini artırır, kemik hücreleri için kemotaktiktir ve farklılaşma durumu, kültür koşulları ve TGF- β konsantrasyonuna bağlı olarak proliferasyonlarını arttırabilir ya da azaltabilir [23].

Epidermal Büyüme Faktörü (EGF), periodontal dokuların farklılaşmasında ve epitelin proliferasyonunda işlev gören küçük bir polipeptit (53 amino asit içerir) büyüme faktörüdür (80). Epitel, endotel ve mezodermal kaynaklı hücrelerin DNA sentezini stimule eder. Rejenere olan dokularda yüksek düzeyde EGF reseptörüne (EGF-R) rastlanırken sağlıklı dişeti dokusunda çok az miktarda bulunduğu bildirilmiştir [24]. Gingival fibroblastlar ve periodontal ligament hücreleri doza bağlı olarak EGF e karşı bir migrasyon yanıtı oluştururlar, iltihaplı insan dişeti dokularında EGF bağlanma kapasitesi artar, bu durum periodontal sağlık durumunda dişeti oluşu sıvısında daha düşük konsantrasyonda EGF bulunmasıyla ilişkili olabilir. Ayrıca periodontal rejenerasyon ve tamir sırasında proliferasyonu düzenlediği düşünülmektedir [25].

Hücreyel Yanıt: Hemostaz sağlanmasının ardından erken dönemde görülen vazokonstriksiyonun yerini histamin, serotonin, prostoglandin E1 ve prostoglandin E2 aracılığı ile şekillenen vazodilatasyon dönemi alır [26,12]. Bu dönemde hasarlı doku ve patojenlerin uzaklaştırılması amacıyla birçok farklı hücre tipi ortamı infiltre eder. Damar geçirgenliği artar, plazma ve nötrofillerin damar dışına çıkışı gerçekleşir. TGF- β ve kompleman bileşenleri gibi trombosit kaynaklı veya bakteriler tarafından salgılanan kemoatraktan ajanlar, nötrofillerin yara bölgesinde toplanmasını sağlarlar. Nötrofiller yara bölgesine gelen ilk hücrelerdir ve yaralanmayı takiben 6 saat içerisinde görülürler. 1-2 gün içerisinde azami sayıya ulaşan nötrofiller, fagositoz, enfeksiyonun önlenmesi ve proteaz salınımı ile ölü dokuların eritilmesi rolü üstlenirler [27]. Nötrofiller yara bölgesindeki bakterileri, ölü dokuları ve yabancı cisimleri fagosite ederler [8,12]. Yaralanmadan sonraki birkaç gün içerisinde bakteri ve ürünlerinin uzaklaştırılması sonucunda nötrofil aktivitesi sona erer. Yaralanmadan sonraki 48-72 saat içerisinde nötrofillerin yerini monosit/makrofajlar alır [28].

Makrofajlar inflamatuvar evrenin kritik hücreleridir. Makrofajlar kandaki monositlerin dokuya geçmesi sonucu oluşurlar. Yaralanmanın 3. gününde yarada baskın hücreler haline gelmektedirler. Makrofajlar hem ölü doku ve bakterileri fagosite ederler hem de proinflamatuvar sitokin (IL-1, IL-6) ve büyüme faktörü (FGF, EGF, TGF- β , PDGF) salgılayarak inflamatuvar yanıtı güçlendirir, granülasyon dokusunun yapımını başlatır, proteolitik enzimlerle (matriks

metalloproteinaz ve kollajenaz) lokal dokuların yeniden oluşumunu düzenlerler [15,29]. Keratinositleri, fibroblastları ve anjiyogenezisi uyarak doku rejenerasyonuna ve yara iyileşmesinin proliferatif evresine geçişe destek sağlarlar [27]. Makrofajlar, sayıları yaralanmadan sonraki beşinci güne kadar azalırken onarım tamamlanana kadar yara iyileşmesini düzenlemeye devam ederler [3].

2.2.2. Proliferatif Evre

İnflamatuvar evrede salınan sitokinler ve büyüme faktörleri yara iyileşmesinin ikinci evresi olan proliferatif evreyi stimüle ederler [3]. Yaralanmadan sonraki dördüncü günde başlayan proliferatif evre yaranın büyüklüğüne göre üçüncü haftaya kadar devam edebilir. Bu evrede; anjiyogenezis, granülasyon dokusunun oluşumu, yara kontraksiyonu ve reepitelizasyon gerçekleşir [30].

Proliferatif evrede ilk basamak, rejenere olan dokuların artan metabolik ihtiyaçlarını karşılamak üzere oksijen ve besin sağlamak amacıyla lokal bir mikrodolaşımın sağlanmasıdır. Bu amaçla, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve bazik fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) gibi büyüme faktörlerinin etkisi altında endotelial hücreler yara kenarlarından yara merkezine doğru göç ederler. Böylece birçok yeni kapiller içeren mikrovasküler ağ oluşur [8,31]. Mevcut damarların kapiller tomurcuklanması ile yeni kapiller damarların oluştuğu bu olaya anjiyogenezis denmektedir. Anjiyogenezis sonrası yara bölgesinde kan akımı artar. Böylelikle inflamatuvar hücrelerin birbiri ile etkileşimi ve kan damarı endotelial bazal membranından geçişleri mümkün olur. Anjiyogenezis, yeni ekstraselüler matriksin (ESM) sentezi ve depozasyonu için gereklidir [29,32].

Ekstraselüler matriks; fibröz proteinler, proteoglikanlar ve çeşitli proteinlerden oluşan karmaşık yapıda bir ağıdır. ESM'nin organik bileşenleri; kollajenler, kollajenöz olmayan proteinler ve proteoglikanlardır. Temel yapı elemanları kollajenlerdir. ESM içeriğindeki kollajen ve elastinler gibi fibröz yapısal proteinler sayesinde çekme ve gerilme kuvvetlerine karşı dirençlidir. Matriks elemanları ise içerikteki adeziv glikoproteinler ile birbirine bağlanır. Direnç oluşması ise proteoglikanlar ve hyalüronlar sayesinde olur [33].

Granülasyon dokusunun yapılması, proliferatif evrenin diğer bir önemli olayıdır. Granülasyon dokusunun yapımına, yaralanmadan yaklaşık dört gün sonra başlanır. Bu doku; fibronektin, hyalüronik asit ve kollajenden oluşan geçici bir matriks içindeki kan damarları, makrofajlar ve fibroblastlardan zengin dokudur [34].

Fibroblastlar yara bölgesine yara dokusundan ve inflamatuvar hücrelerden köken alan sitokin ve büyüme faktörlerine yanıt olarak göç ederler [29]. Fibroblastlar, yara iyileşmesinde görev alan en önemli mezenkimal hücrelerdir. Üretim ve mekanik görevleri vardır. Geçici matriksin yerini alacak olan kollajen bazlı matriksin üretiminden sorumludur. Mekanik görevleri ise; kontraktıl özellikleri sayesinde yara kontraksiyonunu sağlamalarıdır [35].

Yaralanmadan sonra 3-4. günlerde görülmeye başlanan fibroblastlar 7. günde pik seviyeye ulaşırlar ve 15-21. güne kadar yarada aktif olarak bulunurlar. Yara bölgesine gelen fibroblastlar yeni ESM ve olgunlaşmamış kollajen (Tip III) sentezine başlarlar [3,30].

Kollajenaz tarafından kontrol edilen kollajen turn-over'i kollajen içeriğini belirler [30]. Kollajen depolarizasyonu sayesinde yaranın gerilme direnci artar [3].

Yara kontraksiyonu yaralanmadan sonraki 1. ve 2. haftalarda gerçekleşir [36]. Yara kontraksiyonu, yara kapanmasının gerçekleşmesi amacıyla yara kenarlarının yara merkezine doğru hareketi olarak tanımlanmıştır [10]. Fibroblastlar, PDGF ve TGF- β 1 etkisiyle şekilsel olarak miyofibroblastlara dönüşürler [26,35,13]. Miyofibroblastlar, fibroblastlardan köken alan sitoplazmalarında düz kas benzeri mikroflamanlar içeren hücrelerdir [37]. Yara kontraksiyonunda düz kas hücreleri gibi davrandıkları düşünülmektedir [38]. Miyofibroblastlar yara kapanmasının kolaylaşması ve kontraksiyon meydana getirmek amacıyla ESM kenarları boyunca sıralanırlar [29]. Yara kenarlarını bir araya çekerek defektin boyutunu azaltırlar. Elektron mikroskobu ile yapılan incelemelerde granülasyon dokusu içeriğinde yüksek sayıda miyofibroblast olduğu ortaya konulmuştur. Yara kontraksiyonunun boyutları, yaranın derinliğine ve yerine bağlıdır. Kısmi katmanlı yaralarda kontraksiyon daha az iken tam katmanlı yaralarda daha çok gözlenir [3].

Reepitelizasyon, epitelyal hücre migrasyonu ve proliferasyonunun EGF, TGF- α ve FGF salınımı sonucu stimüle olması ile başlar [20]. Yara kenarlarından köken alan epitelyal hücreler bazal membran üzerinde yaranın yüzeyini yeniden döşemeye başlarlar. Oral mukozada gerçekleşen reepitelizasyon, deride gerçekleşene göre çok daha hızlıdır [35].

2.2.3. Yeniden Şekillenme Evresi

Maturasyon (olgunlaşma) ve yeniden şekillenme evresi yara iyileşmesinin en uzun süren evresidir. Yaralanmadan bir hafta sonra başlayan bu evre aylar hatta yıllar sürebilir [39]. Bu evrede, hücresel yoğunluğu ve damarlanması fazla olan granülasyon dokusunun yerini daha az hücre ve damardan oluşan skar dokusu almaya başlar. İyileşmekte olan yaranın metabolik ihtiyacı azaldığından dolayı yoğun kapiller ağı gerilemeye başlar. Kollajen matriks; sitokin ve büyüme faktörlerinin etkisiyle sürekli parçalanır, yeniden sentezlenir, düzenlenir ve moleküler çapraz bağlar ile skar dokusunun içerisine sabitleşir [3]. Tip I kollajen yavaş yavaş birikmiş olan tip III kollajenin yerini alır. Bu sayede yara dokusunun gerginlik gücü giderek artar ve orijinal gücünün %80'ine ulaşır [9].

Yapım kadar yıkım olaylarının önemli olduğu yeniden şekillenme evresinde, kollajen yıkımı büyük ölçüde matriks metalloproteinazlar (MMPs) tarafından düzenlenir [40]. MMP aktivitesi ise doku inhibitörü metalloproteinazlar (TIMP) tarafından düzenlenir. TIMP'lar, MMP'lere karşı doğal bir karşı denge oluşturarak skar içerisindeki proteolitik aktivitenin sıkı kontrolünü sağlarlar [41]. Bu denge herhangi bir şekilde bozulduğunda aşırı ya da yetersiz matriks oluşumu veya yaranın açık kalması ile sonuçlanır [3].

2.3. Yara İyileşme Tipleri

Yara iyileşmesi primer, sekonder ve tersiyer yara iyileşmesi olmak üzere üçe ayrılır [42].

Primer yara iyileşmesi, oluşması üzerinden 12-24 saat geçmiş; kenarları cerrahi dikiş, doku yapıştırıcıları, bantlar veya mekanik bazı uygulamalar ile yaklaştırılmış temiz enfekteolmayan cerrahi insizyonun iyileşmesidir. İnsizyon epitelyal bazal membran bütünlüğünü noktasal olarak bozmuştur ve az sayıda epitel ve bağ dokusu hücresi kaybı görülür. Epitelyal rejenerasyon fibrozisten fazladır. İnsizyon mesafesi dar olduğu için bu bölge fibrinle pıhtılaşmış kan ile dolar, hızla granülasyon dokusuyla invaze olur ve yeni epitel örtüsü ile örtülür [42].

Sekonder yara iyileşmesi; herhangi bir materyal veya işlem kullanmaksızın spontan iyileşmeye bırakılmış yaraları tanımlamaktadır. Bu tür yaralarda doku kaybı fazladır ve primer yara iyileşmesinde olduğu gibi yara kenarları karşı karşıya getirilmez, bu sebeple yara iyileşmesi daha yavaş olarak gerçekleşir. Doku ve hücre artığı fazladır, bu sebeple şiddetli bir inflamatuvar cevap oluşur. Yaranın iyileşme süresini yaranın derinliği ve yara kenarlarının birbirinden uzaklığı belirler [42,43].

Tersiyer yara iyileşmesi gecikmiş primer kapama olarak tanımlanabilir. Kontamine dokuda enfeksiyon riski varlığında bu iyileşme şekline başvurulur. Kontamine doku temizlendikten sonra granülasyon dokusunun oluşması beklenir ve yaklaşık yedi gün boyunca sekonder iyileşmeye bırakılır. Ardından yara kenarları yaklaştırılır. Sonuç olarak eksudanın drene edilmesi ve ödem şiddetinde azalma gibi fizyolojik süreçlere olanak tanınmış olunur [3,43].

2.4. Yara Komplikasyonları

Yara, bir dokunun normal fonksiyonlarını kesintiye uğratabilecek şekilde tahrip olarak bütünlüğünün bozulmasıdır. Yaralanmanın ardından kaybedilen fonksiyon ve morfolojiyi geri kazanmak için gerçekleşen olaylar zincirine yara iyileşme süreci denir. Bu sürecin olması gerekenden farklı bir şekilde işlemesi çeşitli yara komplikasyonlarına sebep olabilir.

2.4.1. Kanama

Erken kanamanın en sık nedeni yetersiz hemostazdır. Erken masif kanamalarda mutlaka cerrahi girişim ile hemostaz sağlanmalıdır. Geç kanamalarda en sık nedenler, hemostaz bozuklukları ve hipertansiyondur. Geç kanamalar genelde kendini hematoma olarak gösterirler. En sık koagülasyon bozukluğu olan, trombositopenik, antikoagülan ilaç kullananlarda görülür. Genelde 4. ve 5. günlerde görülür. Daha çok yaranın alt kısmından akıntı olur. Yara enfeksiyonlarına, ateş ve yara ayrışmalarına neden olacağı için mutlaka drene edilmelidir [44,45].

2.4.2. Enfeksiyon

Enfeksiyon ortamdaki bakteri ve konak rezistansındaki imbalanstan kaynaklanır. Yara yerinde 10⁵ org/gr'ın üzerinde bakteri olması klinik ve eksperimental enfeksiyona işaret eder. Postoperatif yara enfeksiyonu en sık 3. ve 5. günlerde görülür. Yara yerinde kızarıklık, pürülan akıntı, hassasiyet, ateş, lökositoz görülür. Basit enfeksiyonlarda dikiş alınarak drenaj yapılabilir. Şiddetli enfeksiyonlarda yara bölgesinin dren kullanılarak veya açık drenaja

bırakılarak drene edilmesi gerekir. Yara pansumanı için kullanılan mesh'lerin yaranın drenajı ve oksijenizasyonunu bozmadan uygulanması gerekir. Gram boyama, kültür ve antibiyogram mutlaka yapılmalıdır. Kültür sonucu çıkana kadar gram boyama yardımı ile ampirik antibiyoterapi başlanmalıdır [46,47,48].

2.4.3. Yara Açılması

Yara Açılması en çok ameliyat sonrası 6. veya 10. günler arasında ortaya çıkar. Malignitesi olan, kaşektik, şiddetli distansiyonu ve kusması olan, akciğer problemleri olan hastalarda sıktır. Yara enfeksiyonu ve hematoma katkıda bulunur. Reoperasyon riski olan hastalarda retansiyon dikişleri kullanılabilir. Retansiyon dikişleri ameliyat sonrası ödem nedeniyle gevşek bağlanmalıdır [49].

2.4.5. Hipertrofik Skar

Hipertrofik skar aşırı kollojen yapımı sonucu oluşur. Yara ile sınırlıdır. Ortalama olarak cilt seviyesinin 4mm üstündedir. Skar yerinde ödem ve kaşıntı vardır. Zaman içinde geriler, tamamen normale gelebilir [50].

3. PERİODONTAL YARA İYİLEŞMESİ

Periodontal dokuların iyileşme kapasitesi, periodontal tedavinin etkinliği ile mümkün olmaktadır [51]. Düzgün bir şekilde uygulandığında periodontal tedavi ağrıyı, eksüdayı, dişeti iltihabını ve kanamayı ortadan kaldırabilir. Aynı zamanda periodontal cepleri azaltabilir, enfeksiyonu ortadan kaldırabilir, yumuşak doku ve kemiğin tahrip olmasını durdurabilir ve anormal diş hareketliliğini azaltabilir. [52,53,54]. Diğer faydalar, optimal oklüzal işlevi sağlamak, hastalık tarafından tahrip olan dokuyu geri kazandırmak, fizyolojik diş eti konturunu yeniden oluşturmak ve hastalığın nüksetmesini önlemektir, bunların tümü doğal diş yapısının korunmasına yardımcı olur [55].

Tüm periodontal tedavilerden sonra temel iyileşme süreçleri aynıdır. Bu süreçler, dejener olmuş doku kalıntılarının giderilmesi ve hastalıkla yok olan dokuların yenilenmesiyle meydana gelir. Bu periodontal yapıların yenilenmesi ve onarımı anlamına gelir, ancak illa ki atışmada artış olacağı anlamına gelmez [56].

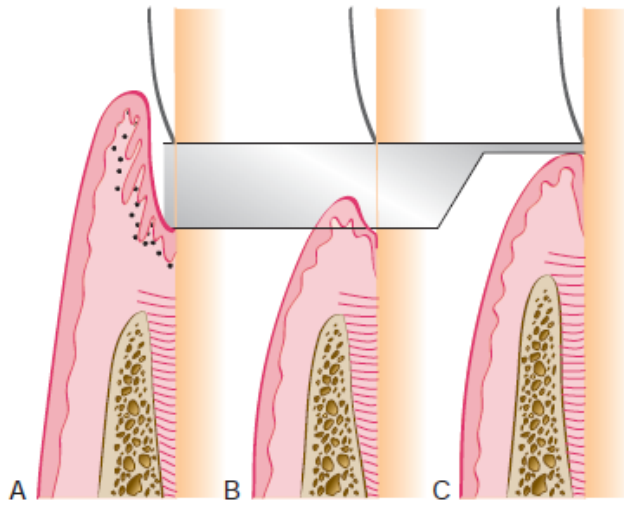
Rejenerasyon: Rejenerasyon, yeni hücrelerin ve hücre içi maddelerin büyümesi ve farklılaşması ile yeni dokular veya parçalar oluşturmak için üretilen bir yapının doğal yenilenmesidir. Rejenerasyon, yok edilen aynı tip dokudan veya onun öncüsünden büyüme yoluyla gerçekleşir. Periodonsiyumda, dişeti epitelinin yerini epitel alır; altta yatan bağ dokusu ve periodontal ligaman bağ dokusundan türetilir. Kemik ve sement, her ikisinin de öncüsü olan bağ dokusu ile değiştirilir. Farklılaşmamış bağ dokusu hücreleri, kemik ve sementi oluşturan osteoblastlara ve sementoblastlara dönüşür [56].

Periodonsiyumun rejenerasyonu sürekli bir fizyolojik süreçtir. Normal koşullar altında, olgunlaşan ve ölenlerin yerini alması için sürekli olarak yeni hücreler ve dokular oluşturulmaktadır; buna aşınma ve yıpranma onarımı denir [57]. Diş eti epitelinde ve

periodontal bağın bağ dokusunda mitotik aktivite, yeni kemik oluşumu ve sürekli sement birikimi ile kendini gösterir [56].

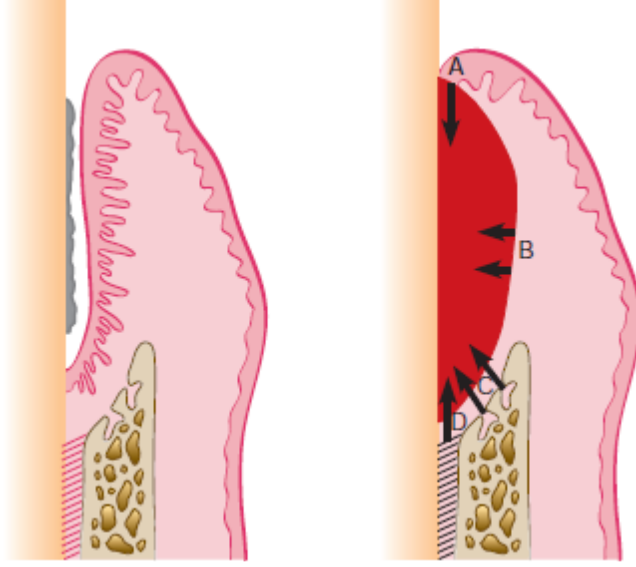
Yıkıcı periodontal hastalık sırasında bile rejenerasyon meydana gelir. Dişeti ve periodontal hastalıkların çoğu kronik inflamatuvar süreçlerdir ve bu nedenle iyileştirici lezyonlardır. Yenilenme, iyileşmenin bir parçasıdır. Bununla birlikte, hastalık sürecini sürdüren bakteri ve bakteri ürünleri, ortaya çıkan iltihaplı eksüda ile birlikte, yenilenen hücre ve dokulara zarar verir ve böylece iyileşme sürecinin tamamlanmasını engeller [56].

Periodontal tedavi, bakteriyel plağı ortadan kaldırarak ve yeni ataşman oluşumunu sağlayacak koşulları yaratarak, rejenerasyonun önündeki engelleri ortadan kaldırır ve hastanın dokuların doğal rejeneratif kapasitesinden yararlanmasını sağlar. Periodontal tedaviden hemen sonra rejeneratif aktivitede kısa bir "sıçrama" meydana gelir, ancak hiçbir lokal tedavi prosedürü rejenerasyonu teşvik etmez veya hızlandırmaz [56].



Şekil-2: Cep eliminasyonunun iki olası sonucu. A, Tedaviden önce periodontal cep. B, Normal sulkus, cebin tabanı seviyesinde yeniden oluşturuldu. C, Daha önce hastalık nedeniyle açığa çıkmış kök yüzeyinde restore edilmiş periodonsiyum; buna yeni ataşman denir. Gölge alanlar periodontal hastalığın neden olduğu soyulmayı gösterir. [56]

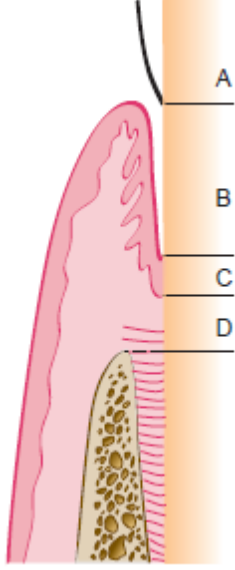
Onarım: Onarım hastalıklı marjinal diş etinin devamlılığını eski haline getirir ve kökte önceden var olan periodontal cebin tabanı ile aynı seviyede normal bir dişeti sulkusu oluşturur [56] (Şekil 2, B). Yara izi ile iyileşme (healing by scar) adı verilen bu süreç, kemik yıkımını durdurur ancak dişeti tutunması veya kemik yüksekliği kazanımı ile sonuçlanmaz [58]. Yıkılan periodonsiyumun eski sağlığına kavuşması, epitel ve bağ dokusu hücrelerinin hasarlı bölgeye rejenerasyonunu, mobilizasyonunu ve yeterli sayıda hücre sağlamak için lokal mitotik bölünmeleri arttırmayı içerir [56] (Şekil 3).



Şekil-3: Bir periodontal cebin iyileşme aşamalarında yenilenen hücrelerin kaynakları. Solda, tedavi öncesi cep. Sağda, tedaviden sonra oluşan pıhtı, kenar epiteli A'dan gelen hücreler tarafından istila edilir; B, dişeti bağ dokusu; C, kemik iliği ve D, periodontal ligament. [56]

Hastalıklı diş eti ve ataşmanın kök üzerindeki seviyesine kavuşması için (tamamen veya kısmen) tedavide özel malzeme ve teknikler bulunmalıdır (Şekil 2, C). Bunlar kullanılmazsa veya başarılı olunmazsa, dokular yalnızca onarım işlemine tabi tutulur; bu, bağlantı aparatını yeniden modellemek için dokunun yenilenmesini içerir, ancak bağlanma düzeyinin veya yeni kemik yüksekliğinin yeniden kazanılmasını içermez. Bu nedenle periodonsiyumun yeniden inşası (periodonsiyumun rekonstrüksiyonu) ve kemik yüksekliği kazanımı için önemli terapötik tekniklere ihtiyaç duyarız [56].

Yeni Ataşman: Yeni ataşman, yeni periodontal ligament liflerinin yeni semente gömülmesi ve dişeti epitelinin daha önce hastalıkla soyulmuş bir diş yüzeyine bağlanmasıdır. Bu tanımdaki kritik ifade, "daha önce hastalık nedeniyle soyulmuş diş yüzeyi" dir (Şekil 4, alan B). Diş etinin veya periodontal bağın, tedavi sırasında (veya dişlerin restorasyonlar için hazırlanması sırasında) çıkarıldıkları diş alanlarına tutturulması, periodonsiyumun basit bir şekilde iyileşmesini veya yeniden bağlanmasını temsil eder, yeni bir bağlantıyı değil [59].



Şekil-4: Mine yüzeyi (A). Cep oluşumu nedeniyle soyulmuş sement alanı (B). Bağlantı epiteliyle kaplı sement alanı (C). Bağlantı epiteliyle kaplı apikal sement alanı (D). Yeni ataşman terimi, yeni bir bağlantı epitelini ve B bölgesinde oluşacak olan bağlı bağ dokusu liflerini ifade eder. [56]

Yeniden bağlanma terimi, dokuların cerrahi olarak çıkarılmasından veya sementteki travmatik yırtılmalardan sonra, diş kırılmalarında veya periapikal lezyonların tedavisi gibi daha önce cebe maruz kalmamış kök alanlarındaki onarımı ifade eder [56] (Şekil 4, alan D).

Periodontal ligaman dişi kemiğe bağlayan yoğun fibröz bir bağ dokusu olarak tanımlanmakta ve temel fonksiyonunun alveol içinde dişe destek olmak ve sement ile kemik arasındaki fizyolojik ilişkiyi devam ettirmek olduğu bildirilmektedir [60,61]. Dolayısı ile iyileşme sürecinde yer alacak hücresel faaliyetler bu yapı içerisinde gerçekleşmektedir.

PDL’da görülen iyileşmenin 2 grup altında incelenebileceği belirtilmektedir [62]:

- ❖ Uygun iyileşme
 - Normal iyileşme (kök rezorpsiyonu yok)
 - Semental rezorpsiyon ile yüzey rezorpsiyonu (onarıma bağlı rezorpsiyon)
- ❖ Uygun olmayan iyileşme
 - Kemiksel replasman rezorpsiyonu (ankiloz)
 - Enfeksiyona bağlı rezorpsiyon

Diş travmaya maruz kaldığında; apekstekki damar-sinir paketinde ve periodontal dokularda çeşitli derecelerde zarar görülmektedir. Her durumda travmaya karşı ilk reaksiyon iltihapsal süreç olarak belirtilmektedir. Eğer bu süreç minimal düzeyde olursa, PDL’nın iyileşmesi uygun iyileşme olarak tanımlanan normal iyileşme (kök rezorpsiyonu yok) ile gerçekleşmektedir [62,63].

Eğer kök yüzeyi zarar görürse ve travmayı izleyen iltihapsal süreç yeterli yoğunlukta ise; osteoklastik aktivite sonucu kök rezorpsiyonu görülmektedir. Birçok durumda, bu rezorpsiyon semental onarım görülen yüzey rezorpsiyonu ile sonuçlanmakta ve bu rezorpsiyonun geçici olacağı bildirilmektedir. Bu iyileşme, semental rezorpsiyon ile yüzey rezorpsiyonu (onarıma bağlı rezorpsiyon) olarak tanımlanmaktadır [62].

Eğer devamlı uyaran olduğunda; pulpa kanalı enfekte ise veya etkilenen kök yüzeyinde enfeksiyon varsa iyileşme görülmemekte ve tüm kök rezorbe olana kadar iltihapsal rezorpsiyon devam etmektedir. Bu durum enfeksiyona bağlı rezorpsiyon olarak tanımlanmaktadır [62].

İlk enflamasyondan sonra, kökte zarar gören alan; iyileşmenin tipini belirlemektedir. Etkilenmiş kök yüzeyi küçük ise o bölgede canlı kalan sementoblastlar yeni sement oluşturmakta ve PDL yenilenen bölgeyi kaplamaktadır. Etkilenen kök yüzeyi büyük ise kemik üreten hücreler, kök yüzeyinde sement oluşmadan önce kök yüzeyine yapışmaktadır. Kök yüzeyine direkt olarak kemik yapıştığında rezorpsiyon ve apozisyonu içeren fizyolojik yapı-yıkım olayları gerçekleşmektedir. Rezorpsiyon aşamasında, osteoklastlar dentini rezorbe ederken zorlanmaktadır. Buna karşın apozisyon aşamasında dentinden daha çok kemik oluşmakta ve sonuçta kök kemik ile yer değiştirmektedir. Bu iyileşme kemiksel replasman rezorpsiyonu (ankiloz) olarak tanımlanmaktadır [62,63,64,65,66].

3.1. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi Sonrası İyileşme

Cerrahi olmayan periodontal tedavi bittikten hemen sonra, tamamen veya kısmen epitel dokudan yoksun olan cep alanını bir kan pıhtısı doldurur. Yara yüzeyinde görülen genişlemiş kılcal damarlar ve bol polimorfonükleer lökositlerin bulunduğu dokularda da kanama mevcuttur. Bunu, doku olgunlaştıkça küçük kan damarlarının sayısında bir azalma ile hızlı bir granülasyon dokusu çoğalması izler [67].

Sulkusun restorasyonu ve epitelizasyonu genellikle 2 ila 7 gün gerektirir ve birleşme epitelinin restorasyonu, hayvanlarda tedaviden 5 gün sonra gerçekleşir. Olgunlaşmamış kolajen lifleri 21 gün içinde ortaya çıkar [68,69,70,71,72]. Dişten yanlışlıkla kopan sağlıklı dişeti lifleri ve epiteldeki yırtıklar iyileşme sürecinde onarılır [73,74]. Bazı araştırmacılar, ölçekleme ve küretaj ile tedavi edilen maymunlarda ve insanlarda iyileşmenin, yeni bağ dokusu eki olmayan uzun, ince bir bağlantı epitelinin oluşumuyla sonuçlandığını bildirmiştir. [75,76,77]

3.2. Periodontal Cerrahi Sonrası Yara İyileşmesi

Periodontal plastik cerrahi işlemler; dişleri çevreleyen dişeti ve alveolar mukoza miktarı, konumu veya morfolojisindeki defektleri düzeltmek amacıyla uygulanan cerrahi işlemleri kapsamaktadır [78]. Periodontal plastik cerrahi işlemlerle yetersiz keratinize dişeti miktarını arttırmak ve oral mukozadan daha dirençli bir yapı oluşturmak, hastanın oral hijyen uygulamalarını kolaylaştırmak, yüksek frenilum ve kas ataşmanlarını ortadan kaldırıp çekme hareketlerini kısıtlamak, çeşitli formdaki dişeti çekilmelerini tedavi ederek estetik ve fonksiyonel sorunları düzeltmek hedeflenir [79].

3.1.1. Mukogingival Operasyonlar Sonrası Yara İyileşmesi

Dişeti çekilmesi dişeti pozisyonunun apikale yer değiştirmesi dolayısıyla kök yüzeyinin açığa çıkması olarak tanımlanabilir [80]. Marjinal dişeti çekilmesinin başlıca 2 sebebinin plağın indüklediği periodontal enflamasyon ve fırçalamaya bağlı travma olduğu kabul edilir [81]. Aynı zamanda okluzal travma, bazı zararlı alışkanlıklar (kalem ısırma, tırnak yeme vs.), dişteki morfoljik anomaliler, dişin malpozisyonu, periodontal cerrahi, bitişik dişlerin çekimi sonucunda da lokalize dişeti çekilmeleri gözlenebilir. Çekilme sonucu açıkta kalan kök yüzeyleri hipersensivite ve hasta için estetik problemlere yol açabilir ve çeşitli mukogingival operasyonlarıyla açık kök yüzeyleri kapatılarak yapışık dişeti miktarı artırılırken estetik problemlerde giderilmeye çalışılır [80,82].

Geleneksel mukogingival cerrahi, esas olarak yapışık dişetinin korunmasını ve yeniden teminini amaçlar [83]. Bazı çalışmalar, yeterli miktarda keratinize dokunun periodontal sağlığın sürdürülmesinde, ataşman kaybının önlenmesinde ve frenulum çekmelerinde çok gerekli olduğunu belirtmektedir [84,85]. Mukogingival cerrahi sadece keratinize dişeti genişliğini arttırmaya çalışmayan, aynı zamanda açığa çıkan köklerin kapatılmasını da kendine hedef seçen bir yöntemdir. Bu hedef, hastaların estetik ihtiyaçları sonucu ortaya çıkan bir durumdur. Hastalar için sadece fonksiyonel olarak kabul edilebilir sonuçların elde edilmesi yeterli görülmemektedir. Kaybolan fonksiyondan başka kaybolan şeklin, rengin, konturun ve estetiğin temini de önemli bir istek olarak tedaviyi gerektirmektedir [86].

3.1.1.1. Serbest Dişeti Grefti Operasyonundan Sonra İyileşme

Björn (1963) tarafından tanımlanmış olan serbest dişeti grefti, yapışık dişeti genişliğinin arttırılması amacıyla uygulanan bir periodontal plastik cerrahi tekniğidir. (Şekil-5) Keratinize dişeti miktarını arttırmak, kök yüzeyini kapatmak, yüksek frenulum etkisini ortadan kaldırmak ve hastanın oral hijyenini sağlayabileceği doku konturlarını oluşturmak amacıyla kullanılır [87].



Şekil-5: Serbest dişeti grefti. [88]

Yüksek başarı yüzdesi sebebiyle klinikte sıklıkla tercih edilen serbest dişeti grefti uygulamalarının bazı dezavantajları bulunmaktadır. Alıcı bölgede görülen renk farkı ve

özellikle verici bölgede oluşturulan yara yüzeylerinin sekonder iyileşmeye bırakılması sebebiyle postoperatif ağrı ve kanama meydana gelmesi başlıca dezavantajlardandır [89,90].

Greftin başarısı bağ dokusunun hayatta kalmasına bağlıdır. Greft ve alıcı yatak arasındaki arayüzün lifli organizasyonu 2 ila birkaç gün içinde gerçekleşir [91]. İlk gün bağ dokusu ödemli ve düzensiz hale gelir. İyileşme ilerledikçe ödem çözülür ve dejenere olmuş bağ dokusu yeni granülasyon dokusu ile değiştirilir. Greftin revaskülarizasyonu ikinci veya üçüncü günden itibaren başlar [92,93]. Alıcı yatağından gelen kılcal damarlar, yeni kılcal damarlar ağı ve önceden var olan damarlarla anastomoz oluşturmak için grefte çoğalır [94].

Greft damarlarının çoğu dejenere olur ve yenileri ile değiştirilir ve bunlardan bazıları yeni dolaşıma katılır. Yüzeyin orta bölümü en son damarlanır, bu ancak onuncu günde tamamlanır. Epitel, bazı bölgelerde meydana gelen tam nekrozla birlikte dejenerasyona ve sarkmaya uğrar. (20,80) Dördüncü gün ince bir yeni epitel tabakası oluşur ve yedinci günde rete mandalları (epitel uzantıları) gelişir [95,96].

Mikroskobik olarak görüldüğü gibi, orta kalınlıktaki bir greftin (0.75 mm) iyileşmesi 10.5 haftada tamamlanır; daha kalın greftler (1.75 mm) 16 hafta veya daha uzun sürebilir. (43) Greftin fonksiyonel entegrasyonu on yedinci günde gerçekleşir, ancak greft morfolojik olarak aylarca çevre dokudan ayırt edilebilir [97].

Yumuşak doku grefti teknikleri, ağız içinde ikinci bir yara yeri oluşturulması, uzun cerrahi süresi, yüksek doku morbiditesi, operasyon sırasında ve sonrasında yarattığı rahatsızlık sebebiyle hastalar tarafından zor tolere edilen cerrahilerdir. SDG operasyonlarından sonra oluşan komplikasyonlar genellikle verici bölge ile ilgilidir. Damakta geniş bir alanda bağ dokusu açıkta kaldığı için operasyon sonrası kanama önemli bir problemdir. Kanama özellikle cerrahi sonrası 3-7 günde olur. Bu sürede yeni damar oluşumu başladığından en ufak irritasyon kanamaya sebep olur. Oluşan kanama cerrahi prosedürden çok operasyon sonrası irritasyon ve travmaya bağlıdır [98]. Ayrıca primer kapanma sağlanabilen diğer greft tekniklerine göre operasyon sonrası ağrı da daha fazla olur. Verici bölge iyileşmesi 2-4 haftada olur. Reepitelizasyon genellikle 3 haftada tamamlanır [99].

3.1.1.2. Laterale Kaydırılan Flep Operasyonundan Sonra İyileşme

Mukogingival cerrahi operasyon yöntemlerinden olan laterale kaydırılan flep (LKF) operasyonu periodontal tedavide keratinize ve yapışık dişetini arttırmak ve lokalize dişeti çekilmelerini kapatmak amacıyla Grufe ve Warren (1956) tarafından geliştirilmiştir. [100,101,102].



Şekil-6: Laterale kaydırılan flep. [103]

Kozmetik problemlere, hipersensitiviteye ve servikal kök çürüklerine sebep olan dişeti çekilmelerinin tedavi seçeneklerinden bir tanesi laterale kaydırılan flep tekniğidir [104]. (Şekil-6) Laterale kaydırılan flep tek bölge operasyonu olması, estetik açıdan başarılı sonuçlar elde edilmesi, yeterli kan desteğine sahip olması ve dişeti çekilmelerini kapatabilmesi gibi avantajlara sahiptir [105]. Laterale kaydırılan flep sonrası verici bölgede oluşan yara yüzeyi sekonder olarak iyileşmeye bırakılmaktadır.

Caffesse ve ark. LKF operasyonu sonrası flebin revaskülarizasyonunu, flebi üç farklı bölgeye ayırarak defekt tabanı, flebin en koronal kısmı ve önceden varolan defektin ortası şeklinde incelemişlerdir. 9. günde alınan örneklerde defekt tabanındaki flepte vaskülarizasyon çevre dokulardan belirgin farklılıklar göstermemiştir. Bu bölgede flep yumuşak doku, kemik iliği, periodontal membrandan beslenir. Ayrıca flebin en kronal ve orta kısmında artan kapiller looplarla flebin dişe iyi adapte olduğu gözlenmiştir. 21. günlük örneklerde ise operasyon bölgesinde vaskülarizasyonun arttığı ve artık tam bir vasküler ağı kurulduğu saptanmıştır [106].

3.1.2. Gingivektomi / Gingivoplasti Operasyonundan Sonra İyileşme

Gingivektomi ve gingivoplasti işlemleri dişeti büyümlerinin ve kemik üstü ceplerin eliminasyonu, kron boyu uzatma, depigmentasyon ve nekrotizan ülseratif gingivitis sonrası bozulan gingival yapının düzeltilmesi amacıyla uygulanan işlemlerdir. (Şekil-7) Gingivektomi ve gingivoplasti işlemlerinden sonra meydana gelen geniş yara yüzeyleri sekonder şekilde iyileşirler. Postoperatif süreçte iyileşme süreci primer iyileşmenin beklendiği yara yüzeylerinden daha uzun sürede tamamlanır [107].



Şekil-7: Gingivektomi. [108]

GV/GP operasyonundan hemen sonraki reaksiyon yüzeyde koruyucu pıhtı oluşur. Pıhtının altındaki dokuda akut iltihap ve yer yer nekroz meydana gelir. İyileşme bu pıhtı tabakasının 0.3-0.5 mm altında başlar [109].

12-24 saat sonra yara kenarlarındaki epitel hücreleri granülasyon dokusunun üzerine doğru proliferer olur. Yeni epitel dokusu granülasyon dokusunu üzerindeki kontamine olmuş pıhtı tabakasından ayırır. Yara kenarlarındaki epitelyal aktivite 24-36 saatler arasında maksimum düzeydedir. Yeni epitel hücreleri yara kenarlarındaki epitel dokusunun bazal ve derin spinoz tabakalarından kaynaklanır. Ağız epitelinin proliferasyon hızı 24 saatte 0.5mm dir. Yara yüzeyinin epitelizasyonu 5-14 gün arasında tamamlanır. Keratinizasyonun tamamlanarak epitelin tam olarak iyileşmesi yaklaşık bir ay alır [110].

GV/GP'den sonraki ilk 12 saat içinde sementoblastlarda hafif bir azalma görülür. Ayrıca, alveol kretinin dış yüzeyindeki osteoblastik tabakada yer yer bozulmalar meydana gelir. Alveol kretinde yeni kemik oluşumu operasyondan sonraki 4 gün içinde meydana gelir. Yeni sementoid doku ise 10-15 gün içinde ortaya çıkar [111].

İlk 24 saatte, iltihap ve nekroz alanlarının hemen altında yeni bağ dokusu hücreleri özellikle, anjioblastlarda bir artış meydana gelir. Üçüncü günde bölgede birçok genç fibroblast vardır. Damarlanması fazla granülasyon dokusu kronale doğru hafifçe büyüyerek yeni serbest dişeti kenarı ve dişeti oluğunu oluşturur. Periodontal membran damarlarından kaynaklanan kapillerler granülasyon dokusu içine uzanırlar ve iki hafta içinde dişeti damarlarıyla bağlantıya geçerler. Bağ dokusunun tam olarak iyileşmesi yaklaşık 7 hafta alır [111].

3.1.3. Frenektomi Operasyonundan Sonra İyileşme



Şekil-8: Frenektomi. [108]

Bir müköz membran katlantısı olan ve kas lifleriyle sarılmış olan frenulum, dudak ve yanak mukozasına ve/veya dişeti ve periosteuma bağlanan anatomik bir yapıdır [112].

Frenulum bağlantısı serbest dişetine dek uzandığında, dudak-yananın fizyolojik hareketleri dişeti kenarının dişten ayrılmasına sebep olur. Sulkus veya cep ağzında meydana gelen bu çekme hareketi plak birikimine, oral hijyen uygulamalarının güçleşmesine ve serbest dişetinin apikale doğru göçüne sebep olmaktadır [113]. Kalın bir frenulum ortodontik tedavilere direnerek tedavi sürecinde güçlük çıkarır, tedaviyi takiben de üst kesici dişler arasında diastemaya sebep olabilir [114,115].

Birçok farklı teknikle uygulanabilen frenektomi temel olarak frenulum ataçmanının altındaki kemiğe kadar olan bağlantısıyla birlikte çıkarılması işlemidir. (Şekil-8) Bu tekniklerin birçoğunda iyileşme sekonder iyileşme şeklindedir [112,116].

4.PERİODONTAL YARA İYİLEŞMESİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Yara iyileşmesi, sadece yara bölgesiyle sınırlı değil, tüm sistemleri barındıran hücresel, fizyolojik ve biyokimyasal olaylar bütünüdür. Bu olaylar dizisi lokal ve/veya sistemik kaynaklı birçok faktör tarafından etkilenebilir. Yara iyileşme süreci kesintiye uğrar veya uzarsa kanama, enfeksiyon, hipertrofik skar, keloid, yara açılması gibi çeşitli komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Bunun farkında olup operasyon öncesi/sırası/sonrasında bununla ilgili önlemlerin alınması önemlidir.

4.1.Sistemik Faktörler

4.1.1. Beslenme

Yara iyileşmesi için enerji ve anabolik olaylara gereksinim vardır. Beslenme bozukluğu olan hastalarda yara iyileşmesi tam olmaz, gecikir ve bu kişilerin enfeksiyona karşı savunma mekanizmaları yeterli olmadığından yara yerinde enfeksiyon gelişme riski yüksektir [117]. Tablo 3’de perioperatif beslenme desteği ve dozları ile ilgili özet bilgiler verilmiştir [118].

4.1.1.1. Yara İyileşmesi İçin Gerekli Besin Kaynakları

Karbonhidratlar ve yağlar: Hücrenin enerji kaynağı olarak yara iyileşmesinde rol alırlar. Ayrıca hücre sentezinde; özellikle hücre membranı sentezinde yağların rolü büyüktür. Eksiklikleri yara iyileşmesini olumsuz etkiler [119].

Proteinler: Serum protein konsantrasyonu 2 g/dl'nin altına düştüğü zaman yara iyileşmesinde önemli ölçüde bozulma olur. Protein eksikliği enflamatuvar fazı uzatır, fibroblastların yara kenarından göç edip proliferasyonunu ve kollajen üretimini bozar [119,120]. Yara iyileşmesi için bütün aminoasitler gereklidir ancak; metionin, sistin, sistein ve arjinin gibi aminoasitler hayati önem taşırlar [119].

4.1.1.2. Yara İyileşmesi İçin Gerekli Vitaminler

A vitamini: Sebzelerdeki karotenden elde edilen yağda çözünür bir vitamindir. Enflamasyon fazında makrofajların çoğalma ve aktivasyonuna katkıda bulunduğu, kollajen aktivitesini düzenlediği, epitel hücre farklılaşmasını desteklediği ve immün cevabı stimüle ettiği bildirilmiştir. Kronik kortikosteroid kullanan hastalarda, diyabetik hastalarda, ciddi yaralanması olan hastalarda, kemoterapi veya radyoterapi alan hastalarda 25.000 IU/gün dozunda A vitamini kullanımı önerilmiştir [121,122].

B vitamin kompleksi: B vitamini eksiklikleri yara iyileşmesini bozar ve deri bulguları olan birçok bozukluk ile ilişkili olabilir. Özellikle, B1 (tiamin) eksikliğinin yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir [123].

C vitamini: Askorbik asit, demir ve oksijenle beraber kollajen sentezi sırasında, lizin ve prolinin hidrolizasyonu için gerekli olan suda çözünür bir vitamindir. C vitamini eksikliği kollajen sentezinde azalma, anjiyogenezde düşüş ve kanamada artışına yol açmaktadır. Bu sebeplerle C vitamini eksikliği olan kişiler yara iyileşmesinde enfeksiyona daha yatkındır. Eksikliği olmayan hastalarda ek olarak verilmesi yara iyileşmesini hızlandırmaz. Eksikliğinde günde 1-2 g C vitamini verilmesi önerilmektedir [121,124,125].

E vitamini: Antioksidan özelliği ile hücre membran bütünlüğünün korunmasını sağlar. E vitamininin yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkisini gösteren hayvan deneyleri bulunmasına karşın, insanda olumlu etkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır. Sistemik E vitamini kullanımının cerrahi yara iyileşmesi üzerinde olumsuz etkileri olduğu, A vitamini kullanımının bu olumsuz etkileri hafiflettiği, topikal E vitamini kullanımı hakkında da çelişkili çalışmalar bulunduğu ve zararlı etkilerinin olabileceği bildirilmiştir [118].

K vitamini: Yağda çözünen bir vitamindir. II, VII, IX ve X numaralı pıhtılaşma faktörlerinin üretiminde önemli bir unsur olduğundan, eksikliğinde yara içinde hematoma oluşur. İyileşmeyi geciktirir ve bölgeyi enfeksiyona eğilimli hale getirir [124,126].

4.1.1.3. Yara İyileşmesi İçin Gerekli Mineraller

Çinko: Yara iyileşmesi için gerekli olan, protein sentezinde DNA-RNA polimeraz enzim sisteminin, kollajenaz ve metalloproteazların kofaktörüdür¹³. A ve C vitamininin emilimini artırır¹⁴. Eksikliğinde epitelyal ve fibroblastik proliferasyonun azaldığı gösterilmiştir. Şiddetli stres ve uzun süre steroid kullanımının çinko eksikliğine yol açabileceği bildirilmiştir¹³. Yara bakımında, çinkonun topikal uygulanmasının antiseptik ve antienflamatuvar rol oynadığı bildirilmiştir [121].

Demir: Kollajen sentezi sırasında, C vitamini ve oksijenle birlikte lizin ve prolinin hidrolizasyonu için gerekli bir elementtir. Bu nedenle demir eksikliğinde kollajen üretiminde bozukluklarla karşılaşılabilir [125].

Selenyum: Balık, et, işlenmemiş tahıl ürünleri, süt ürünleri, soya fasulyesi gibi besinlerde bulunur. Glutasyon peroksidazın önemli bir bileşeni olarak biyolojik membranları korumak için serbest radikal temizleyicisi gibi davranır [121].

Bakır: Birçok enzim sistemi için kofaktör olan mineraldir. Kollajen fibrillerinin kovalent çapraz bağlarının oluşumunda rol oynar [121].

Magnezyum: Protein ve kollajen sentezinde kofaktör olarak görev yapar [124,126].

Su: Epidermal ve dermal hücrelerin sitoplazmik komponentidir. Su dengesinin düzenlenmesi yara iyileşmesi için çok önemlidir. Hidrasyon hücre proliferasyonu ve migrasyonunu kolaylaştırır [121].

4.1.2. Dolaşım bozuklukları

Kan dolaşımının iyi olmaması yara sahasına yeterli kan gitmesine engel olarak yara iyileşmesini geciktirir.

4.1.2.1. Anemi

Anemi, eritrosit sayısında ve hemoglobin miktarında bir azalma ile ortaya çıkan, kan miktarı veya kalitesindeki bir eksikliktir. Anemilerde, dolaşım bozukluğu olmadığı halde dokulara yeterli oksijen ulaşamadığından yara iyileşmesi gecikir [119,127]. Anemi, kan kaybının, kusurlu kan oluşumunun veya artmış eritrosit yıkımının bir sonucu olabilir [128]. Anemiler, hücresel morfoloji ve hemoglobin içeriğine göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılır:

- Makrositik hiperkromik anemi (pernisyöz anemi)
- Mikrositik hipokromik anemi (demir eksikliği anemisi)
- Orak hücreli anemi
- Normositik-normokromik anemi (hemolitik veya aplastik anemi).



Şekil-9: Pernisioz anemi. [128]

Pernisioz anemi, hastaların %75'inde dil değişikliğine neden olur. Papilla atrofinin bir sonucu olarak dil kırmızı, pürüzsüz ve parlak görünür. Ayrıca diş etinde belirgin solukluk vardır (Şekil-9). Demir eksikliği anemisi, benzer dil ve dişeti değişikliklerine neden olur. Demir eksikliği anemisi olan hastalarda glossit ve oral mukoza ve orofarenksin ülserasyonundan oluşan ve disfajiye (Plummer-Vinson sendromu) indükleyen bir sendrom tanımlanmıştır. Orak hücreli anemi, neredeyse yalnızca siyahlarda görülen kalıtsal bir kronik hemolitik anemidir. Solukluk, sarılık, halsizlik, romatoid belirtiler ve bacak ülserleriyle karakterizedir. Ağız değişiklikleri arasında, ağız mukozasında solukluk ve sarımsı renk değişikliği ile birlikte, interdental septanın trabeküllerinin kendine özgü bir basamak hizalaması ile çenelerin genel osteoporozu yer alır. Periodontal enfeksiyonlar orak hücre krizini hızlandırabilir [129]. Aplastik anemi, kemik iliğinin eritrosit üretmemesinden kaynaklanır. Etiyolojisi genellikle toksik ilaçların kemik iliği üzerindeki etkisi veya kırmızı kan hücrelerinin lösemik hücreler tarafından yer değiştirmesidir. Oral değişiklikler, oral mukozanın soluk renk değiştirmesini ve eşlik eden nötropeni nedeniyle enfeksiyona duyarlılığın artmasını içerir [128].

4.1.2.2. Trombositopeni

Trombositopeni, trombosit üretimi eksikliğinden veya artmış trombosit kaybından kaynaklanan azalmış trombosit sayısının durumunu tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Purpura, azalmış trombositlerin bir sonucu olarak kanamanın meydana geldiği deri veya mukoza zarının morumsu görünümünü ifade eder. Trombositopenik purpura idiyopatik olabilir (yani, Werlhof hastalığında olduğu gibi etiyolojisi bilinmemektedir) veya işlev gören kemik iliğinin azalmasından ve dolaşımdaki trombositlerin sayısında sonuç olarak bir azalmadan sorumlu olan bazı bilinen etiyolojik faktörlere ikincil olarak ortaya çıkabilir. Bu tür etiyolojik faktörler arasında kemik iliği aplazisi, kemik iliğinde megakaryositlerin yer değiştirmesi, iliğin

tümör ile değiştirilmesi; radyasyon, radyum, aminopirin veya arsenik ajanları gibi ilaçlarla iliğin yok edilmesi yer alabilir [128].



Şekil-10: Trombositopenik purpuralı bir hastada hemorajik diş eti iltihabı. [128]

Trombositopenik purpura, düşük trombosit sayısı, uzun süreli pıhtı retraksiyonu ve kanama süresi ve normal veya hafif uzamış pıhtılaşma süresiyle karakterizedir. Deride veya mukoza zarında kendiliğinden kanama var. Peteşi ve hemorajik veziküller ağız boşluğunda, özellikle damakta, bademcik sütunlarında ve yanak mukozasında meydana gelir. Diş etleri şiş, yumuşak ve kırılgan. Kanama kendiliğinden veya en ufak bir provokasyonla gerçekleşir ve kontrol edilmesi zordur. Dişeti değişiklikleri, lokal tahrişe anormal bir tepkiyi temsil eder. Dişeti durumunun ciddiyeti, lokal faktörlerin ortadan kaldırılmasıyla önemli ölçüde hafifletilir [128] (Şekil-10).

4.1.3. Kalıtsal Hastalıklar

Ehlers Danlos sendromu, marfan Sendromu gibi birçok kalıtsal hastalığın yara iyileşmesini etkilediği bilinmektedir.

4.1.3.1. Ehlers Danlos Sendromu

Klasik Ehlers-Danlos sendromu (EDS), esas olarak ciltte aşırı genişleme, anormal yara iyileşmesi ve eklem hipermobilitesi ile karakterize kalıtsal bir bağ dokusu hastalığıdır. Klasik EDS prevalansının 1: 20.000 olduğu tahmin edilmektedir. Daha önce belirlenmiş iki alt tipi EDS tip I veya gravis tipi, EDS tip II veya mitis tipi vardır [130].

Kolay morarma sık görülen bir bulgudur ve spontan ekimozlar şeklinde kendini gösterir, sıklıkla aynı bölgelerde tekrar eder ve özellikle incik ve diz gibi açıkta kalan bölgelerde ciltte karakteristik kahverengimsi bir renk değişikliğine neden olur. Normal bir pıhtılaşma durumuna rağmen, örneğin dişlerin fırçalanmasını takiben uzun süreli kanamaya doğru bir eğilim vardır. Bu kanama diyatezi, normal perivasküler kollajen eksikliği olan anormal bir kılcal yapı ile açıklanır ve bu da kesme kuvvetlerine maruz kaldığında yırtılan kütanöz kan damarlarının zayıf desteğiyle sonuçlanır. EDS'li hastalarda trombosit agregasyonu, pıhtılaşma faktörleri ve

kanama süresinin laboratuvar araştırması genellikle normaldir. Rumpel-Leede (veya Hess) testi, (kılcal kırılğanlığı gösteren test) pozitif olabilir [130,131].

4.1.3.2. Epidermolizis Bülloza

Epidermolizis bülloza (EB) nadir görülen otozomal dominant veya resesif geçişli bir hastalıktır. Deri ve mukozalarda frajilite artışına bağlı olarak minör travmalar sonucu tekrarlayıcı mekanik bül oluşumu ve erozyon ile karakterize çok sayıda bozukluğu içine alan bir grup hastalıktır. Bül oluşumu epidermis veya bazal membranda (dermo-epidermal bileşke) bulunan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu gelişir. Hastaların büyük bir çoğunluğunda bulgular doğumda veya doğumdan kısa bir süre sonra ortaya çıkarken, hafif formlar çocukluk dönemine veya erken erişkin döneme kadar bulgu vermeyebilir [132,133].

1962’de Pearson elektron mikroskopik yöntemlere dayanarak EB’yi üç büyük fenotipik gruba ayırmıştır. Bunlar sırasıyla EB simpleks (EBS), junctional EB (JEB), distrofik EB (DEB)’dir. Daha sonra 2007’de yeni sınıflama yapılmış ve EB dört ana gruba ayrılarak Kindler Sendromu da sınıflamaya eklenmiştir. Epidermolizis bülloza kalıtsal geçişin şekline, bülün ayrışma seviyesine, lezyonların klinik ve morfolojik özelliklerine, hastalığın yaygın ya da sınırlı oluşuna ve deri dışı komplikasyonların varlığına göre sınıflandırılır. Olguların %92’si EBS, %5’i DEB, %1’i JEB ve %2’si sınıflanamayan tip olarak bildirilmektedir. Junctional ve distrofik tipler gibi şiddetli EB formlarına belirgin morbitideye yol açan deri dışı komplikasyonlar eşlik edebilir [134,135]. EB’de sık görülen komplikasyonlar; ikincil yara enfeksiyonları, sepsis, pigmenter değişiklikler, el ve ayak parmaklarında yapışıklıklar, milia oluşumu, gelişme geriliği, anemi, kaşeksi, dolaşım yetersizliği, eklemelerde fleksiyon kontraktürleri, tırnak yitimleri, mukozal erozyonlar ve buna bağlı gastrointestinal motilite ve absorbsiyon bozuklukları, hastalığın zemininde gelişebilen deri kanserleridir [134].

Dil, bukkal mukoza, damak, ağız tabanı ve gingiva hastalıktan etkilenir. [136]18 Oral bölgede en sık görülen bulgu büllelerdir. Tekrarlayan bülle skar oluşumuna neden olarak mikrostomi, ankiloglossi, dilde atrofi ve oral vestibülün ortadan kalkmasına neden olur. Damakta oral milia (Genellikle ağız tabanında olan fibrin dolu küçük kistler) görülür. Dişlerde defektli mine ve yaygın atipik çürükler görülebilir. Mikrostomi nedeniyle ağız açma kısıtlıdır. Ciddi perio- dontal hastalık ve oral kanserler görülebilir [137].

Kesin bir tedavisi olmayıp palyatif tedavi yöntemleri uygulanır. Tedavide amaç öncelikle yeni bül oluşumunu önlemek için travmadan kaçınmak, sekonder enfeksiyonları önlemek, yara iyileştirmesini hızlandırmak ve nutrisyonel destek sağlamaktır. Bu nedenle hasta ve hasta yakınları travmadan kaçınmak ve yara bakımı konusunda eğitilmelidir [133]. Ülser ve erozyonların günlük bakımı yapılmalıdır. Yeni çıkan büllelerin steril olarak patlatılması gerekir. Ayrıca yara iyileşmesini hızlandıran kapatıcı yara örtüleri kullanılmalıdır. Enfeksiyon ve skar oluşumu gibi komplikasyonların önlenmesi ve tedavi edilmesi gerekmektedir. Çünkü epidermolizis büllozanın yara iyileşmesini etkilediği bilinmelidir [138].

4.1.3.3. Marfan Sendromu

Marfan sendromu, tahmini prevalansı 10.000 ila 20.000 kişide bir olan otozomal dominant bir durumdur. Vücudun birçok bölümünü etkileyen nadir görülen kalıtsal bir bağ dokusu bozukluğudur. 1Coğrafi, etnik veya cinsiyet tercihi yoktur. Bu rahatsızlığa sahip bireylerin ailelerinin %49'unda aile öyküsü Marfan sendromu olduğu bulunmuştur [139].

Marfan sendromunun klinik belirtileri yaşla birlikte daha belirgin hale gelir. Marfan sendromunun en yaygın semptomu miyopidir ve Marfan sendromlu bireylerin %60'ında ektopia lentis vardır. Marfan sendromu olan kişilerde ayrıca retina dekolmanı, glokom ve erken katarakt oluşumu riski daha yüksektir. Kardiyovasküler malformasyonlar, Marfan sendromunun yaşamı en çok tehdit eden görünümüdür [140].

Marfan sendromunun patogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır. Bununla birlikte, fibrillin-1 gen mutasyonlarının baskın bir olumsuz etki yarattığına inanılmaktadır.18 Fibrillin, hem elastik hem de elastik olmayan bağ dokularının hücre dışı matrisinin mikrofibrillerinin önemli bir bileşenini oluşturan ve normal elastik fibrillogenez için gerekli olan hücre dışı bir matris proteinidir. [1]19 Fibrillin-1 mutasyonu mikrofibril oluşumunu bozarak fibrillin protein anormalliklerine ve ardından bağ dokusunu zayıflatmaya neden olur [141].

4.1.3.4. Osteogenezis İmperfekta

Kırılğan kemik hastalığı olarak da bilinen osteogenezis imperfekta, hücre dışı matrisin kalıtsal bir bozukluğudur [142]. Osteogenezis imperfekta yaklaşık olarak 10.000 ila 20.000 doğumda 1'i etkiler [143]. Genetik olarak heterojen bir iskelet displazisi olup, genel popülasyondan daha yüksek mortaliteye sahiptir. Elde edilen düşük kemik kütesine ek olarak, osteogenezis imperfektalı hastalar, yaşla ilişkili kemik kaybı yaşarlar ve bu da kırık riskini daha da artırır [144]. Osteogenezis imperfektanın başlıca nedeni, tip I kollajeni kodlayan iki gendeki mutasyonlardır [145,143]. Osteogenezis imperfektada kırılğan kemikler, osteopeni, düşük kas kütesi, herniler, ligaman ve eklem gevşekliği vardır. Skarlaşma normaldir ve cilt esnek değildir. Tip I kollajen mutasyonu vardır [146,147].

4.1.4. Hormonlar

Yara iyileşmesinde tiroid, surrenal, hipofiz ve pankreas hormonlarının etkili olduğu ileri sürülmektedir.

4.1.4.1 Steroid Hormonları

Birçok çalışma, glukokortikoidlerin iyileşme süreci ve fibröz doku üretimi üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu nedenle steroidler, akciğerde interstisyel fibroz gibi uygunsuz yara izinin meydana geldiği durumlarda uygulanır. Steroidlerin, enflamatuvar süreci azaltarak etkilerini dolaylı olarak mı uyguladıkları yoksa kollajen birikimini değiştirmek için doğrudan fibroblastlar üzerinde mi hareket ettikleri hala net değildir [148].

4.1.4.2. Kadın Cinsiyet Hormonları

Ergenlik, hamilelik ve menopoz sırasında dişeti değişiklikleri kadın hastada fizyolojik hormonal değişiklikler ile ilişkilidir. Ergenlik ve hamilelik sırasında bu değişiklikler, klinik olarak belirgin bir hemorajik eğilime yol açan baskın bir vasküler bileşen ile spesifik olmayan enflamatuvar reaksiyonlarla karakterizedir. Menopoz sırasındaki oral değişiklikler, ağız mukozasının incilmesi, dişeti çekilmesi, kserostomi, tadın değişmesi ve ağızda yanmayı içerebilir. Her aşama ile ilişkili değişiklikler Puberteye sıklıkla diş etinin plağa abartılı bir tepkisi eşlik eder [149]. Belirgin iltihaplanma, ödem ve dişeti büyümesi, normalde nispeten hafif bir dişeti tepkisi ortaya çıkarabilen lokal faktörlerden kaynaklanır. Yetişkinlik yaklaştıkça, dişeti reaksiyonunun şiddeti, lokal faktörler devam etse bile azalır. Ancak normal sağlığa tam dönüş, bu faktörlerin ortadan kaldırılmasını gerektirir. Ergenlik döneminde dişeti hastalığının prevalansı ve şiddeti artmasına rağmen, diş eti iltihabı tüm ergenler için evrensel bir olay değildir. İyi ağız hijyeni ile önlenabilir [150].

4.1.4.3. Tiroid Hormonları

Paratiroid hipersekresyonu, iskeletin genelleştirilmiş demineralizasyonunu, genişlemiş ilik aralıklarında bağ dokusunun proliferasyonu ile artmış osteoklaziye ve kemik kistleri ve dev hücreli tümörlerin oluşumunu sağlar [151]. Bu hastalığa osteitis fibrosa cystica veya von Recklinghausen kemik hastalığı denir. Lamina duranın kaybı ve çenelerdeki dev hücreli tümörleri, hiperparatiroid kemik hastalığının geç belirtileridir ve bu da kendi içinde nadirdir. Lamina duranın tamamen kaybı sıklıkla meydana gelmez ve klinisyenler buna çok fazla tanısız önem verebilir. Lamina dura kaybı, Paget hastalığı, fibröz displazi ve osteomalazi ile de ortaya çıkabilir [150].

Raporlar, hiperparatiroidili hastaların %25 ila %50'sinin ilişkili oral değişikliklere sahip olduğunu ileri sürmektedir [152,153,154]. Bu değişiklikler arasında maloklüzyon ve diş hareketliliği, yakından birbirine geçmiş trabeküller ile alveolar osteoporozun radyografik kanıtı, periodontal ligaman boşluğunun genişlemesi, lamina dura ve radyolüsent kist benzeri boşluklar yer alır. Kemik kistleri, bol miktarda hemosiderin yüklü makrofajlar ve dev hücrelerle fibröz doku ile dolar. Bu kistlere kahverengi tümörler denir, ancak bunlar tümör değildir. Daha doğrusu, bu kistler onarıcı dev hücreli granülomlardır. Bazı durumlarda bu lezyonlar dişlerin periapikal bölgesinde ortaya çıkar ve endodontik kökenli bir lezyonun yanlış teşhisine yol açabilir [155].

4.1.5. Büyüme Faktörleri

Hücre bölünme ve çoğalmasını uyarabilen ve organizmada önemli işlevleri bulunan çeşitli proteinlerin sentezine yol açabilen polipeptidlerdir. Bu maddeler genel olarak, trombositler, makrofajlar, epitel hücreleri, fibroblastlar ve endotel hücreleri tarafından yapıp salgılanmaktadır [156,157] (Tablo-1).

Tablo-1: Yara iyileşmesinde görev alan büyüme faktörleri. [158]

Büyüme Faktörü	Kaynak	Etki Mekanizması
Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)	Trombosit	Re-epitelizasyon
Fibroblast Büyüme Faktörü FGF-a(1), FGF-b(2), FGF-4	Makrofaj,endotel hücreleri	Fibroblast proliferasyonu Anjiogenez
İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)	Plazma, trombosit	Endotel ve fibroblast proliferasyonu
Keratinosit Büyüme Faktörü	Dermal fibroblast	Keratinosit proliferasyonu
Transforming Büyüme Faktörü (TGF- β 1, β 2)	Trombosit,makrofaj	Fibroblast ve makrofaj kemotaksisi, ESM sentezi,proteaz inhibitörlerinin sekresyonu
Transforming Büyüme Faktörü (TGF- α)	Makrofaj, keratinosit	Re-epitelizasyon
Trombosit Türevi Büyüme Faktörü (TDGF)	Trombosit, makrofaj,keratinosit	Fibroblast ve makrofaj kemotaksisi, fibroblast proliferasyonu, ESM sentezi
Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)	Keratinosit, makrofaj	anjiogenez

Büyüme faktörlerinin herhangi bir hücreyi etkileyebilmesi hücrenin reseptöre sahip olup olmamasına bağlıdır. Reseptöre bağlanma sonucu hücre içinde özgün bir cevaba neden olan bir seri sinyal ortaya çıkar. Etki, çoğunlukla tirozin kinaz uyarılarak sağlanır. Her hücrenin farklı büyüme faktörleri için farklı sayıda reseptörü bulunur. Büyüme faktörlerinin o bölgedeki konsantrasyonu ve reseptöre bağlanan miktarı, elde edilecek sonucu belirler [159]. Matriks, büyüme faktörlerinin bağlanıp çözülmesini ayarlayarak, ortamdaki faktörler için rezervuar görevi görür [156,157].

4.1.6. Etnik Özellikler

Yara iyileşmesi, büyüme çağındaki çocuklarda daha hızlı olur [119]. Cinsiyet ve pre-post menapozal dönemlerin yara iyileşmesinde etkisi olabilir. İleri yaşlarda yara iyileşmesi yavaş olup daha az skar dokusu oluşur. Yaşlılarda yara iyileşmesinin enflamasyon aşamasında bazı yavaşlamalar olur. Özellikle yaraya makrofaj ve lenfosit göçünde gecikme olur. Bu

gecikmeden dolayı yaradaki enfeksiyona karşı direnç ve doku yıkım artıklarının temizlenmesinde azalma gözlenebilir. Epitel hücrelerinin ve fibroblastların proliferasyonu yavaşlar [160]. Yaşlılarda yara iyileşmesinin çeşitli aşamalarında değişiklikler olur. Yaşlılarda immobilizasyon, yemek hazırlama ve sindirimdeki zorluklar nedeniyle beslenme düzeyi yeterli olmayabilir. Bunun sonucunda gelişebilecek protein, C vitamini, tiamin, çinko ve magnezyum eksikliği yara iyileşmesinde gecikmeye neden olmaktadır [161]. Bu değişiklikler sadece yaş ile değil ek sistemik hastalıklarla da (diyabet, ateroskleroz vb.) ilgilidir [162]. Skar oluşumu gençlerde ve kadınlarda daha sık görülmekte, diğer yaş gruplarında ise eşit olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalarda postmenapozal kadınlarda yara iyileşmesinin daha yavaş, ancak skar gelişiminin daha az olduğu görülmüştür. Yara bölgesine ekzojen olarak eklenen östrojenin yara iyileşmesini hızlandırdığı ancak skar gelişimini de arttırdığı tespit edilmiştir [163]. Zencilerde iyileşme esnasında keloid oluşumu sık görülür [119].

4.1.7. Kronik Hastalıklar

Diyabet, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, kanser ve KVK'ler gibi kronik hastalıklar yara iyileşmesini bozar [119].

4.1.7.1. Diyabet

Diyabette, anjiyopatiye (damarlardaki patolojik değişim) bağlı olarak lokal dolaşım bozukluğu, enfeksiyon ve periferik nöropati (sinirlerdeki patolojik değişim) nedeniyle yara iyileşmesi bozulur. DM insülin salgılanmasındaki düşme ve/veya insülinin etkisinde azalma ile ortaya çıkan, yüksek kan şekeri düzeyi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Çevresel, genetik ve yaşam biçimi gibi değişik faktörlerin de DM oluşumuna katkısı bildirilmektedir [164]. İlerleyici bir hastalık olan DM, kontrol altına alınmadığı takdirde ciddi komplikasyonlarla birlikte morbidite ve mortalite artışına yol açarak toplum ve birey açısından büyük bir sağlık sorunu haline gelmektedir [165]. Çeşitli aşamalarda yara iyileşme sürecini engelleyen birçok faktör, gecikmiş yara iyileşmesi ve buna bağlı mortalite ve morbiditede artışa yol açar [166]. DM'un yara iyileşmesi üzerindeki olumsuz etkileri tam olarak açıklanamamakla birlikte, yüksek kan şekeri düzeyinin; hücre proliferasyonu ve kollojen yapımını engellemesi, fibroblast oluşumu ve büyüme faktörlerini azaltması, yara dokusu hücrelerindeki apoptozisi arttırması, anjiyogenez, granülasyon dokusu oluşumu, kemotaksi ve fagositozu azaltmasına bağlı olarak enfeksiyon oluşumunu arttırması gibi etkileriyle bu durumun altında yatan temel neden olduğu düşünülmektedir [167].

Diyabetli bireyler diş tedavisine gideceği gün ya da bir gün önce mutlaka açlık kan şekeri düzeyini ölçtürmeli ve bu bilgiyi diş hekimine söylemelidir. Diyabetli bireylerde dental tedavi için en uygun zaman kahvaltıdan sonraki saatlerdir. Randevuya gelmeden önce insülin enjeksiyonunu ve kahvaltısını yapması mutlaka söylenmelidir. Hastaların diş tedavisinden sonra yemek yiyemeceğini düşünerek insülin uygulamayı bırakmamaları gerekir. Çünkü stres kan şekerini yükseltebilir. İnsülin uygulandıktan sonra eğer normal yenmesi gereken gıdalar alınamıyorsa kalori açığı sıvı yiyecek/içecekler ile kapatılmalıdır. İnsülin dozu atlanmamalı, mutlaka her zaman uygulanan dozunda ve zamanında yapılmalıdır [168,169].

4.1.7.2. Hipertansiyon

Hipertansiyon, 140 mm Hg'den yüksek sistolik kan basıncı veya 90 mm Hg'den yüksek diyastolik kan basıncı olarak tanımlanır. Yaşlılar arasında en yaygın ve potansiyel olarak tehlikeli tıbbi durumlardan biridir ve 75 yaş ve üzeri erkeklerin yaklaşık üçte ikisini ve kadınların dörtte üçünü etkilemektedir [170,171].

Ateroskleroz, hipertansiyonun kan damarlarının duvarındaki endotele zarar vermesinden kaynaklanır³³; aortu ve ana dallarını, koroner arteri ve daha büyük serebral arteri etkiler. Arteriyel değişiklikler arasında damarların lümeninin daralması, arteriollerin zayıflaması ve sonunda damarın yırtılması yer alır. Ateroskleroz, miyokard enfarktüslerinin ve serebrovasküler kazaların yaygın bir nedenidir [172].

Porto Riko Yaşlı Diş Sağlığı Çalışması, periodontitisin yetişkinler arasında zayıf kan basıncı kontrolüne katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir.⁴¹ Bununla birlikte, bu bulguyu doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Dişeti hiperplazisi, hipertansiyon tedavisinde kullanılan Nifedipin, Diltiazepan, Verapamil ve Amlodipinin (kalsiyum kanal blokerleri) bir yan etkisidir.⁴² Şiddetli vakalarda, dokunun cerrahi olarak çıkarılması gerekebilir [173,174]

Hipertansiyon tedavisi için kullanılan ilaçlar, potansiyel olarak geniş diş çürümelerine, ağız yaralarına ve ağız enfeksiyonlarına neden olan kserostomiye neden olabilir. Kserostomili hastalar sıklıkla yutma güçlüğü ve glossodiniden şikâyet ederler. Tiyazid diüretikler, α - / β -blokerleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokerleri, kserostomi riskini artırır. Likenoid reaksiyonlar gibi mukoza lezyonlarına birkaç hipertansif ilaç da neden olabilir [175].

4.1.7.3. Kronik Böbrek Yetmezliği

Gelişimsel ve dental gerilikler sonucu maloklüzyonlarla birlikte glomerüler filtrasyon çok düşük seyrediyorsa dişte mineralizasyon bozuklukları ve mine hipoplazileri gözlenebilir.¹² D vitamini metabolitleri eksiklikleri sebebiyle hastada; çene kemikleri demineralizasyonu, trabekül ve lamina dura kaybı, dev hücreli lezyonlar ve metastatik kalsifikasyonlar izlenebilir. Hemodiyalize giren hastalarda pulpa kalsifikasyonları sıklıkla gözlenir [176].

Trombosit disfonksiyonu ve antikogülan kullanımı sebebiyle kanama zamanının uzadığı unutulmamalı, dental tedaviler mümkünse hemodiyalizden 1 gün sonra yapılmalıdır [177]. Hepatit bulaşma riski açısından dental işlemler sırasında gereken önlemler alınmalıdır [176]. Hastaya böbrek transplantasyonu yapılacaksa işlemten önce tüm dental tedavilerinin bitirilmesi gerekmektedir [176,178,179,180]. Nakil sonrası siklosporin kullanımına bağlı olarak dişeti büyümeleri izlenir. Siklosporin yerine Takrolimus kullanımı ve plak kontrolüyle hiperplazi kontrol altına alınır [176].

İmmün sistem baskılayıcı ilaçlar kullanan tüm hastalar gibi Candida Albicans vb mantar enfeksiyonları gözlenebilir. Ayrıca bu ilaçlar enfeksiyon belirtilerini baskıladığı için ağız içi ve radyografik muayene dikkatli yapılmalıdır. Herpetik stomatit, çok sayıda aktif

çürük lezyonu ve selülit gelişen enfeksiyonlar gibi durumlarda sıvı-elektrolit dengesi bozulacağından bu koşulların oluşmaması için koruyucu diş hekimliği uygulamalarına önem verilmelidir [176].

Ca/P oranının yüksek seyretmesi ve yeterli kalori alımı için çoğunlukla yumuşak ve işlenmiş gıdalar tüketilmesi diş taşı birikimini kolaylaştırır. İlaç reçete edilirken böbrekten atılan ilaçlardan kaçınılmalıdır. Dental tedaviler sırasında sekonder enfeksiyon odağı olabilecek dişler çekilmeli, radikal kararlar alınmalıdır [178]. Hemodiyaliz ve transplantasyon hastalarında profilaksi gerekmektedir [179].

4.1.7.4. Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH)

KVH, kalbi, kan damarlarını (arterler, kılcal damarlar ve damarlar) veya her ikisini birden etkileyen herhangi bir hastalığı ifade eder. KVH'nin nedenleri çeşitlidir. Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, obezite, diyabet, sağlıksız beslenme, stres, tütün kullanımı ve fiziksel hareketsizlik gibi bazı risk faktörleri; yaşam tarzı değişiklikleri ve / veya ilaçlarla kontrol edilebilir. Öte yandan, değiştirilemeyen risk faktörleri arasında ileri yaş, kalıtsal eğilim, cinsiyet ve etnik köken bulunur [181].

KVH'leri tedavi etmek için kullanılan ilaçların yan etkileri ağız boşluğunu etkiler. Ağız kuruluğu, ağızda yanma, tat değişiklikleri ve likenoid reaksiyonlar, kalp yetmezliği ilaçlarının yan etkileriyle bağlantılıdır. 54 Epidemiyolojik kanıtlar, periodontal enfeksiyonlar, ateroskleroz ve vasküler hastalıklar arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Amerikan Periodontoloji Akademisi'ne göre periodontal hastalık, koroner arter hastalığı olma olasılığını ikiye katlayabilir. KVH ve periodontal hastalık arasındaki ilişki, farklı biyolojik mekanizmalarla açıklanabilir [182].

Uzun süreli antikoagülan tedavisi gören bazı hastalar, cerrahi prosedürler sırasında aşırı kanama riski altındadır. Diş hekimleri, işlemin türü ve protrombin zamanı (INR) hakkında hastanın doktoruna danışmalıdır. Stabil INR'si olan hastalar için, 2 ila 4 terapötik aralıkta, hastanın diş çekimi gerektirdiği durumlarda bile oral antikoagülanlar kesilmemelidir. Klopidoğrel / dipiridamol ile kombine aspirin gibi antiplatelet tedavi gören hastalarda, dental prosedürlerden sonra postoperatif kanama artmış olabilir. Bununla birlikte, bu kanama yerel hemostatik önlemler kullanılarak yönetilebilir [183].

4.1.7.5. Kanser

Hem tümör kitlesi hem de kemoterapi vücut savunma mekanizmalarını bozar. Bu hastalarda özellikle kontamine yaraların iyileşmesi oldukça zor olmaktadır. Kanserin varlığı ve kanser tedavisinin etkileri normal yara iyileşmesinde değişikliklere neden olur [184,185]. Kötü beslenme, kanser hastalarında en yaygın olarak bulunan komorbid (ek bozukluk) durumdur. Beslenme yetersizliği, gecikmiş cilt onarımı ve zayıf yara iyileşmesi ile ilişkilidir. Kemoterapi veya radyasyon tedavisi gören hastalar, kötü beslenme sonucu yetersiz kalori ve protein riski altındadır. Kemoterapi nötropeni ve trombositopeniye neden olur, bu da nötrofiller ve trombositler gibi inflamatuvar hücrelerin cilt onarımı için kullanılabilirliğini azaltır. Bu eksiklikler bir hastayı enfeksiyona daha duyarlı hale getirir ve makrofaj fonksiyonunu bozarak

yara iyileşmesinin inflamatuvar fazını uzatır [184,186]. Nötrofilin temel rolü fagositoz olduğundan, hastanın enfeksiyona karşı birincil savunması azalır [184]. Radyasyon tedavisi bazal membranda mitotik üremeyi bozar, bu da epidermisin incelmeye ve hatta dermisin fibrozuna yol açabilir [186,187].

Kanser başlangıçta bir yara olarak ortaya çıkabilir, ancak yaralarda da kanser gelişebilir [186,188,189]. Ek olarak, yaralanma kemoterapi ekstremitasyonundan ve radyasyon tedavisinin akut ve gecikmiş etkilerinden de kaynaklanabilir [184,186]. Yaralar olarak ortaya çıkabilecek en yaygın maligniteler arasında tedavi edilmemiş bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve melanom (metastatik veya birincil hastalığın bir belirtisi olabilir) bulunur [189,190]. Bu fenomenin klasik bir örneği, kan akışını aşan, aşınan ve ardından ülserleşen bir bazal hücre karsinomunu ifade eden "kemirgen ülseri" dir. Bu lezyonların görünümü değişiklik gösterir ve iyileşmeyen veya başka şekilde iyi huylu bir yara ile karıştırılabilir [3]. Malignitelerin sadece %3'ü başlangıçta ülser olarak ortaya çıktığından ve malign dönüşümler daha da az yaygın olduğundan tanı genellikle gecikir [189,191].

Bazı atipik yaralar kanserle aynı anda ortaya çıkabilir. Bu durum sıklıkla piyoderma gangrenozum (PG) ve vaskülit gibi inflamatuvar ülserlerde görülür. Piyoderma gangrenozum, bir veya daha fazla ağrılı, kronik nekrotizan ülserlerle karakterize, sınırları vahşice zayıflamış, nedenleri bilinmeyen inflamatuvar bir süreçtir [189,190]. Piyoderma gangrenozum, hastaların %75'ine varan oranlarda kanser ve inflamatuvar bağırsak hastalığı dahil olmak üzere başka birçok durumla ilişkilidir. Vaskülit, deri dahil herhangi bir organı veya sistemi etkileyebilen ve endorgan hasarıyla sonuçlanabilen kan damarlarının iltihabı ve nekrozu olarak tanımlanır. Vaskülit, enfeksiyonlar, ilaçlar, bağ dokusu hastalıkları ve kanser gibi belirli tetikleyicilerin neden olabileceği bir reaksiyon modelini temsil eder. Vaskülitin klinik görünümü, etkilenen altta yatan damarların boyutuna bağlıdır [190].

4.1.8. İlaçlar

Kortikosteroidler, antikoagulanlar, antineoplastik ilaçlar, penisilamin, siklosporin A gibi ilaçlar, yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen ajanlardır [119,127,192]. Kortikosteroidler enflamasyonu, protein ve kollajen sentezini ve epidermal proliferasyonu (epidermal hücre çoğalması) azaltırlar, vazokonstriktif özelliklerinden dolayı doku iskemisine (dokunun kanlanamaması durumu) de yol açabilirler. Kortikosteroidlerin, yaralanmadan önceki 72 ve sonraki 48 saat içinde verilmeleri, yara iyileşmesini inhibe etmektedir. Bu etkiler, sistemik vitamin A verilmesi ile tersine çevrilebilir. İmmünsüpresifler ve antineoplastikler, enflamasyonla ilgili hücrelerin fonksiyonlarını inhibe ederek yara iyileşmesini bozar ve oluşturduğu lökopeni (lökosit konsantrasyonundaki azalma) sebebiyle enfeksiyona eğilimi arttırırlar. Antikoagülanlar (pıhtılaşmayı önleyici maddeler) da kanamayı ve hematoma oluşma riskini arttırırlar. Kemoterapötikler ise trombositleri ve büyüme faktörlerini, ayrıca kollajen sentezini azaltmaktadır. Özellikle preoperatif dönemde alınırlarsa, bu etkileri daha güçlüdür. Ayrıca, bu ajanlar aspirin ve fenilbutazon gibi steroid dışı antienflamatuvarların, hayvanlarda yara gerilme gücünü azalttığı gösterilmiştir. Kanama riskinde artışa da neden olmaktadır [192].

4.1.8.1. Bifosfonat Kullanımı

Bifosfonatlar osteoporöz, metabolik kemik hastalıkları, metastatik kemik hastalıkları, Paget hastalığı ve multipl myelom gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan antirezorptif ilaçlardır. Çeşitli tümörlere bağlı gelişen hiperkalsemi, kanser hastalarının kemik metastazı ile kombine olduğu durumlarda hastalarda yaşam standartlarını artırmak ve hastaların daha konforlu bir duruma gelmelerini sağlamada kullanılmaktadır [193,194]. Fakat bifosfonatların kullanımının önemli yan etkileri bulunmaktadır. Bu etkilerden en önemlisi osteonekroz olarak literatürde yer almaktadır. Çenelerde bifosfonat nedenli gelişen osteonekroz terimi ilk olarak 2002’de Marx ve Stern tarafından şu şekilde tanımlanmıştır: “Durumu debride edildiğinde daha da kötüye giden ve miktarında artış görülen iyileşmeyen ekspoze kemiktir.” [195]. Bifosfonatların etki mekanizmaları ve kemik metabolizması karmaşık olmakla birlikte kemik yapımı ve yıkımının biyolojik kimyasal ve hücrel yollarını kapsamaktadır. Bu ilaçlar, molekülün merkezinde karbonun oksijenin yerini almasından ötürü parçalanmalara karşı çok dirençlidirler ve bu sebeple kemik matriksinde birikmelere ve 11 yıldan daha uzun süren yarılanma ömrüne sahip olmaları ile literatürde açıklanmaktadır. Bu ilaçlar ayrıca osteoklastik aktivite üzerinde güçlü inhibitörlerdir. Bu ilaçların lipid affiniteleri düşük olduğundan GIS’ten emilimleri düşük olmakla birlikte değişime uğramadan böbreklerden atılmaktadırlar. Bununla beraber kemiğe yüksek affiniteleri bulunmaktadır. Ayrıca bifosfonatların anti-anjiyogenez özelliği bulunmakla birlikte T hücrelerini aktive ettiği bildirilmiştir [196].



Şekil-11: Mandibulada evre 1 mronj ağız içi ve radyografik görüntüsü. [197]

Osteonekrozun çenelerde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada kemik remodellinglerinin alveoler krette tibiaya göre 10 kat, mandibulanın inferior sınırındaki kemiğe göre 5 kat ve mandibular kanal seviyesindeki kemiğe göre 3-5 kat remodelling gerçekleştiğini bildirmiştir. Sonuç olarak da çene kemiklerindeki remodelling sebebiyle daha fazla oranda bifosfonat tutulumun olduğu ve daha kolaylıkla birikime sebep olduğu bildirilmiştir³. Bifosfonatların kullanımına bağlı çenelerde görülen osteonekrozun mandibulada %65 oranında, maksillada %26 oranında hem maksilla hem mandibulada bulunma olasılığının ise %9 olduğu bildirilmiştir [198].

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği (AAOMS) 2014 yılında BRONJ (Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw) yani çene kemiğinin bisfosfonatla ilişkili osteonekrozu terimini çene kemiğinin ilaçla ilgili osteonekrozu anlamına gelen MRONJ

(Medication related osteonecrosis of the jaw) terimi olarak değiştirmiştir. Bu tanıma göre hastalar:

- Antirezorptif veya antianjiyojenik ilaç kullanmış olmaları
- Ağız, yüz veene bölgesinde 8 haftayı geçen ağız içi veya ağız dışı sondun penetre olabildiği fistül varlığına sahip olan patolojik kemik veya ekspoze duruma gelip gözle görülebilir ölçüde açığa çıkmış kemiğe sahip olmaları
- Çenede radyoterapi geçmişine ya da metastatik hastalığa sahip olmamaları durumunda MRONJ hastası olarak kabul edilebilmektedirler [198].

Sonuç olarak mronj hastalarındaene kemiğinde oluşan nekrozlar ve antianjiyojenik ilaç kullanımı damarsal yenilenmeyi inhibe etmesi ile yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir.

4.1.9. Sigara Kullanımı

Sigaranın yara iyileşmesi üzerindeki olumsuz etkilerine içeriğindeki hangi maddelerin yol açtığı henüz tam olarak bilinmemekle birlikte sigaranın yara iyileşmesini bozmasında etkili mekanizmalar; cerrahi bölgesinde iskemiye neden olan vazokonstriksiyon ve hipoksi, inflamatuvar iyileşme cevabının bozulmasıyla bakteriosit mekanizmaların hasar görmesi ve kollajen metabolizmasının bozulması olarak açıklanmaktadır [199]. Yara iyileşmesindeki gecikmeden özellikle nikotin, CO (karbon monoksit) ve hidrojen siyanid sorumlu tutulmaktadır [200]. Dumanın farmakolojik olarak en etkili bileşeni olan nikotinin yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen özellikleri şu şekildedir;

- Nikotinin kemik üzerindeki hücresel seviyede etkisi osteoblastlar, osteoklastlar, fibroblastlar ve makrofajlar üzerinden gerçekleşir. Yüksek dozlarda nikotin osteoblastlara negatif etki ederken osteoklastları stimüle etmektedir ve kemik dokuda rezorpsiyona neden olmaktadır [201,202]. Düşük dozlarda nikotin ise osteoblastları stimüle etmektedir ve proliferasyonlarını artırmaktadır [203]. Nikotin yüksek dozlarda eritrosit, fibroblast ve makrofajların proliferasyonunu ve migrasyonunu azaltır, hafif dozlarda primer fibroblastlarda ATP üretimine neden olur ve stres cevap proteinlerinin proliferasyonunu arttırır. Hücrenin yaşam süresinin uzaması, fibroblastların artması, fibrozis ve skar oluşumuyla sonuçlanır [204].
- Nikotin trombosit adezyonunu artırmasıyla mikropıhtı oluşmasına neden olur ve mikroperfzyonu azaltır. Mikroperfzyonun azalması trombotik mikrovasküler tıkanıklığa ve doku iskemisine neden olmaktadır [205].
- Nikotinin plazma hormonlarına önemli veeşitli etkileri vardır. Sigara içenlerde kanda B-endorfin gibi katekolaminler, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol seviyeleri yüksek bulunmuştur. Katekolamin salınımı, epitel oluşumunu azaltan ve yara iyileşmesini geciktiren hormonların oluşumunu stimüle etmektedir [200]. Adrenal ve periferel katekolaminlerin salınması kalp hızını, kan basıncını, O² ihtiyaını arttırır ve dokudaki kan akımını ve oksijenlenmeyi azaltarak ciltte vazokonstriksiyona yol açar [206].

Sigara içimini takiben akut dönemde de orta ve büyük çaplı arterlerde kan akımının azaldığı rapor edilmiştir [207]. Dumandaki CO, hemoglobine oksijenden 200 kat daha fazla ilgi duymaktadır. Böylece hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesini azaltmakta ve dokulara ulaşan oksijen konsantrasyonunu azaltmaktadır. On dakika sigara içilmesi dokularda O²'nin 1 saat azalmasına neden olur, günde 20 adet sigara içen bir insanda 20 saat doku hipoksisi olur. Hücresel hipoksiye bağlı olarak iyileşmesi gecikmektedir [208].

Sigara dumanı içerisinde bulunan pek çok toksik ve iritan kimyasal maddenin damar endotelinde hasara neden olduğu belirtilmiştir [209]. Endotel hasarının görüldüğü bölgelerde trombositlerin aktive oldukları ve bu bölgelerde agregre olarak damar çapını daralttıkları ve sekrete ettikleri vazokonstriktör maddeler nedeni ile kan akımını azalttıkları bilinmektedir.26 Sigara dumanı içinde bulunan oksidan maddelerin endotel membranındaki lipidlerde peroksidasyona yol açtığı gösterilmiştir. Lipid peroksidasyon ürünlerinin de yine endotel hücrelerine toksik etki yaptıkları bilinmektedir [210]. Bu etkiler sigara ve doku nekrozu riski arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır.

4.1.10. Bağışıklık Sistemi

İyileşme cevabını yöneten ve yarayı enfeksiyona karşı koruyan bağışıklık sistemi yara yeri iyileşmesini etkileyen önemli bir faktördür. Bağışıklık sistemini değerlendirmede önemli bir kriter total lenfosit sayısıdır. Hafif lenfosit eksikliğinde değer 1200-1800 hücre/ mm³ arasında olmaktadır. Bu değer 800 hücre/mm³ olduğunda ciddi bir total lenfosit eksikliği göz önünde bulundurulmalıdır. HIV ile enfekte hastalarda bağışıklık cevabında düşüş görülürken, hastalığın ilerleyen safhalarında hastalar bağışıklığı baskılayıcı tedavi olarak belli aralıklarla yüksek doz steroid kullanırlar [211]. Siklosporin gibi bağışıklık sistemini baskılayıcı yeni ajanlar olmasına rağmen; bu hastalarda yara iyileşmesine görünür bir etkisi olmamıştır. Diğer ilaçlar da iyileşme sürecini geriye çekebilir, bağışıklık sisteminin cevabını ve hücre metabolizmasını değiştirebilir. Dışarıdan verilen kortikosteroidler; prolil hidroksilaz ve lizil oksidaz aktivitesini azaltmakta, fibroplaziyi, kollajen ve yeni damarların oluşumunu baskılamaktadır [212].

4.1.11. Stres

Stresin insan sağlığı ve sosyal davranış üzerinde büyük etkisi vardır.

Kardiyovasküler hastalık, kanser, riskli yara iyileşmesi ve diyabet gibi birçok hastalık stres ile ilişkilidir. Çok sayıda çalışma, nöroendokrin bağışıklık dengesinin stres kaynaklı bozulmasının sağlık açısından önemli olduğunu doğrulamıştır [213]. Stresin patofizyolojisi, esas olarak hipotalamik-hipofizadrenal ve sempatik-adrenal medüller eksenler veya sempatik sinir sistemi aracılığıyla gerçekleşen bağışıklık sisteminin deregülasyonuna neden olur [214].

Hem insanlarda hem de hayvanlarda yapılan çalışmalar, psikolojik stresin yara iyileşmesinde önemli bir gecikmeye neden olduğunu göstermiştir. Alzheimer hastalarının bakıcıları ve sınavlar sırasında akademik stres yaşayan öğrenciler, gecikmiş yara iyileşmesi gösterdiler [215]. Hipotalamik-hipofiz-adrenal ve sempatik-adrenal medüller eksen, hipofiz ve adrenal hormonların salınımını düzenler. Bu hormonlar arasında adrenokortikotrofik

hormonlar, kortizol ve prolaktin ve katekolaminler (epinefrin ve norepinefrin) bulunur. Stres, glukokortikoidleri (GC'ler) yükseltir ve yara bölgesinde proinflamatuvar sitokinler IL-1 β , IL-6 ve TNF- α 'nın seviyelerini azaltır. Stres ayrıca IL-1 α ve IL-8'in yara yerlerinde ekspresyonunu da azaltır, her ikisi de yara iyileşmesinin ilk inflamatuvar aşaması için gerekli olan kemoatraktanlardır [214]. Ayrıca, GC'ler, farklılaşma ve proliferasyonu baskılayarak, gen transkripsiyonunu düzenleyerek ve bağışıklık hücresi trafiğinde yer alan hücre yapışma moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak bağışıklık hücrelerini etkiler [216]. GC kortizol, bir anti-enflamatuvar ajan olarak işlev görür ve iyileşmenin ilk aşaması için gerekli olan Th1 aracılı bağışıklık yanıtlarını modüle eder. Bu nedenle, psikolojik stres, yara bölgesinde normal hücre aracılı bağışıklığı bozarak iyileşme sürecinde önemli bir gecikmeye neden olur [214].

Stresörler, anksiyete ve depresyon gibi olumsuz duygusal durumlara yol açabilir ve bu da fizyolojik süreçler ve / veya sağlık sonuçlarını etkileyen davranış kalıpları üzerinde bir etkiye sahip olabilir. Anksiyete ve depresyonun endokrin ve bağışıklık işlevi üzerindeki doğrudan etkilerine ek olarak, stresli bireylerin sağlıksız alışkanlıklara sahip olma olasılığı daha yüksektir; bunlar arasında zayıf uyku düzeni, yetersiz beslenme, daha az egzersiz ve alkol, sigara ve daha fazla suistimal eğilimi vardır. Tüm bu faktörler, iyileşme tepkisinin olumsuz olarak modüle edilmesinde devreye girebilir [217].

4.2. Lokal Faktörler

4.2.1. Uygun Olmayan Cerrahi Teknikler

Ameliyat yaralarının iyileşmesinde cerrahi en önemli faktörlerden birisidir. Ekartörlerin aşırı gerilimle tutulması, açık yara yerinin kurutulması, gereğinden fazla elektrokoter kullanılması vb. faktörler yara iyileşmesini geciktirecektir. Yara gergin kapatıldığında, yara mikrosirkülasyonunda bozukluk olur. Bu bakımdan gergin kapatmak yerine deri greftleri ya da flepler kullanılmalıdır. Yetersiz debridman da yara iyileşmesini geciktirir ve bozar [119]. Yaralanma şekli, yara iyileşmesini etkileyen önemli bir faktördür. En hızlı iyileşme, nekrotik yıkıntı olmayan yaralardadır. Kriyocerrahi (Kar Tedavisi), elektro cerrahi, lazer veya asitlerle oluşan yaralar geç iyileşir. Bazı kostik, antiseptik veya hemostatik ajanlar da iyileşmeyi geciktirir [192].

4.2.2. Oksijen Seviyesi

Oksijen normal hücre fonksiyonu ve proliferasyonu için gereklidir. Yara iyileşmesinde gecikme en sık dokudaki oksijen eksikliğine bağlıdır. Dokuda önemli olan yara yüzeyinde maruz kalınan değil, sistemik dolaşımdan sağlanan oksijen miktarıdır [218]. Fibroblast replikasyonu için uygun oksijen basıncı, 30-40mmHg'dır. Hipoksi düzeyi arttıkça, kollajen sentezi ve yara gerilme gücü olumsuz etkilenir. Doku oksijenizasyonunu arttırmak için hiperbarik oksijen uygulanabilir. Bu uygulamanın etki mekanizması, hipoksik dokuya çözünmemiş oksijenin ulaştırılmasıdır [127,218].

4.2.3. Vasküler Bozukluklar ve Doku İskemisi

Genel dolaşım bozukluğu dışında, periferik damar hastalıklarında veya venöz staz sonucu gelişen lokal dolaşım bozukluklarında, ezilme, sıkışma gibi yaralanmalarda, nötrofillerin, opsoninlerin ve diğer enflamasyon mediyatörlerinin yara yerine gelişinin gecikmesi, fagositik savunma sistemini zayıflatır ve bakteri proliferasyonuna izin verir. Hipoksik yara daha kolay enfekte olur ve lökositlerin ve fibroblastik proliferasyonun baskılanması neticesinde yara iyileşmesi gecikir [161].

Arteriyel perfüzyonun derecesi ve venöz drenajın etkinliği, yaralı dokuların iyileşmesinde anahtar rol oynar. Arteriyel perfüzyonun stenoz veya tıkanma ile tehlikeye atıldığı durumlarda, önemsiz bir yaralanma orantısız derecede doku hasarına neden olabilir ve iyileşme gecikebilir veya hatta tamamen önlenemez [148].

4.2.4. Lokalize Enfeksiyon

Bakteriyel kontaminasyon, bozulmuş yara iyileşmesinin en önemli sebebidir 13.Yarada oluşan enfeksiyon aşırı enflamatuvar reaksiyona ve eksudaya neden olarak yara kenarlarını birbirinden uzaklaştırır. Enfeksiyon, lokal hipoksiye, enflamasyon fazının uzamasına ve şiddetinin artmasına neden olur [126,127,192]. Bakteriler yaraya dışarıdan veya kan yolu ile gelirler. Enfeksiyon önlenemez ise yara iyileşmesi gecikir. Ameliyathane şartlarında bile, her yara bir dereceye kadar kontamine dir. Her kontamine yara, enfekte olmaz. Bir gram dokuda 100.000'den fazla bakteri bulunursa yarada enfeksiyon ihtimali %50'dir. Gramında 100.000'e kadar bakteri içeren dokuların, bu yoğunluktaki organizmaya rağmen iyileşme göstermesi, vücut direncinin önemini göstermektedir [192,219].

4.2.5. Yabancı Cisim ile Kontaminasyon

Yaradaki nekrotik doku, dikiş materyali gibi yabancı cisimler de potansiyel enfeksiyon kaynağıdır. İmplantlarla kombine kullanılan greftler yabancı cisim reaksiyonuna sebep olabilirler. Yaradaki kir ve katran, iyileşmeyi tehlikeye atmakla kalmaz aynı zamanda renklenmeye sebep olabilir. Diğer yabancı cisimler; küçük taş, cam parçaları, tahta parçaları, mikroskopik toprak parçalarıdır. Kontamine yaralardaki yabancı cisimlerin temizlenmesi enfektif bakteriyel popülasyonun seviyesini büyük oranda düşürür [119,127].

4.2.6. Mekanik Stres ve Ölü Boşluklar

Yara dudaklarının bir araya getirilmesi için aşırı kuvvet sarfediliyorsa yara geriliminden bahsedilir. Bu mekanik gerilme ile doku iske miye zorlanacak ve sıkı suturelerden dolayı doku dış kısımlardan yırtılacak ve derin bölgelerde ölü doku alanları artacaktır. Yara bölgesinde derin kavite lerin varlığı, kan ve seröz materyalin birikimine neden olur. Bu durum bakteriyel enfeksiyona yatkınlık sağlar [160].

4.2.7. Sütürler

Sıkı atılan aşırı sütürler, uygunsuz kapama ve sargılar iskemiye ve yara kenarlarında nekroza sebep olurlar. İpek gibi bazı sütür materyalleri enflamatuvar yanıtı maksimum artırır ayrıca yara enfeksiyonu oranını ve kollajenolizisi artırır. Tercih edilen sütürde, keskin kısım dış hat olmalı, düğümler nazıkçe ve sağlam atılmalı, yara gerginliği minimal tutulmalıdır [220].



Şekil-12: 5-0 Prolene ile dikme; sırasıyla bukkal ve palatinal görünümüler. [221]

Sütürler ayrıca hemostaza yardımcı olur. Altta yatan doku kanıyorsa, yüzey mukozası veya deri kapatılmamalıdır çünkü kanamanın devam etmesi hematoma oluşumuna neden olabilir [220].

4.2.8. Yara Hidratasyonu

Yara örtülerinin nemli bir ortam oluşturarak ve bu ortamın sürekliliğini sağlayarak yara iyileşmesi için optimum koşulları sağladığı düşünülmektedir. Yara örtülerinin altındaki nem hem epitelizasyon hızını arttırmakta hem de iyileşmeyi hızlandırmaktadır [222].

4.2.9. Sıcaklık

Ortam ısısı ve vücut ısısındaki değişiklikler yara iyileşmesini etkiler. Ortam ısısındaki ani artma ve azalmalar vazokonstriksiyona, dolayısıyla yara iyileşmesinde gecikmeye neden olur [223]. Yara iyileşmesi 30 C0' de artar. Yara gerilim direnci soğukta (12 C0' de) %20 azalır [224].

4.2.10. Hematom

Kanama sonucu yumuşak doku altında kan birikimi olmasına hematoma denir. Hematomlar, damarlanmayı azaltarak yaralara baskı uygular ve yara kenarlarındaki gerilimi arttırırlar. Mikroorganizmalar için uygun üreme ortamı oluşturacağından enfeksiyona neden olur ve iyileşmeyi geciktirirler [224].



Şekil-13: Bağ doku boşluklarına subdermal kanamanın göstergesi olan postoperatif (ekstraoral) morarmaların klinik fotoğrafı. [225]

4.2.11. Ödem

Yara çevresindeki ödem dolaşımı etkileyebilir, ayrıca granülasyon dokusunun proliferasyonunu bozar [148].



Şekil-14: Gömülü sol maksiller ve mandibular üçüncü molar dişlerin ekstraksiyonu bu fotoğraf çekilmeden 2 gün önce yapıldı. Hasta, ameliyattan 1 hafta sonra düzelen orta miktarda yüz ödemi sergiler. [226]

Doku hasarını takiben oluşan ödem, o parçanın hareketsizleşmesine, dolayısıyla inflamasyonun beşinci ana belirtisine yol açabilir: 'işlev kaybı'. Bu zahmetli olsa da iyileşme sürecine yardımcı olma avantajına da sahiptir. Kırık bir kemiğin, hareketsiz hale getirilmediği sürece iyileşmeyeceği bilinmektedir. Herhangi bir dokudaki aşırı hareketlilik, iyileşmeyi bozacak ve tam iyileşme süresini uzatacaktır [148].

4.2.12. Kronik Radyasyon

Ağır radyasyon almış dokularda lokal iskemi olur. Işınlanmış bölgede cerrahiye veya travmatik bir yaralanmayı takiben iyileşmenin komplikasyonlu olabileceği tahmin edilmelidir. Yara dehisansı (ayrılma) yaygındır ve açık yaralar yavaş iyileşir veya tam iyileşmez [227]. Yaralanmadan 1 hafta önce radyoterapi uygulaması, yara gerilim gücünü %50 civarında azaltır. Yaralanmadan 2 hafta sonra radyoterapi uygulaması ise yara gücünü bu şekilde etkilemez [192]. Yaralanmadan bir hafta önce uygulanan radyoterapi, yara gerilim gücünü %50 civarında azaltmaktadır [228].

5. SONUÇ

Yara iyileşmesi art arda gerçekleşen ve iç içe geçmiş safhalardan oluşur. Bu safhaları etkileyen faktörlerin optimum seviyede tutulması oluşabilecek yara komplikasyonları açısından çok önemlidir. Diş hekimliği, tedavi öncesi/sırası/sonrasında ağız içerisinde yara oluşumu ile sonuçlanabilecek işlemlerin yapıldığı bir disiplindir. Bu açıdan diş hekimliğinde yapılan işlemler öncesi ve sonrasında yara iyileşme süreci olması gereken şekilde tamamlanmalı ve komplikasyonlara sebep olabilecek faktörler hekim tarafından belirlenip kontrol altına alınmalıdır.

Periodontal dokularda iyileşme rejenerasyon, onarım ve yeni ataşman veya ankiloz oluşumu ile gerçekleşir. Yeni ataşman oluşumu, yeni periodontal ligament liflerinin yeni semente gömülmesi ve dişeti epitelinin daha önce zarar görmüş diş yüzeyine bağlanmasıdır. Yenilenen ve onarılan dokuya uygun tedavi uygulandığı takdirde yeni ataşman oluşumu gerçekleşebilir. Bu birbirini takip eden oldukça karmaşık evrelerden oluşan kritik bir iyileşme sürecidir. Diş hekimi yapılan periodontal tedavileri takiben gerçekleşecek yara iyileşme sürecini etkileyecek olan birçok sistemik ve lokal faktörün farkında olmalı ve bu süreci yakından takip etmelidir.

Diş hekimliğinde uygulanan cerrahi olan veya olmayan periodontal işlemler sonucu iyileşme sürecinde istenmeyen yara komplikasyonları ile karşılaşılabilir. Örneğin yara dokusunun kontamine olması enfeksiyon riskini artırabilir; kanama kontrolünün sağlanamaması hemostazı engeller ve yara iyileşmesinde gecikmeye sebep olabilir; aşırı kollojen birikimi sonucu hipertrofik skar oluşabilir.

Periodontal yara iyileşmesine etki edebilecek birçok sistemik ve lokal faktör vardır. Bu yüzden bu faktörler periodontal açıdan değerlendirilmeli, açıklanmalı ve gerekli araştırmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. KUMAR, B., VIJAYAKUMAR, M., GOVINDARAJAN, M., PUSHPANGADAN P., (2007). Ethnopharmacological approaches to wound healing-Exploring medicinal plants of India. *Journal of Ethnopharmacology*, 114(2), 103–113.
2. CLARK RAF., Wound repair: overview and general considerations In: Clark RAF, editor. *The molecular and cellular biology of wound repair*. New York: Plenum
3. SHETTY V. AND BERTOLAMI, C. (2004). Wound Healing. In M. Miloro, G. Ghali, P. Larsen, and P. Waite (Eds), *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery*. Second Edition. London: BC Decker Inc, pp. 3–15.
4. CHILDRESS, B. B. and STECHMILLER, J. K. (2002). Role of nitric oxide in wound healing. *Biological Research for Nursing*, 4(1), 5–15.
5. MACKAY, D., and MILLER, A. L. (2003). Nutritional support for wound healing. *Alternative Medicine Review*, 8(4), 359–377.
6. CLARK, R. A. F. (1993). Basics of cutaneous wound repair. *Journal of Dermatologic Surgery and Oncology*, 19, 693–706.
7. EMİNG, S.A., KRİEG, T. and DAVIDSON, J. M. (2007). Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*, 127(3), 514–525.
8. VELNAR, T., BAILEY, T. and SMRKOLJ, V. (2007). The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *Journal of International Medical Research*, 37(5), 1528–1542.
9. SOOD, S., MOHD, S., YUSSOF, E. O. and PAI, D. (2012). Cellular events and biomarkers of wound healing. *Indian Journal of Plastic Surgery*, 45(2), 220–228.
10. PEACOCK, E. (1984). *Wound Repair*. Michigan: W.B. Saunders, 438.
11. WAHL, L. AND WAHL, S. (1992). Inflammation. In I. Cohen, R. Diegelman, and W. Lindblad (Eds), *Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects*, 1st ed., WB Saunders co, pp. 40–62.
12. KARASU, A. and BAKIR, B. (2008). Yara ve Yara İyileşmesi. *Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri-Cerrahi Özel Dergisi*, 14, 36–43.
13. LORENZ H. and LONGAKER, M. (2006). Wound Healing: Repair Biology and Wound and Scar Treatment. In S. Mathes (Ed), *Mathes Plastic Surgery*, Second Edition. Philadelphia, Saunders, pp. 209–34.
14. KARUKONDA, S., FLYNN, T., BOH, E., MCBURNEY, E., RUSSO, G. And MILIKAN, L. (2000). The effects of drugs on wound healing: part 1. *International Journal of Dermatology*, 39(250), 7.
15. BARRIENTOS, S., STOJADINOVİĆ, O., GOLINKO, M. S., BREM, H. and TOMİĆ-CANİĆ, M. (2008). Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 16(5), 585–601.
16. DEREKA XE, MARKOPOULOU CE, VROTSOS IA. Role of growth factors on periodontal repair. *Growth Factors*. 2006; 24:260-267.
17. CENTRELLA M, MCCARTHY TL, KUSMIK WF, CANALIS E. Relative binding and biochemical effects of heterodimeric and homodimeric isoforms of platelet-derived growth factor in osteoblast enriched cultures from fetal rat bone. *J Cell Physiol*. 1991; 147:420-426.

18. OATES TW, ROUSE CA, COCHRAN DL. Mitogenic effects of growth factors on human periodontal ligament cells in vitro. *J Periodont Res.* 1993; 64:142-148.
19. SCHLIEPHAKE H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002; 31:469-484.
20. BAYLINK DJ, FINKELMAN RD, MOHAN S. Growth factors to stimulate bone formation. *J Bone Miner Res.* 1993; 8:565- 572.
21. CANALIS E, PASH J, GABBITAS B, RYDZIEL S, VARGHESE S. Growth factors regulate the synthesis of insulin-like growth factor-I in bone cell cultures. *Endocrinology.* 1993; 133:33-38.
22. GIANNOBILE WV. 1996. Periodontal tissue engineering by growth factors. *Bone.* 1996; 19:23S-37S.
23. TÖZÜM TF, DEMİRALP B. Platelet-rich plasma: A promising innovation in dentistry. *J Can Dent Assoc.* 2003; 69:664- 664h.
24. PARKAR MH, KURU L, FGIOUZELI M, OLSEN I. Expression of growth factor receptors in normal and regenerative human periodontal cells. *Arch Oral Biol.* 2001; 46:679-688.
25. FUJITA T, SHIBA H, VAN DYKE TE, KURIHARA H. 2004. Differential effects of growth factors and cytokines on the synthesis of SPARC, DNA, fibronectin and alkaline phosphatase activity in human periodontal ligament cells. *Cell Biol Int.* 2004; 28:281-286.
26. IRVIN, T. T. (1985). Wound healing. *Archives of Emergency Medicine*, 2(1), 3-10.
27. GUO S. AND DIPIETRO, L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of Dental Research*, 89(3), 219–229.
28. BRANCATO S. K. and ALBINA, J. E. Wound macrophages as key regulators of repair: Origin, phenotype, and function. *American Journal of Pathology*, 178(1), 19–25.
29. KONDO T. and ISHIDA, Y. (2010). Molecular pathology of wound healing. *Forensic Science International*, 203(1-3), 93–98.
30. VAN BEURDEN, H. E. and VON DEN HOFF, J.W., TORENSMA, R. (2005). Myfibroblasts in palatal wound healing: Prospect for the reduction of wound contraction after cleft palate repair. *Journal of Dental Research*, 84(10), 871-880.
31. ERDEM F. ve GÜNDOĞDU, M. (2005). Anjiyogenezis ve Anti-anjiyojenik Tedavi. *Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi*, 37, 1–6.
32. LI, J., ZHANG, Y. P. and KIRSNER, R. S. (2003). Angiogenesis in wound repair: Angiogenic growth factors and the extracellular matrix. *Microscopy Research and Technique*, 60(1), 107–114.
33. BUDUNELI, N. (2001). Dişetin ekstraselüler matriksi. *Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 22, 1–12.
34. BAYINDIR, Y. (2007). Yara Bakımı: Yaraya Genel Yaklaşım. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi*, 11, 13–18.
35. HAKKINEN, L., UITTO, V.-J. and LARJAVA, H. (2000). Cell biology of gingival wound healing. *Periodontology* 2000, 24(1), 127–152.
36. GRINNELL, F. (1994). Fibroblasts, myofibroblasts, and wound contraction. *Journal of Cell Biology*, 124(4), 401–404.
37. POWELL, D. W., MIFFLIN, R. C., VALENTICH, J. D., CROWE, S. E., SAADA, J. I. and WEST, A. B. (1999). Myofibroblasts. I. Paracrine cells important in health and disease. *American Journal of Physiology- Cell Physiology*, 277(1), 1-19.

38. GABBIANI, G. (2003). The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases. *Journal of Pathology*, 200(4), 500–503.
39. HORCH, R., BLEIZIFFER, O. and KNESER, U. (2010). Physiology and wound healing. In M.Z. Siemionow, M. Eisenmann-Klein (Eds), *Plastic Reconstructural Surgery*, Springer-Verlag London Limited, 3–10.
40. MONACO, J. and LAWRENCE, W. (2003). Acute wound healing. *Clinics in Plastic Surgery*, 30, 1–12.
41. SCHULTZ, G. and MAST, B. (1999). Molecular analysis of the environments of healing and chronic wounds: Cytokines, proteases and growth factors. *Primary Intention*, 7–14.
42. KUMAR, V. (2000). *Temel Patoloji* (Çev. S. Tuzlalı, M. Güllüoğlu ve U. Çevikbaş). İstanbul: Nobel-Yüce, 201.
43. KÖKLÜ, D. (2003). Yara iyileşmesi ve iyileşmeyi engelleyen faktörler., Kurt, N. (Editör). *Akut ve Kronik Yara Bakımı*, 1. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, s. 9–33.
44. SHERRIS DA., KERN EB. The Wound. In *Basic Surgical Skills*, Mayo Foundation for medical Education and research, Rochester, 1999:8-12
45. ONAT DA. Yara İyileşmesi. *Temel Klinik Bilimler*. Saraçoğlu F(ed), cilt2, Güneş Kitabevi Ltd. Şti., Ankara, 1989:635-636.
46. PARISH LC, BOLTON L. Wound infection: facts to face. *Skinmed*. 2007 Mar-Apr;6(2):53-4
47. BARIE PS, EACHEMPATI SR. Surgical site infections. *Surg Clin North Am*. 2005 Dec; 5(6):1115-35.
48. TUNEVALL TG. Postoperative wound infections and surgical face masks in a controlled study. *World J Surg* 1991; 15: 383-8.
49. BURGER JW, LANGE JF, HALM JA, KLEINRENSINK GJ, JEEKEL H Incisional hernia: early complication of abdominal surgery. *World J Surg*. 2005 Dec;29(12):1608-13.
50. KHOURI RK, MUSTOE TA. Trends in the treatment of hypertrophic scars. *Adv. Plast Reconstr Surg*. 1991; 8.
51. LINDHE J, PARODI R, LILJENBERG B, et al: Clinical and structural alterations characterizing healing gingiva. *J Periodontal Res* 13:410, 1978.
52. RATEITSCHAK K: The therapeutic effect of local treatment on periodontal disease assessed upon evaluation of different diagnostic criteria. 2. Changes in gingival inflammation. *J Periodontol* 35:155, 1964.
53. RATEITSCHAK K, ENGELBERGER A, MARTHALER TM: The therapeutic effect of local treatment on periodontal disease assessed upon evaluation of different diagnostic criteria. 3. Radiographic changes in appearance of bone. *J Periodontol* 35:263, 1964.
54. FERRIS RT: Quantitative evaluation of tooth mobility following initial periodontal therapy. *J Periodontol* 37:190, 1966.
55. OLIVER RC: Tooth loss with and without periodontal therapy. *Periodont Abstr* 17:8, 1969.
56. NEWMAN and CARRANZA, *Newman&Carranza's Clinical Periodontology*, Elsevier, 13. Baskı, Philadelphia, 2018, sayfa 2121'den alınmıştır.) (Telif hakkı Jonathan H. Do, DDS.), s. 405-407

57. LEBLOND CP, Walker BE: Renewal of cell populations. *Physiol Rev* 36:255, 1956.
58. RATCLIFF PA: An analysis of repair systems in periodontal therapy. *Periodont Abstr* 14:57, 1966.
59. KALKWARF KL: Periodontal new attachment without the placement of osseous potentiating grafts. *Periodont Abstr* 22:53, 1974. Blackwell Munksgaard, 2007, p.1-61.
60. ANDREASEN JO, BAKLAND LK, MATRAS RC, ANDREASEN FM. Traumatic intrusion of permanent teeth. Part 1. An epidemiological study of 216 intruded permanent teeth. *Dent Traumatology*, 2006; 22(2): 83-89.
61. GRZESIK WJ, NARAYANAN AS. Cementum and periodontal wound healing and regeneration. *Crit Rev Oral Biol Med*, 2002; 13(6): 474-84.62.
62. TROPE M. Physical and chemical methods to optimize pulpal and periodontal healing after traumatic injuries. In: Andreasen JO, Andreasen FM, Andersson L, editors. *Textbook and color atlas of traumatic injuries to the teeth*, 4th ed., Copenhagen: Blackwell Munksgaard, 2007, p.172 196.
63. TSUKIBOSHI M, çev. KORAY GENÇAY. *Travma olgularında tedavi planlaması*, İstanbul: Quintessence Yayıncılık, 2007, s.103- 105.
64. CAMPBELL KM, CASAS MJ, KENNY DJ. ANKYLOSIS of traumatized permanent incisors: Pathogenesis and current approaches to diagnosis and management. *J Can Dent Assoc*, 2005; 71(10): 763-68.
65. FONG MM, DARENDELILER MA, HUNTER N, SHEN G. Epithelial cells in PDL are critical in resuming the integral relation between tooth root and supporting bone after trauma transplantation experiment. *Arch Oral Biol*, 2007; 52(2): 182-88.
66. KRISTERSON L, ANDREASEN JO. Influence of root development on periodontal and pulpal healing after replantation of incisors in monkeys. *Int J Oral Surg*, 1984; 13: 313-23.
67. NEWMAN and CARRANZA, Newman&Carranza's Clinical Periodontology, Elsevier, 13. Baskı, Philadelphia, 2018, sayfa 2121'den alınmıştır.) (Telif hakkı Jonathan H. Do, DDS.), s. 578
68. KON S, NOVAES AB, RUBEN MP, et al: Visualization of microvascularization of the healing periodontal wound. II. Curettage. *J Periodontol* 40:96, 1969.
69. MOSKOW BS: The response of the gingival sulcus to instrumentation: a histologic investigation. II. Gingival curettage. *J Periodontol* 35:112, 1964.
70. O'BANNON JY: The gingival tissues before and after scaling the teeth. *J Periodontol* 35:69, 1964.
71. WAERHAUG J: Microscopic demonstration of tissue reaction incident to removal of subgingival calculus. *J Periodontol* 26:26, 1955.
72. GOTTSEGEN R, AMMONS WF, JR: Position paper: research in lasers in periodontics, Chicago, 1992, American Academy of Periodontology.
73. MOSKOW BS: The response of the gingival sulcus to instrumentation: a histologic investigation. I. The scaling procedure. *J Periodontol* 33:282, 1962.
74. RAMFJORD SP, KESTER G: The gingival sulcus and the periodontal pocket immediately following scaling of the teeth. *J Periodontol* 25:167, 1954.
75. CATON JC, ZANDER HA: The attachment between tooth and gingival tissues after periodic root planing and soft tissue curettage. *J Periodontol* 50:462, 1979.
76. YUKNA RA: A clinical and histological study of healing following the excisional new attachment procedure in rhesus monkeys. *J Periodontol* 47:701, 1976.

77. WAERHAUG J: Healing of the dentoepithelial junction following subgingival plaque control. I. As observed in human biopsy material. *J Periodontol* 49:1, 1978.
78. DYM H. TAGLIARENI, and J. M. (2012). Surgical Management of Cosmetic Mucogingival Defects. *Dental Clinics of North America*, 56(1), 267–279.
79. WENNSTROM, J. (1996). Mucogingival Therapy. *Annals of Periodontology*, 1, 671–701.
80. KORNMAN KS: Fundamentals of Periodontics Quintessence Publishing Co, Singapore, 1996
81. LINDHE J: Clinical Periodontology and implant Dentistry 3 rd edition, Munksgaard Copeuragen 1998
82. ATAÖĞLU T, GÜRSEL M: Periodontoloji, 3. Baskı, Damla Ofset, Konya, 1999
83. PINI, PRATO, G., CLAUSER, C., CORTELLINI, P.: Periodontal plastic and mucogingival surgery. *Periodontology* 2000 9:90-105, 1995.
84. HALL, W.B.: The current status of mucogingival problems and their therapy. *J. Periodontol* 52:569-575, 1981.
85. MATTER, J.: Free gingival grafts for the treatment of gingival recession. A review some techniques. *J Clin Periodontol* 9:103-114, 1982.
86. HARRIS, R.J.: The connective tissue with partial thickness double pedicle graft. the results of 100 consecutively treated defects. *J Periodontol* 65:448-461, 1994.
87. SULLIVAN, H. C. and ATKINS, J. H. (1968). Free Autogenous Gingival Grafts. I Principles of Successful Grafting. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), 1689–1699.
88. DR. PERRY KLOKKEVOLD, Los Angeles, Carranza's Clinical Periodontology Twelfth Edition, Elsevier, Philadelphia, 2015, s.628.e1
89. HARRIS, R. J. (2001). Clinical evaluation of 3 techniques to augment keratinized tissue without root coverage. *Journal of Periodontology*, 72(7), 932–938.
90. ORSINI, M., ORSINI, G., BENLLOCH, D., ARANDA, J. J., LÁZARO, P. AND SANZ, M. (2004). Esthetic and dimensional evaluation of free connective tissue grafts in prosthetically treated patients: a 1-year clinical study. *Journal of Periodontology*, 75(3), 470–477.
91. STAFFILENO H, LEVY S, GARGIULO A: Histologic study of cellular mobilization and repair following a periosteal retention operation via split thickness mucogingival flap surgery. *J Periodontol* 40:311, 1969.
92. AZZÍ R, ETIENNE D, SAUVAN J, et al: Root coverage and papilla reconstruction in class IV recession. A case report. *Int J Perio Rest Dent* 19:449–455, 1999.
93. GRUPE HE: Modified technique for the sliding flap operation. *J Periodontol* 37:491, 1966.
94. JANSON WA, RUBEN MP, KRAAMER GM, et al: Development of the blood supply to split-thickness free gingival autografts. *J Periodontol* 40:707, 1969.
95. CAFFESSE RG, CARRARO JJ, CARRANZA FA, Jr: Injertos givgivales libres en perros: estudio clinico e histologico. *Rev Asoc Odontol Argent* 60:465, 1972.
96. OLIVER RC, LÖE H, KARRING T: Microscopic evaluation of the healing and revascularization of free gingival grafts. *J Periodontol* 3:84, 1968.
97. GORDON HP, SULLIVAN HC, ATKINS JH: Free autogenous gingival grafts. Part II. Supplemental findings: histology of the graft site. *Periodontics* 6:130, 1968.

98. BECKER NG: A free gingival graft utilizing a presuturing technique. *Periodontics* 5:194, 1967.
99. BERNIMOULIN JP, LOSCHER B, MUHLEMANN HR: Coronally repositioned periodontal flap. *J Clin Periodontol* 2:1, 1975.
100. CARRANZA FA, NEWMAN GM: Glickman's Clinical Periodontology 8th edition WB Saunders Company, Philadelphia, 1996.
101. COHEN ES: Atlas of cosmetic and reconstructive periodontal surgery, 2nd edition, Pennsylvania, 1994.
102. LINDHE J: Textbook of clinical periodontology 1st edition Munksgaard copenhagen 1983
103. DR. E.B. KENNEY, Los Angeles, Carranza's Clinical Periodontology Twelfth Edition, Elsevier, Philadelphia, 2015, s.628.e9
104. HARRIS, R. J. (1998). Treatment of a previously placed autogenous masticatory mucosa graft (free gingival graft). A case report *Journal of Periodontol*, 69(6), 717–723.
105. SMUKLER H. and GOLDMAN, H. M. (1979). Laterally repositioned 'stimulated' osteoperiosteal pedicle grafts in the treatment of denuded roots. A preliminary report. *Journal of Periodontology*, 50(8), 379–383.
106. CAFFESSE RG, KONS, CASTELLI WA, NASJLETICE: Revascularization following the lateral sliding flap procedure. *J. Periodontol* 55:6:352-58,1984
107. F. CARRANZA, "The gingivectomy technique," in Carranza's Clinical Periodontology 2, 9th Editio., M. Newman, H. Takei, and F. Carranza, Eds. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2002, pp. 749–53.
108. DR. BOBBY BUTLER, SEATTLE, WA, NEWMAN and CARRANZA, Newman&Carranza's Clinical Periodontology, Elsevier, 13. Baskı, Philadelphia, 2018, sayfa 2121'den alınmıştır.) (Telif hakkı Jonathan H. Do, DDS.), s.648.e1
109. RAMFJORD SP, ENGLER WO, HINIKER JJ. A radiographic study of healing following simple gingivectomy; The connective tissue. *J Periodontol* 1966; 37:179-189.
110. LINDHE J, LANG NP, KARRING T. Clinical Periodontology and Implant Dentistry. Blackwell Munksgaard, 2008.
111. ENGLER W, RAMJORD S, HINIKER J. Healing following gingivectomy. A radiographic study. I. *J Periodontol* 1966;37:298-308.
112. H. TAKEI and R. AZZI, "Periodontal plastic and esthetic surgery," in Carranza's Clinical Periodontology, 9th editio., M. Newman and H. Takei, Eds. London: W.B. Saunders Company, 2002, pp. 870–1.
113. TOKER H. And OZDEMIR H. (2009). Gingival recession: epidemiology and risk indicators in a university dental hospital in Turkey. *International Journal of Dental Hygiene*, 7, 115–20.
114. DUARTE, C.M.E., QUIRINO, M.R.S., PATROCINIO, M.C. and ANBINDER, A.L. (2011). Effects of Chamomilla recutita (L.) on oral wound healing in rats. *Medicina Oral, Patologia Oral, Cirugia Bucal*, 16(6), 716–721.
115. MILLER P. D., (1985). The frenectomy combined with a laterally positioned pedicle graft. Functional and esthetic considerations. *Journal of Periodontology*, 56(2), 102–106.
116. MORSELLI P., VECCHIET F., and MARINI I., (1999). Frenuloplasty by means of a triangular flap. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*, 87, 142 144.

117. DAVIS SC, PEREZ R: Relevance of animal models for wound healing. *Wounds* 2008; 20: 169-76.
118. MACKAY D, MILLER AL Nutritional support for wound healing. *Altern Med Rev* 2003; 8: 359-77.
119. ŞENOL M. Yara iyileşmesi. *T Klin Dermatol* 1995; 5: 49-53.
120. KARASU A, BAKIR B. Yara ve yara iyileşmesi. *Vet Cerr Derg* 2008; 14: 36-43.
121. BROWN KL, PHILLIPS TJ. Nutrition and wound healing. *Clin Dermatol* 2010; 28: 432-9.
122. LEVENSON SM, GRUBER CA, RETTURA G, ET AL. Supplemental vitamin A prevents the acute radiation-induced defect in wound healing. *Ann Surg* 1984; 200: 494-512.
123. ALVAREZ OM, GILLBREATH RI. Thiamine influence on collagen during granulation of skin wounds. *J Surg Res* 1982; 32: 24-31.
124. ARNOLD M, BARBUL A. Nutrition and wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 42-58.
125. ORGILL D, DEMLING RH, Current concepts and approaches to wound healing *Crit Care Med* 1988; 16: 899-908.
126. HUNT T, HOPF H. Nutrition in wound healing. In J. Fischer (Ed.), *Nutrition and Metabolism in the Surgical Patient*. Boston: Little, Brown, 1996: 423-42.
127. GUO S, DIPIETRO LA, Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 2010; 99: 219-29.
128. NEWMAN and CARRANZA, Newman&Carranza's Clinical Periodontology, Elsevier, 13. Baskı, Philadelphia, 2018, sayfa 2121'den alınmıştır.) (Telif hakkı Jonathan H. Do, DDS.), s. 189.e3-189.e4.
129. RANDALL C: Granulocytopenia following barbiturates and amidopyrine. *JAMA* 102:1137, 1934.
130. DE PAEPE A, MALFAIT F. Bleeding and bruising in patients with Ehlers-Danlos syndrome and other collagen vascular disorders. *Br J Haematol* 2004;127: 491-500.
131. MALFAIT F, DE PAEPE A. Bleeding in the heritable connective tissue disorders: mechanisms, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2009;23: 191-197.
132. FINE JD. Inherited epidermolysis bullosa: past, present, and future. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1194: 213-22.
133. KARADUMAN A. Kalıtsal Büllü Hastalıklar (Inherited Bullous Diseases). *Türkderm* 2011; 45 Özel Sayı 2: 81-6.
134. FINE JD, EADY RA, BAUER EA, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa: Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 2008;58: 931-50.
135. FINE JD. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5: 12.
136. WRIGHT JT, JOHNSON LB, FINE JD. Development defects of enamel in humans with hereditary epidermolysis bullosa. *Arch Oral Biol* 1993;38: 945-55.
137. SARAÇOĞLU TEKİN U, GÜVEN O. Epidermolizis büllözada temporomandibular eklem bulguları (Symptoms of temporomandibular joint in epidermolysis bullosa). *Türkiye Klinikleri J Dental Sci* 2006;12.
138. KUTLUAY KÖKLÜ AH, UĞAR ÇANKAL DA. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler İçerisinde Beslenmenin Yeri. *J Dent Fac Atatürk Uni.* 2013; Suppl 7: 135-41.

139. YETMAN AT, BORNEMEIER RA, MCCRINDLE BW. Long-term outcome in patients with Marfan syndrome: is aortic dissection the only cause of sudden death? *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(2):329-32.
140. TSIPOURAS P, SILVERMAN DI. The genetic basis of aortic disease. Marfan syndrome and beyond. *Cardiol Clin.* 1999;17(4):683-96.
141. CANADAS V, VILACOSTA I, BRUNA I, FUSTER V. Marfan syndrome. Part 1: pathophysiology and diagnosis. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(5):256-65.
142. PALOMO T, FASSIER F, OUELLET J, et al. Intravenous bisphosphonate therapy of young children with osteogenesis imperfecta: skeletal findings during follow up throughout the growing years. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 2150–2157.
143. LIM J, GRAFE I, ALEXANDER S, et al. Genetic causes and mechanisms of osteogenesis imperfecta. *Bone* 2017; 102:40–49.
144. BISHOP NJ, WALSH JS. Osteogenesis imperfecta in adults. *J Clin Invest* 2014; 124:476–477.
145. TREJO P, RAUCH F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents new developments in diagnosis and treatment. *Osteoporos Int* 2016; 27:3427–3437.
146. VAN DIJK FS, SİLLENCE DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A* 2014; 164A:1470–1481.
147. FORLINO A, MARINI JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2016; 387: 1657–1671.
148. R. M. KIRK, W. J. RİBBANS, 2004, *Clinical Surgery in General RCS Course Manual*, Churchill Livingstone, London, 0 443 07262 0, s.329
149. SUTCLIFFE P: A longitudinal study of gingivitis and puberty. *J Periodontal Res* 7:52–58, 1972.
150. NEWMAN and CARRANZA, Newman&Carranza’s *Clinical Periodontology*, Elsevier, 13. Baskı, Philadelphia, 2018, sayfa 2121’den alınmıştır. (Telif hakkı Jonathan H. Do, DDS.), s. 189.e2-189.e3.
151. WEINMANN J, SCHOUR I: The effect of parathyroid hormone on the alveolar bone and teeth of the normal and rachitic rat. *Am J Pathol* 21:857, 1945.
152. ROSENBERG E, GURALNICK WC: Hyperparathyroidism. *Oral Surg* 15(Suppl 2):84, 1962.
153. SILVERMAN S, JR, GORDAN G, GRANT T, et al: The dental structures in primary hyperparathyroidism. Studies in forty-two consecutive patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 15:426–436, 1962.
154. STROCK M: The mouth in hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 224:1019, 1945.
155. LOUSHINE RJ, WELLER RN, KIMBROUGH WF, et al: Secondary hyperparathyroidism: a case report. *J Endod* 29:272–274, 2003.
156. BERNSTEIN EF, MITCHEL JB, SULLIVAN FJ: Biology of chronic radiation effect on tissues and wound healing. *Clinics in Plastic surgery* 1993; 20: 435- 53.
157. EKEN A. Topikal Ajanlar ve Yara İyileşmesi. *Tüm Yönleriyle Yara İyileşmesi*. Ankara, 1996: 73-5.
158. AUKHIL I., *Biology of wound healing*. Periodontol, 2000
159. LÜTFİOĞLU M. Periodontal Rejenerasyon ve Büyüme Faktörleri. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2007; 17: 35-43.
160. ERDEM, C. *Tüm Yönleriyle Yara İyileşmesi*. Çelebi C. Ankara; TDD Yayınları. 1996: 1-44.

161. ARSLAN MK. Yara iyileşmesi ve iyileşmeyi etkileyen faktörler. İçinde: Kurt N, editör. Akut ve Kronik Yara Bakımı. 1.baskı. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri. 2003: 9-33.
162. NURSAL TZ, BAYKAL A, HAMALOĞLU E. Yaşlılarda yara iyileşmesi: Fark var mı? Geriatri 1999; 2: 29-32.
163. FERAHBAŞ A. Skar oluşumunu etkileyen faktörler. Dermatose 2004; 4: 192-7.
164. ŞAHİN E, ÖNCEL M. Diyabet Tanı ve Takibinde Geleneksel ve Yeni Biyokimyasal Belirteçler. Eur J Basic Med Sci 2014; 4: 66-73.
165. HUANG H, CUI W, QIU W, et al. Impaired wound healing results from the dysfunction of the Akt/ mTOR pathway in diabetic rats. Journal of Dermatological Science 2015; 79: 241–251.
166. YOUNG A, MCNAUGHT CE. The physiology of wound healing. Surgery (Oxford) 2011; 29: 475-479.
167. BLAKYTN Y R, JUDE E. The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. Diabet Med 2006; 23: 594-608.
168. Antibiotic prophylaxis for dental patients at risk for infection. AAPD Guidelines (2014). https://www.aapd.org/media/Policies_Guidelines/BP_Prophylaxis.pdf
169. CAMERON A, WIDMER RP. (2014) Handbook of pediatric dentistry 4rd edition. Yer: Mosby
170. LIPSITZ LA. A., 91 year old woman with difficult to control hypertension. A clinical review. JAMA 2013; 310:1274–80. Available at: <http://jama.jamanetwork.com.ezpprod1.hul.harvard.edu/article.aspx?articleid51741837> . Accessed November 24, 2013.
171. NATIONAL VITAL STATISTICS REPORTS, vol. 62, December 20, 2013. Table 1. Deaths, percentage of total deaths, and death rates for the 10 leading causes of death in selected age groups, by race and sex: United States, 2010 Con. Available at: http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr62/nvsr62_06.pdf . Accessed November 10, 2013.
172. BOTS ML, HOES AW, KOUDSTAAL PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risks of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam study. Circulation 1997; 96: 1432–7. Available at: <http://circ.ahajournals.org/content/96/5/1432.short> .
173. KERR AR, PHELAN JA. Benign lesions of the oral cavity. Chapter 6. Drug-induced gingival enlargement. In: Greenberg MS, editor. Burket's oral medicine. 11th edition. Hamilton: B.C. Decker; 2007. p. 129–52.
174. DENTAL CONSIDERATIONS FOR GERIATRIC PATIENTS. CME resource. 2013. p. 8. Available at: http://www.netce.com/839/Course_3956.pdf . Accessed November 25, 2013.
175. HERMAN WW, KONZELMAN JL JR, PRISANT LM, Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. New national guidelines on hypertension. A summary for dentistry. J Am Dent Assoc 2004; 135:576–84.
176. CASSAMASSIMO P (2009) Bebeklikten ergenliğe çocuk diş hekimliği. Yer: Ankara Nobel Tıp Yayınevi
177. ÜNÜVAR A, DEMİR M, BAŞLAR Z. (2011). Hemofilide kanama tedavisi. Tanı ve tedavi kılavuzu. 16.06.2019, www.thd.org.tr/thdData/Books/.../bolum-ii-hemofilide-kanama-tedavisi-kilavuzu.pdf

178. KOCH G, POULSEN S. (2012) Çocuk dişhekimliğine klinik yaklaşım. Yer: Yaz Yayınları
179. AAPD GUIDELINES, Antibiotic prophylaxis for dental patients at risk for infection, (2014)., https://www.aapd.org/media/Policies_Guidelines/BP_Prophylaxis.pdf .
180. CAMERON A, WIDMER RP. (2014) Handbook of pediatric dentistry 4rd edition. Yer: Mosby
181. AAHMAN E, BEGG S, BLACK B, et al. The global burden of disease: 2004 update. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2008. Available at: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf. Accessed August 1,2014.
182. BAHEKAR AA, SINGH S, SAHA S, et al. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. Am Heart J 2007; 154:830–7.
183. RICHARDS D. Guidelines for the management of patients who are taking oral anticoagulants and who require dental surgery. Evid Based Dent 2008;9(1):5–6. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ebd.6400558>.
184. HAISFIELD-WOLFE ME, RUND C. A nursing protocol for the management of perineal-rectal skin alterations. Clin J Oncol Nurs 2000;4(1):1–12.
185. BACILIOUS N, DISA JJ. Managing the oncology wound: reconstructive issues in breast cancer. Ostomy Wound Manage 2000;46(Suppl 1A):S32–6 Jan.
186. MCDONALD AE. Skin ulceration. In: Groenwald SL, Frogge MH, Goodman M, et al, editors. Cancer symptom management. Boston: Jones and Bartlett Publishers; 1996. p. 364–81.
187. GOLDBERG MT, MCGINN-BYER P. Oncology-related skin damage. In: Bryant RA, editor. Acute and chronic wounds. 2nd edition. St Louis (MO): Mosby; 2000. p. 367–86.
188. HAISFIELD-WOLFE ME, Baxendale-Cox LM. Staging of malignant cutaneous wounds: a pilot study. Oncol Nurs Forum 1999;26(6):1–12.
189. TRENT JT, KIRSNER RS. Wounds and malignancy. Adv Skin Wound Care 2003;16(1):31–4.
190. ARAUJO T, KIRSNER RS. Atypical wounds in acute and chronic wounds. In: Barnoski S, Ayello EA, editors. Wound care essentials practice principles. Philadelphia: Lippincott, Williams, and Wilkins; 2003. p. 381–98.
191. ALBERT MR, WEINSTOCK MA. Keratinocyte carcinoma. CA Cancer J Clin 2003;53(5):292–302.
192. FETİL E. Yara iyileşmesi ve yara iyileşmesini etkileyen faktörler: T Klin J Int Med Sci 2007; 3: 13-7.
193. ROGERS MJ, WATTS DJ, RUSSELL RGG. Overview of bisphosphonates. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society 1997; 80(S8):1652-1660.
194. KANS JA, GERTZ B, SINGER F, ORTOLAN S. Rationale for the use of alendronate in osteoporosis. Osteoporosis International 1995; 5(1):1-13.
195. MARX RE, SAWATAR Y, FORTN M, BROUMAND V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetroses) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. Journal of oral and maxillofacial surgery 2005; 63(11):1567-1575.

196. FERLTO S, LARDO C, PUZZO S. Dental extractons in patient treated with intravenous bisphosphonates and risk of osteonecross of jaws: presentaton of a preventive protocol and case series. *Minerva stomatologica* 2010; 59(11-12):593-601.
197. ÖZTÜRK, SARUHAN. İlaça Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Görülen Osteonekroz (Mronj), *Journal of BSHR* 2019;3(1):8-20.
198. GÜRBÜZ URVASIZOGLU G, SARUHAN N, Surgery M. Medcaton-Related Osteonecross of the Jaws (MRONJ) Induced by Incompatble Complete Removable Denture: A Case Report. 2017; 3(2):7.
199. SORENSEN LT. Wound Healing and Infection in Surgery. *Arch Surg* 2012; 147:373-83.
200. SILVERSTEIN P. Smoking and wound healing. *Am J Med* 1992; 93:22-4.
201. YUHARA S, KASAGI S, INOUE A, OTSUKA E, HIROSE S, HAGIWARA H. Effects of nicotine on cultured cells suggest that it can influence the formation and resorption of bone. *Eur J Pharmacol* 1999; 383:387-9.
202. HENEMYRE CL, SCALES DK, HOKETT SD, CUENIN MF, PEACOCK ME, PARKER MH. Nicotine stimulates osteoclast resorption in a porcine marrow cell model. *J Periodontol* 2003; 74:1440-6.
203. GULLIHORN L, KARPMAN R, LIPPIELLO L. Differential effects of nicotine and smoke condensate on bone cell metabolic activity. *J Orthop Trauma* 2005; 19:17-22.
204. WONG LS, MARTINS-GREEN M. Firsthand cigarette smoke alters fibroblast migration and survival: Implications for impaired healing. *Wound Repair Regen* 2004; 12:471-84.
205. MOSELY LH, FINSETH F. Cigarette smoking: Impairment of digital blood flow and wound healing in the hand. *Hand* 1977; 9:97-101.
206. SEYLER JR LE, FERTIG J, POMERLEAU O, HUNT D, PARKER K. The effects of smoking on ACTH and cortisol secretion. *Life Sci* 1984; 34:57-65.
207. JENSEN JA, GOODSON WH, HOPF HW, et al. Cigarette smoking decreases tissue oxygen. *Arch Surg* 1991; 126: 1131.
208. KRUPSKI WC. The peripheral vascular consequences of Smoking *Annals of Vascular Surgery* 1991; 5:291-304.
209. ZUCKER MB, NACHMIAS VT. Platelet activation. *Arteriosclerosis* 1985; 5:2-18.
210. STEINBERG D. Antioxidants and atherosclerosis. *Circulation* 1991; 84:142-5.
211. BURNS J, PIEPER B. HIV/ AIDS: Impact on Healing. *Osteotomy Wound Manage* 2000; 46: 30-40
212. ANSTEAD GM. Steroids, Retinoids and Wound Healing. *Adv Wound Care* 1998; 11:277-85.
213. GLASER R, KIECOLT GLASER JK (2005). Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol* 5:243-251.
214. GODBOUT JP, GLASER R (2006). Stress-induced immune dysregulation: implications for wound healing, infectious disease and cancer. *J Neuroimmune Pharmacol* 1:421-427.
215. KIECOLT-GLASER JK, MARUCHA PT, MALARKEY WB, MERCADO AM, GLASER R (1995). Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet* 346:1194-1196.
216. STERNBERG EM (2006). Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat Rev Immunol* 6:318-328.

217. S. GUO AND L.A. DIPIETRO, 2010, Factors Affecting Wound Healing, Center for Wound Healing and Tissue Regeneration, Department of Periodontics, College of Dentistry (MC 859), University of Illinois at Chicago, 801 S. Paulina Ave., Chicago, IL 60612, USA, s.222.
218. LAVAN FB, HUNT TK. Oxygen and Wound Healing. Clin Plast Surg. 1990; 17: 463
219. ROBSON MC, STENBERG BD, HEGGERS JP. Wound Healing Alterations Caused by Infection. Clin Plast Surg 1990; 17: 485.
220. ENGİN A., Genel cerrahi; tanı ve tedavi ilkeleri. Ankara, Atlas Kitapçılık. 2000: 131-44.
221. KESCHULL ve DOMMISCH, Thieme, Carranza's Clinical Periodontology Twelfth Edition, Elsevier, Philadelphia, 2015, s.313.
222. JONES V., GREY J.E, HARDING KG., Wound dressings. BMJ, 2006: 332; 777-80.
223. PEACOCK EE., Collagenolysis and the Biochemistry of Wound Healing, Wound Repair. Philadelphia; WB Saunders,. 1984: 112.
224. KUMAR V., COTRAN R., ROBBINS S., Temel Patoloji. Çevikbaş U (çev), 6. Baskı, İstanbul; Nobel-Yüce. 2000.
225. NEWMAN and CARRANZA, Newman&Carranza's Clinical Periodontology, Elsevier, 13. Baskı, Philadelphia, 2018, sayfa 2121'den alınmıştır.) (Telif hakkı Jonathan H. Do, DDS.), s.765.
226. JAMES R. HUPP, MYRON R. TUCKER, EDWARD ELLIS III, 2019, Contemporary Oral And Maxillofacial Surgery, Elsevier, Philadelphia, 978-0-323-55221-9, s. 188
227. PETERSON LJ, ELLIS E, HUPP JR., TUCKER MR., Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery. 1st ed. St.Louis; CV. Mosby: 1998.
228. TASSMAN G, ZAFRAN J, ZAYON G., A double blind crossover study of plant proteolytic enzyme in oral surgery. J Dent Med 1965; 20: 51-4.

ÖZGEÇMİŞ

1998 yılında Kahramanmaraş'ta doğdum. İlköğrenimimi Elbistan Özel Yıldız İlköğretim Okulunda, lise öğrenimimi Elbistan İMKB Anadolu Öğretmen Lisesi'nde tamamladım. 2016 yılından bu yana İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi öğrencisi olarak öğrenimimi sürdürmekteyim.