



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**LOKAL ANESTEZİ ALTINDA GÖMÜLÜ ÜÇÜNCÜ MOLAR DİŞ
EKSTRAKSİYONU YAPILAN HASTALARDA POST OPERATİF HASTA
KONFORU ÜZERİNE SİRKADİYEN RİTİM ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

ARŞ. GÖR. DT. CAN SEZGİN

DANIŞMAN

DOÇ. DR. UTKU NEZİH YILMAZ

AĞIZ, DİŞ ve ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR 2024

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

LOKAL ANESTEZİ ALTINDA GÖMÜLÜ ÜÇÜNCÜ MOLAR DİŞ
EKSTRAKSİYONU YAPILAN HASTALARDA POST OPERATİF HASTA
KONFORU ÜZERİNE SİRKADİYEN RİTİM ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
ARŞ. GÖR. DT. CAN SEZGİN

DANIŞMAN
DOÇ. DR. UTKU NEZİH YILMAZ

AĞIZ, DİŞ ve ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, sabır ve anlayış ile bana her konuda destek olan, tezimin hazırlanma süresince katkılarını esirgemeyen değerli danışman hocam sn. **Doç. Dr. Utku Nezih YILMAZ**'a,

Her zaman destek ve yardımlarını yanımda hissettiğim, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, Fakülte Dekanımız sn **Prof. Dr. Belgin GÜLSÜN** ve Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda beraber çalışma fırsatı bulduğum kıymetli öğretim üyesi hocalarıma,

Beraber çalışmaktan onur duyduğum Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda görev yapan tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimine birlikte başladığım, bu süreçte her konuda yanımda olan, birlikte çok şey öğrendiğimiz ve bir arada çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli eşkıdemlerim **Uzm. Dt. Ufuk BAKAY** ve **Uzm. Dt. Ozan ERGEN**'e,

Yaşamımın her döneminde sevgi, sabır ve inançla bana destek olan, çok büyük emek ve fedakarlıklarla bana bugünleri armağan eden sevgili annem **Nurişık SEZGİN**'e, sevgili babam **Şükrü SEZGİN**'e ve her zaman desteğini yanı başımda hissettiğim canım kardeşim **Kader SEZGİN** 'e,

Yollarımızın kesiştiği ilk günden itibaren tüm benliğiyle yanımda olan, bütün sevinçlerim ve üzüntülerimde en büyük desteği ve yardımı sunan, her türlü fedakarlıkla tüm zorluklara benimle göğüs geren, sevgili eşim **Uzm. Dt. Esengül SEZGİN**' e ve ailemizin kıymetlisi biricik oğlumuz **Atlas SEZGİN** 'e,

EN İÇTEN TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER	
TABLolar DİZİNİ	
ŞEKİLLER DİZİNİ	
RESİMLER DİZİNİ	
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	
ÖZET	
ABSTRACT	
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Gömülü Dişler.....	3
2.1.1. Alt Üçüncü Molar Dişin Gelişimi.....	4
2.1.2. Dişlerin Gömülü Kalma Etiyolojisi.....	4
2.1.2.1 Lokal Faktörler	5
2.1.2.2 Sistemik Faktörler.....	5
2.1.3 Gömülü Alt Üçüncü Molar Dişlerinin Sınıflandırılması	6
2.1.3.1 Pell ve Gregory Sınıflaması.....	7
2.1.3.2 Archer ve Kruger Sınıflandırması.....	7
2.1.3.3 Winter Sınıflandırması.....	8
2.1.4. Cerrahi Zorluk Derecesi.....	8
2.1.5. Gömülü Alt Üçüncü Molar Diş Cerrahisinde Anatomi.....	12

2.1.6 Gömülü Alt Üçüncü Molar Diş Cerrahisinde Tedavi Prensipleri.....	14
2.1.7 Gömülü Alt Üçüncü Molar Diş Çekimi Sırasında Kullanılan İnsizyon ve Flep Çeşitleri	18
2.1.7.1. Zarf Flep.....	18
2.1.7.2. Trianguler Flep (Szmyd Flebi)	20
2.1.7.3. Trapezoidal Flep	22
2.1.8. Gömük Dişlerin Cerrahi Çekim Endikasyonları.....	22
2.1.9. Gömük Dişlerin Cerrahi Çekim Kontrendikasyonları	23
2.1.10. Gömülü Alt Üçüncü Molar Diş Çekim Teknikleri	23
2.1.11. Gömülü Alt Üçüncü Molar Dişlerinin Çekim Komplikasyonları	23
2.1.11.1. Erken Dönem Komplikasyonlar	24
2.1.11.2. Geç Dönem Komplikasyonlar	29
2.1.12. Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi	29
2.1.13. Postoperatif Ödemin değerlendirilmesi	30
2.1.14. Yara İyileşmesi	31
2.1.14.1 Hemostaz ve İnflamasyon Evresi	31
2.1.14.2. Proliferasyon Evresi	33
2.1.14.3. Maturasyon Evresi	33
2.1.14.4. Epitelizasyon	34
2.1.15 Kemik Dokusunun İyileşmesi.....	35
2.1.16 Diş Çekim Yarasının İyileşmesi.....	36
2.2. Biyolojik Ritim	38
2.3. Sirkadiyen Ritim	38
2.3.1. Sirkadiyen Ritimleri Etkileyen Faktörler	40
2.3.1.1 Işık	40

2.3.1.2. Melatonin	40
2.3.1.3. Sıcaklık	41
2.3.1.4. Jet Lag	41
2.3.1.5. Vardiyalı Çalışma Durumu	41
2.3.1.6. Uyku.....	42
2.3.1.7. Sirkadiyen Ritim ve Beslenme.....	42
2.4. Suprakiazmatik Nükleus	43
2.5. Sirkadiyen Ritmin Moleküler Mekanizmaları.....	44
2.6. Jet Lag ve Shift Work	47
2.7. Sirkadiyen Ritim ve Bağışıklık Sistemi	48
2.8. Melatoninin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkisi	48
2.9. Kortizolün Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkisi	50
3. GEREÇ VE YÖNTEM	52
3.1. Hasta Seçim Kriterleri	52
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	52
3.3. Dahil Edilmeme Kriterleri	53
3.4. Çalışmada Kullanılan Ekipmanlar	53
3.5. Hastaların Değerlendirilmesi	54
3.6. Operasyon Öncesi Hazırlık	54
3.7. Cerrahi Yöntem ve Metod	54
3.8. Postoperatif Komplikasyon Verilerinin Elde Edilmesi	58
3.8.1. Ağrının Değerlendirilmesi	58
3.8.2.Ödem Verilerinin Değerlendirilmesi	59

3.8.3. Trismus Verilerinin Değerlendirilmesi	66
4. BULGULAR	68
4.1.Hastaların Yaş ve Cinsiyet Dağılımı	68
4.2. Gruplar arası karşılaştırma	69
4.2.1.VAS Skorlarına Göre Ağrının Değerlendirilmesi	69
4.2.2. Preoperatif Yüz Boyutu ile Postoperatif 2. Gün Gelişen Ödemin Değerlendirilmesi	74
4.2.3. Preoperatif Maksimum Ağız Açıklığı ile Postoperatif 2. Gün Ölçülen Maksimum Ağız Açıklığının Değerlendirilmesi	75
5. TARTIŞMA	78
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	89
7. KAYNAKLAR	91
8. EKLER	
EK-A: Etik Kurul Kararı	
9. ORJİNALLİK RAPORU.....	

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Gömülü yirmi yaş cerrahisi zorluk derecesi WHARFE sınıflaması

Tablo 2.2. Pederson Zorluk İndeksi

Tablo 2.3. Parant Skalası

Tablo 2.4. Bazı sitokinler, kökenleri ve işlevleri

Tablo 2.5. İnflamatuvar Mediatörler ve Görevleri

Tablo 2.6. Yara iyileşmesi fazları

Tablo 2.7. Diş  ekimi sonrası, çekim soketinde gerçekleşen iyileşme süreci

Tablo 3.1. Tez  alışmamızda kullanılan gereçler, kimyasal maddeler ve markaları

Tablo 4.1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Tablo 4.2. Hastaların yaşa göre dağılımı

Tablo 4.3. Çalışma grupları arası VAS skorlarının karşılaştırılması.

Tablo 4.4. Postoperatif 2. gün gelişen ödemin değerlendirilmesi.

Tablo 4.5. Preoperatif maksimum ağız açıklığı ile postoperatif 2. gün maksimum ağız açıklığının, değerlendirilmesi.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Flep oluşturmak için yapılan yumuşak doku insizyonu ve flebin kaldırılarak cerrahi sahanın açığa çıkarılması

Şekil 2.2. Cerrahi sahanın açığa çıkarılmasının ardından, dişin çıkarılabileceği ölçüde kemik kaldırılması

Şekil 2.3. Cerrahinin minimal travma ile yapılması amacıyla kök ve kronun bölünme işlemi

Şekil 2.4. Bein elevatörü ile dişin yükseltilerek çıkarılması

Şekil 2.5. Yara İyileşme basamakları

Şekil 2.6. Biyolojik ritim, zeitgeber ve zaman değerlendirmesi.

Şekil 2.7. Günlük insan plazma melatonin seviyesi, vücut ısısı, plazma kortizol seviyesi

Şekil 2.8. Faz ilerlemesi ve faz silinmesinde serum melatonin düzeyi

Şekil 2.9. Serum melatonin düzeyinin gün-içi değişimi

Şekil 3.1. VAS skalası.

Şekil 4.1. Çalışma grupları arasında VAS skorlarının karşılaştırılması

Şekil 4.2. Çalışma grupları arasında VAS skorlarının karşılaştırılması

Şekil 4.3. Çalışma gruplarının VAS skorlarının post operatif saatlere göre karşılaştırılması

Şekil 4.4. Postoperatif 2. gün gelişen ödemin hasta gruplarına göre değerlendirilmesi.

Şekil 4.5. Preoperatif maksimum ağız açıklığı ile postoperatif 2. gün maksimum ağız açıklığının gruplara göre değerlendirilmesi.

RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1. Gömülü 3. molar dişlerin konumu

Resim 2.2. Pell ve Gregory' ye göre gömülü alt üçüncü molar dişlerin sınıflaması

Resim 2.3. Archer ve Kruger' e göre gömülü alt üçüncü molar dişlerin sınıflandırması

Resim 2.4. Winter Sınıflandırması

Resim 2.5. Posterior mandibulanın medialden görünümü

Resim 2.6. Lingual sinirin, mandibula medial yüzündeki seyri ve komşulukları

Resim 2.7. Bukkal sinirin mandibulanın lateralindeki seyri

Resim 2.8. Zarf flep tasarımı

Resim 2.9. Zarf flep hattı ve lingal sinirin seyri

Resim 2.10. Trianguler flep insizyon hattı

Resim 2.11. Modifiye Triangular (Szymd) flep insizyonu tasarımı

Resim 2.12. Trapezoidal Flep Tasarımı

Resim 2.13. Yara iyileşmesinin hemostaz ve inflamasyon evresi

Resim 2.14. Yara iyileşmesinin proliferasyon evresi

Resim 2.15. Yara iyileşmesinin maturasyon (remodeling) evresi

Resim 2.16. Melatoninin biyosentezi

Resim 2.17. Gün Işığının etkisi ile SCN uyarılıp melatonin salınımı

Resim 2.18. Sirkadiyen ritimlerin hücresel ve organizma düzeyinde gerçekleşme döngüsü

Resim 3.1. Hastalardan birine ait panoramik radyografi

Resim 3.2. Alt 3. Molar diş ekstraksiyonu için lokal ameliyat masasının hazırlanması

Resim 3.3 Zarf flep dizaynı için uygulanan insizyon

Resim3.4. 3. Molar dişin oklüzal ve bukkal yüzeyinde ki kemiğin piyasemen ve frezle kaldırılması

Resim 3.5. Dişin çekiminden sonra boş soketin görünümü

Resim 3.6. Flebin 3/0 ipek suturela primer kapatılması

Resim 3.7. Hastaya ait pre operatif panoramik grafi

Resim 3.8. Hastanın pre operatif 48 numaralı diş bölgesinin bukkal kortikal kemiği ve yumuşak doku arası mesafe

Resim 3.9. Hastanın gömük sağ alt yirmi yaş dişi bölgesinin kortikal kemiği ile yanak dokusu arası mesafenin operasyon öncesi tomografik ölçümü

Resim 3.10. Hastanın pre op, sağ taraf lateral kantus ve gonion noktaları arası yumuşak doku mesafesinin tomografik ölçümü

Resim 3.11. Post operatif panoramik grafi görüntüsü

Resim 3.12. Hastaya ait post op 2. gün çekim bölgesinin ödeminin tomografik ölçümü

Resim 3.13. Post op 2. gün 48 numaralı diş bölgesinin tomografik olarak doku ölçümleri

Resim 3.14. Post op 2. günde sağ taraf, Lateral Kantus – Gonion arası yumuşak doku mesafesinin tomografik ölçümü

Resim 3.15 Tragus- Lateral kantus arası mesafenin esnek cetvel yardımıyla ölçümü

Resim 3.16. Tragus – Ala Nasi mesafesinin esnek cetvel ile ölçümü

Resim 3.17. Tragus – Commissura labiorum hattının esnek cetvel ile ölçülmesi

Resim 3.18. Lateral kantus – Gonion mesafesinin esnek cetvel ile ölçümü

Resim 3.19. İnterinsizal mesafenin esnek cetvel ile ölçümü

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

GAM3: Gömülü Alt Üçüncü Molar Diş

CBBT: Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

USG: Ultrasonografi

TME: Temporomandibular Eklem

VAS: Visual Analogue Scale

NSAİİ: Non-Steroidal Anti-İnflamatuvar İlaç

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

ML: Melatonin

IL: İnterlökin

TNF: Tümör Nekroz Faktör

AK: Aydınlık-Karanlık

SCN: Suprakiazmatik Çekirdek

RHT: Retinohipotalamik

BMAL1: Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator-Like Protein 1

CLOCK: Circadian Locomoter Output Cycles Protein Kaput

PER: Period

CRY: Cryptochrome

NO: Nitrik Oksit

Mm: Milimetre

Tr: Tragus

Com: Komissura Labiorum

ROS: Reactive Oxygen Species

Mak: Maksimum

Min: Minimum

N: Olgu Sayısı

Preop: Preoperatif

Postop: Postoperatif

SS: Standart Sapma



ÖZET

LOKAL ANESTEZİ ALTINDA GÖMÜLÜ ÜÇÜNCÜ MOLAR DIŞ EKSTRAKSİYONU YAPILAN HASTALARDA POST OPERATİF HASTA KONFORU ÜZERİNE SİRKADİYEN RİTİM ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Gömülü üçüncü molar dişlerin ekstraksiyonu neticesinde hastalarda post operatif komplikasyonlar kaçınılmaz olarak ortaya çıkmaktadır. Hastaların şikayetleri ağırlıklı olarak ilk 2 günde meydana gelmektedir. İlk gün ağrı maksimum düzeydeyken, 2. gün inflamasyon maksimuma çıkmaktadır. Uygulanan cerrahi işlemde sonra ödem, ağrı ve trismusun miktarının, şiddetinin ve sıklığının kontrol edilebilmesi için birçok çalışma yapılmıştır.

Fizyolojik fonksiyonların dünyanın kendi eksenini etrafında bir turu süresince (24 saat) gerçekleşip tekrar etmesi durumuna sirkadiyen ritim denilmektedir. Sirkadiyen ritim endojen biyolojik saatler aracılığıyla oluşturulan, yaklaşık 24 saatlik bir döngüden oluşur. Canlıda biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal olayların uyum içinde gerçekleşmesini ve organizmanın dış çevreye adaptasyonunu sağlamaktadır.

Yara iyileşmesi ve post operatif komplikasyonların önlenmesi, günümüzde de cerrahi branşların en çok önemsendiği ve araştırmalar gerçekleştirdiği konuların başında gelmektedir. İyileşme ve postoperatif komplikasyonlar üzerinde birçok multisistemik faktörün etkisi bulunmaktadır. Bu faktörler; bağışıklık sistemi hücreleri ve fonksiyonları, serbest oksijen radikalleri, hemostaz, fibrin ve kollajen sentezi ve yıkımı, beslenme durumu, enerji metabolizması, enfeksiyon gibi faktörlerin birbiriyle etkileşmesi ile fonksiyonlarını göstermektedirler. Bu sistemler üzerinde vücut sirkadiyen ritminin ana mesajcıları olan melatonin (ML), kortizol ve adrenokortikotropik hormonun (ACTH) çok büyük etkileri bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda vücudumuzda etkili bu mesajcıların farmakolojik dozlarda yara iyileşmesi mekanizması üzerinde, birçok olumlu veya olumsuz etkilerinin olduğu rapor edilmiştir.

Bu araştırmanın amacı Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi kliniğine başvuran hastaların, günün belirli saatlerinde yapılmış, alt çene gömülü üçüncü molar diş ameliyatlarından sonra oluşan; ağrı, trismus ve ödem miktarı üzerine sirkadiyen ritim etkilerinin değerlendirilmesidir.

Çalışmamızda 3 farklı hasta grubu oluşturulmuştur. Grup 1 hastalar sabah 08:30'da, Grup 2 hastalar öğlen 11:30'da, Grup 3 hastalar ise öğleden sonra 15:30'da opere edilmiştir. Hastaların pre operatif ve post operatif ağrı, ödem ve trismus verileri kaydedilip gruplar arası

değerlendirmeler istatistiksel olarak yapılmıştır. Ağrı değerlendirmesi için milimetrik olarak (0-100) VAS skalası kullanılmıştır. Ödem değerlendirmesi için bilgisayarlı tomografi ve esnek cetvel yöntemi kullanılmıştır. Tragus-lateral kantus, tragus-ala nasi, tragus-comissura labiorum ve lateral kantus-gonion noktaları arası mesafeler pre op ve post op değerlendirilerek oluşan ödem yüzdesi hesaplanmıştır. Trismus değerlendirmesi için ise; pre op ve post op olarak maksiller ve mandibular 1. keser dişler arası (inter insizal) mesafe ölçümleri esnek cetvel ve kumpas ile yapılarak, ağız açıklığında meydana gelen kısıtlılık değerleri hesaplanmıştır.

Yaptığımız çalışma sonucu gruplardan bağımsız olarak gömülü yirmi yaş dişi ekstraksiyonu gerçekleştirilen tüm hastalarda post operatif ağrı, ödem ve trismus gözlenmiştir. Gruplar arası değerlendirme de ise Grup 3'te Grup 1 ve Grup 2'ye göre daha fazla ağrı, ödem ve trismus değerleri kaydedilmiştir. Grup 1 ve Grup 2 arasında küçük farklar olsa da istatistiksel olarak anlam değeri taşımamaktadır.

Anahtar sözcükler: Gömülü diş, sirkadiyen ritimler, post operatif komplikasyonlar

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF CIRCADIAN RHYTHM ON POST-OPERATIVE PATIENT COMFORT IN PATIENTS WHO HAD EMPLOYED THIRD MOLAR TOOTH EXTRACTION UNDER LOCAL ANESTHESIA

Post-operative complications inevitably occur in patients as a result of the extraction of impacted third molars. Patients' complaints mainly occur in the first 2 days. While the pain is at its maximum on the first day, inflammation reaches its maximum on the 2nd day. Many studies have been conducted to control the amount, severity and frequency of edema, pain and trismus after the surgical procedure.

Circadian rhythm is the state in which physiological functions occur and repeat during one revolution of the earth around its axis (24 hours). Circadian rhythm consists of a cycle of approximately 24 hours, established through endogenous biological clocks. It ensures that biochemical, physiological and behavioral events occur in harmony in living things and that the organism adapts to the external environment.

Wound healing and prevention of post-operative complications are among the top topics that surgical branches care about and conduct research on today. Many multisystemic factors have an impact on recovery and postoperative complications. These factors; They show their functions through the interaction of factors such as immune system cells and functions, free oxygen radicals, hemostasis, fibrin and collagen synthesis and degradation, nutritional status, energy metabolism, and infection. Melatonin (ML), cortisol and adrenocorticotrophic hormone (ACTH), which are the main messengers of the body's circadian rhythm, have great effects on these systems.

The aim of this research is to examine the patients who applied to the Oral and Maxillofacial Surgery Clinic of Dicle University Faculty of Dentistry, which occurred after lower jaw impacted third molar tooth surgeries performed at certain times of the day; The aim is to evaluate the effects of circadian rhythm on the amount of pain, trismus and edema.

In our study, three different patient groups were created. Group 1 patients were operated on at 08:30 in the morning, Group 2 patients were operated on at 11:30 in the afternoon, and Group 3 patients were operated on at 15:30 in the afternoon. Pre-operative and post-operative pain, edema and trismus data of the patients were recorded and statistical evaluations were made between the groups. A millimetric (0-100) VAS scale was used for pain assessment. Computed

tomography and flexible ruler method were used to evaluate edema. The distances between tragus-lateral canthus, tragus-ala nasi, tragus-commissura labiorum and lateral canthus-gonion points were evaluated pre-operatively and post-operatively, and the percentage of edema was calculated. For trismus evaluation; Pre-op and post-op, inter-incisal distance measurements of the maxillary and mandibular first incisors were made with a flexible ruler and caliper, and the restriction values in the mouth opening were calculated.

As a result of our study, post-operative pain, edema and trismus were observed in all patients who underwent impacted wisdom tooth extraction, regardless of the groups. In the intergroup evaluation, more pain, edema and trismus values were recorded in Group 3 compared to Group 1 and Group 2. Although there are small differences between Group 1 and Group 2, they are not statistically significant.

Key words: Impacted tooth, circadian rhythms, post-operative complications

1. GİRİŞ

Eski çağlarda, çene gelişimi öne ve aşağı doğru gerçekleşirken, modern insanlarda bu gelişim dikey yönde gerçekleşmektedir. Bu farklılık; modern çağda değişen ve gelişen beslenme ve yemek pişirme alışkanlıklarına bağlıdır. Daha çok yumuşak, pişmiş ve parçalanmış diyetlerle beslenme şekli, güçlü çiğneme kaslarının varlığını gereksiz hale getirmekle birlikte mandibula ve maksillanın gelişmesini arttırıcı etkileri olan uyaranların azalması sonucunu doğurmuştur. Bu durum ise çenelerde hacimsel küçülmeye neden olarak, daha önce normal biçim ve pozisyonda sürmelerini gerçekleştiren üçüncü molar dişlerin gömülü kalmasına neden olmuştur (1).

Gömülü kalma özellikle sürekli dişlenme dönemine ait dişlerde sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Gömülü yirmi yaş dişlerinin cerrahi olarak çekilmesi, ağız diş ve çene cerrahisi kliniklerinde sıklıkla uygulanan işlemlerin başında gelmektedir. Ancak bu cerrahi uygulamalar esnasında ve sonrasında oluşan komplikasyonlar nedeniyle hastaların postoperatif konforları düşmektedir. Bu komplikasyonların başında: ağrı, ödem ve trismus gelmektedir. Gömülü dişlerin çekimi sonrası ortaya çıkan bu komplikasyonlar, cerrahi uygulama yöntemi ve cerrahın mesleki tecrübesine bağlı olarak farklı şiddet ve sıklıklarda görülebilir. Bu komplikasyonlar aynı zamanda hastayla ilgili parametrelere de bağlıdır (1, 2).

Gömülü üçüncü molar dişlerin çekimi neticesinde hastaların şikayetleri ağırlıklı olarak ilk 2 günde meydana gelmektedir. İlk gün ağrı maksimum düzeydeyken, 2.gün inflamasyon maksimuma çıkmaktadır (3). Gömülü maksiller ve mandibular üçüncü molar diş cerrahisi sonrası ödem oluşumu çok sık meydana gelen bir durumdur. Postoperatif ödem, 48-72 saat sonunda maksimum seviyede seyreder. Takip eden günlerde azalmaya başlar ve 7. günde tamamen kaybolur. Uygulanan cerrahi işlem sonrası ödem, ağrı ve trismus miktarının, şiddetinin ve sıklığının kontrol edilebilmesi için birçok yöntem kullanılmaktadır ve bunları azaltmak hastanın konforunu arttırıp sosyal hayatına tam bir dönüş yapmasını sağlayacaktır (4).

Postoperatif komplikasyonların en aza indirilmesi veya tamamen elimine edilmesi için çok sayıda çalışma yapılmış ve benzer şekilde bu alanda çalışmalar sürdürülmektedir. Temel cerrahi ilkelere ve asepti/antisepti koşullarına uymak, kanama kontrolü, kararında kuvvet uygulanması, kemik ve yumuşak dokuya travmatik yaklaşım, komplikasyonların şiddetini ve inflamasyonun derecesini azaltmaktadır. Buna rağmen cerrahi travmaya bağlı olarak dokularda oluşan inflamatuvar cevabın bütünüyle engellenmesi mümkün olmamakta, operasyon sonrası süreçte değişen düzeylerde ağrı, ödem ve trismus gözlenmektedir (5, 6).

Biyolojik ritim, canlıların dış çevre ile uyumunu sağlamaktadır. Kalbin elektriksel aktivitesi, inspirasyon ekspirasyon hareketleri, uyku-uyanıklık periyotları, hormonların sentez ve salgılanması gibi içsel birçok fizyolojik aktivite de biyolojik ritimlerden etkilenmektedir. Canlılarda, herhangi bir fiziksel veya kimyasal etkinin istenilen yanıtı oluşturmaları için, doğru etkinin uygun zamanda, yeterli miktarda ve doğru yöntemle etkimesi gerekmektedir. Fizyolojik fonksiyonların dünyanın kendi eksenini etrafında bir turu süresince (24 saat) gerçekleşip tekrar etmesi durumuna sirkadiyen ritim denilmektedir. Sirkadiyen ritim endojen biyolojik saatler aracılığıyla oluşturulan, yaklaşık 24 saatlik bir döngüden oluşur. Vücut sıcaklığı, kortizol, melatonin gibi hormonlar veya bilişsellik ve ruh durumu gibi faktörleri kapsayan fizyolojik ve davranışsal süreçleri içerir. Canlıda biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal olayların uyum içinde gerçekleşmesini ve organizmanın dış çevreye adaptasyonunu sağlamaktadır (7, 8). Sirkadiyen ritim bireysel farklılıklar gösterir (9). Bireyler sabahçıl tip, ara tip ve akşamcıl tip olarak sınıflandırılır (10, 11).

Sirkadiyen ritimler üzerinde etkili başlıca hormonlar; melatonin, adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol ve büyüme hormonudur. Bu hormonların özellikle bağışıklık sistemi başta olmak üzere, sindirim sistemi, kardiyovasküler sistem, enerji metabolizması, ürogenital sistem gibi hayati fonksiyonlar üzerine çok önemli etkileri bulunmaktadır (12).

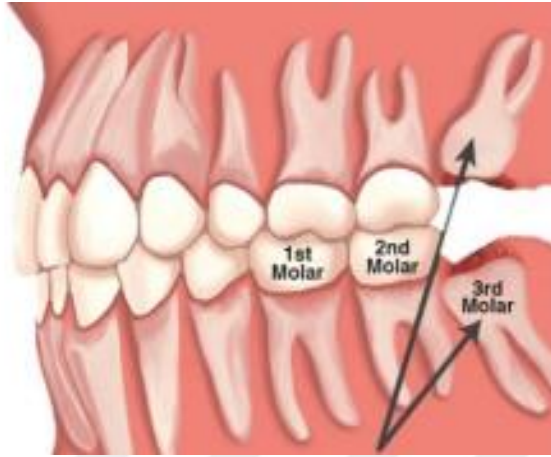
Yara iyileşmesi ve post operatif komplikasyonların önlenmesi, günümüzde de cerrahi branşların en çok önemsendiği ve araştırmalar gerçekleştirdiği konuların başında gelmektedir. İyileşme ve postoperatif komplikasyonlar üzerinde birçok multisistemik faktörün etkisi bulunmaktadır. Bu faktörler; bağışıklık sistemi hücreleri ve fonksiyonları, serbest oksijen radikalleri, hemostaz, fibrin ve kollajen sentezi ve yıkımı, beslenme durumu, enerji metabolizması, enfeksiyon gibi faktörlerin birbiriyle etkileşmesi ile fonksiyonlarını göstermektedirler. Bu sistemler üzerinde vücut sirkadiyen ritminin ana mesajcıları olan melatonin (ML), kortizol ve adrenokortikotropik hormonun (ACTH) çok büyük etkileri bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda vücudumuzda etkili bu mesajcıların farmakolojik dozlarda yara iyileşmesi mekanizması üzerinde, birçok olumlu veya olumsuz etkilerinin olduğu rapor edilmiştir (13-16).

Bu araştırmanın amacı Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi kliniğine başvuran hastaların, günün belirli saatlerinde yapılmış, alt çene gömülü üçüncü molar diş ameliyatlarından sonra oluşan; ağrı, trismus ve ödem miktarı üzerine sirkadiyen ritim etkilerinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gömülü Dişler

Herhangi bir lokal veya genel sitemik durumun engellemesi neticesinde bir organ veya yapının anormal bir şekilde veya durumda kalan anlamına gelen ‘‘gömülülük’’ Latince ‘ nin ‘‘impactus’’ kökünden gelmektedir (17). Sürme yaşı geldiğinde veya kök gelişiminin üçte ikisi tamamlandığında ağız içinde normal oklüzal ve fonksiyonel seviyede tam olarak yerini alamamış, tamamen ya da kısmen yumuşak doku ve kemikle çevrili dişler ‘‘gömülü diş’’ olarak adlandırılmaktadır (18) (Resim2.1).



Resim 2.1. Gömülü 3. molar dişlerin konumu

3. Molar dişlerin sürme zamanı olarak son sırada olmaları nedeniyle gömülü kalma sıklığı en yüksek dişlerdir (19). Bu dişlerden sonra en sık gömülü kalan dişler sırasıyla; maksiller kaninler, mandibular premolarlar, maksiller premolarlar, maksiller ve mandibular ikinci molarlardır. Keser dişler ve birinci azı dişlerin gömülü kalmasına ise oldukça nadir rastlanır (20).

Gömülü dişler retansiyon durumlarına göre;

- Yumuşak doku (mukoza) retansiyonlu gömülü dişler
- Kısmen mukoza, kısmen kemik retansiyonlu gömülü dişler
- Kemik retansiyonlu gömülü dişler (1).

2.1.1. Alt Üçüncü Molar Dişin Gelişimi

Mandibular üçüncü molar diş germi genellikle radyograflerde, 9 yaşında görünmeye başlarken, kronun gelişimi ise 14 yaşına kadar tamamlanır. 16 yaşında ise köklerin gelişiminin yaklaşık yarısı tamamlanır (21). Bu dişlerin oluşumu horizontal bir açılanmayla başlar, ağıza sürmesi için vertikal doğrultuda rotasyon gerekmektedir. Gereken miktarda vertikal açılanma olmaması dişlerin gömülü kalmasındaki en önemli etken olup yaklaşık olarak bu dişlerin % 50' sinde bu erüpsiyon süreci gerçekleşemez ve dişler gömülü kalır (22).

Bu süreçte, mandibulanın korpusu, ramusun ön kenarının rezorpsiyonu sonucu vertikal yönde gelişim gösterir. Böylece komşuluktaki olduğu 2. büyük azılara göre üçüncü moların konumu değişir. 24 yaşına gelindiğinde daimi üçüncü molarların erüpsiyonlarını tamamlama oranı % 95'tir (23-25).

2.1.2. Dişlerin Gömülü Kalma Etiyolojisi

3.molar dişlerin sürme durumu yaş, ırk, cinsiyet gibi etkenlerin yanı sıra bireylerin, mastikatory özellikleri, sürme yolundaki mekanik bir engel, çiğneme alışkanlıkları ve genetik faktörler gibi birçok parametreye bağlıdır. Çenelerdeki normal büyüme ve gelişime engel teşkil eden durumlar, dişlerin sürmelerini önleyip, gömülü kalmalarına sebep olmaktadır. Bu dişlerin sürmesi için tüm anatomik koşullar uygun olsa bile bazı sistemik rahatsızlıklara (klediokraniyal displazi) veya kemik gelişim bozukluklarına (raşitizm gibi) bağlı olarak da tekli veya çoklu diş retansiyonları görülebilmektedir. Bu konuyla alakalı olarak birçok teori bulunmaktadır (26).

Ortodontik teori, diş ve çene gelişimindeki anterior büyümenin ve dişin erüpsiyon sürecinin herhangi bir nedenle engellenmesinin dişlerde gömülüliğe neden olduğunu savunmaktadır (27).

Mendelian teorisi: Ebeveynlerden çocuklarına aktarılan genetik özelliklere bağlı olarak dental yapılar ve çene kemikleri de etkilenmektedir. Çene yapısının anneye, diş yapısının babaya benzediği çocuklarda; özellikle annedeki dar ve küçük çene, babadaki hacim olarak büyük dişlerin kombinasyonu şeklindeki durumlarda dişlerin sürmesinin engellenebileceğini savunmaktadır (27).

Filogenetik teori: İnsanların yüzyıllar içinde beslenme alışkanlıkları değişmiştir. Özellikle ateşin kullanımıyla birlikte insanoğlu; et, sebze, tahıl, baklagil vb. sert gıdaları pişirerek yemeye başlamış ve dolayısıyla çene kemiğinin ve dişlerin ısırma, koparma ve ezmedeki etkinlikleri de azalmıştır. Bu nedenle çiğneme için gereken kuvvet miktarı ve çene

kemiğine binen yük azalmıştır. Bu değişimler sonucunda eskiye göre boyut olarak daha küçük çene yapısı ortaya çıkmıştır. Filogenetik teori, üçüncü molar dişlerin dental arkta sürme alanı bulamamasının gömülü kalmaya neden olduğunu savunmaktadır. (27).

Gömülü kalmanın etyolojisi lokal ve sistemik durumlar olarak iki ana başlıkta açıklanmaktadır (28).

2.1.2.1 Lokal Faktörler

1. Dişin çevreleyen kemiğin dansitesinin fazla olması.
2. Erken süt dişi kaybı
3. Çenelerdeki gelişimin tamamlanmaması sonucu oluşan yer darlığı.
4. Ankiloze süt dişlerinin varlığı.
5. İnatçı ve uzun süreli kronik enfeksiyonlara bağlı muköz membran yoğunluğunun artması.
6. Dental enfeksiyonlar ve apseler sonucu gelişen nekrozlar.
7. Dişlerdeki gelişim anomalileri veya diş germinin olması gereken konumunda olmaması.
8. Ateşli çocukluk çağı hastalıklarına bağlı çene kemiğinde meydana gelen inflamatuvar değişiklikler.
9. Dişlerin sürme yollarında diş, odontoma, kist vb. mekanik bir engel bulunması (29).

2.1.2.2. Sistemik Faktörler

A. Prenatal Faktörler

- a) Heredite,
- b) Farklı genetik yapıdaki kişilerin çocukları,
- c) Gebelikte tüberküloz öyküsü,
- d) Gebelik sürecinde beslenmenin yetersizliği,

B. Postnatal Faktörler

- a) Raşitizm,
- b) Konjenital sifiliz,

- c) Anemi,
- d) Endokrin bozukluklar,
- e) Tüberküloz,
- f) Ekzantemli hastalıklar,
- g) Dengesiz beslenme,
- h) Travma,
- i) Çene ve çevre doku hastalıkları
- j) Gelişmemiş çenedeki darlık.

C. Diğer Nadir Görülen Durumlar

- a) Kleido Kranial dysostosis,
- b) Oksisefali,
- c) Hutchinson-Gilford Progeria Sendromu,
- d) Akondroplazi
- e) Yarı damak (29).

2.1.3. Gömülü Alt Üçüncü Molar Dişlerin Sınıflandırılması

Gömülü dişlerin çene içerisindeki pozisyonları, uygulanacak operatif yaklaşımın planlanması açısından oldukça önemlidir. Ayrıca, komplikasyonların en aza indirgenmesi, tedavi planlamasının yapılabilmesi ve cerrahi süresinin tahmin edilebilmesinde hekime rehberlik sağlar. Bu planlama, operatif süreyi ve buna bağlı olarak da iyileşmeyi etkiler (30).

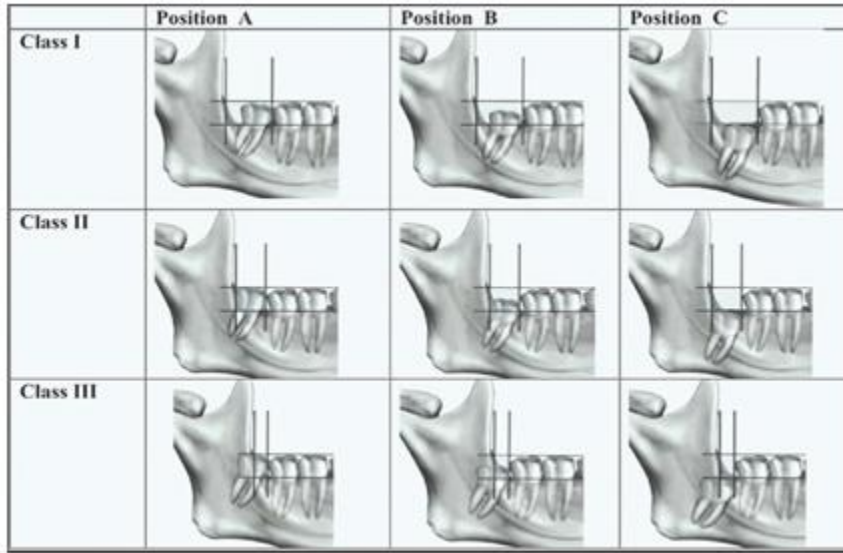
Gömülü alt üçüncü molar dişlerin pozisyonlarını ifade etmek için literatürde birçok sınıflandırma kullanılmıştır.

2.1.3.1 Pell ve Gregory Sınıflaması

Gömülü alt üçüncü molar dişlerinin, ikinci molar dişle mandibula ramusunun anterior kenarı arasındaki konumuna (1, 2, 3) ve oklüzyon düzlemi ile (A, B, C) olan ilişkisine dayanan sınıflamadır (31) (Resim 2.2) .

Mandibula ramusunun ön kenarına ile ikinci azı dişin distal yüzeyi arası mesafeye göre yapılan gruptamada; sınıf 1 ilişkide bu mesafe üçüncü moların meziodistal mesafesinden daha uzun, sınıf 2 de yaklaşık üçüncü moların meziodistal uzunluğu kadar, sınıf 3 ilişkide ise üçüncü moların meziodistal mesafesinden daha kısadır (22).

Oklüzyon düzlemi ile olan ilişkiye göre; Pozisyon A, üçüncü azı ve ikinci moların oklüzal düzeyleri aynı seviyededir. Pozisyon B’de ise yirmi yaş dişinin oklüzal yüzeyi, ikinci molar dişin oklüzal yüzeyi ve servikal çizgisi arasındadır. Pozisyon C’ye göre üçüncü molar dişin oklüzal yüzeyi, ikinci molar dişin servikal çizgisinin altında bulunmaktadır.

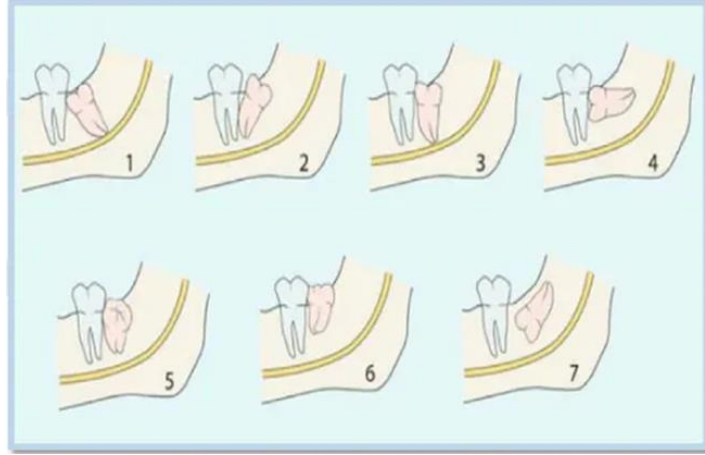


Resim 2.2. Pell ve Gregory’ ye göre gömülü alt üçüncü molar dişlerin sınıflaması. İkinci molarla yakınlıklarına ve gömüklük derinliğine göre pozisyon A, pozisyon B ve pozisyon C. Mandibular ramus ön sınırı ile ikinci molar diş arasındaki mesafeye göre Sınıf I, Sınıf II ve Sınıf III ilişki (32).

2.1.3.2 Archer ve Kruger Sınıflandırması

Archer (1975) ve Kruger (1984) ‘ın yaptıkları sınıflandırmaya göre gömülü mandibular üçüncü moların uzun ekseninin, mandibular ikinci moların uzun eksenine yaptığı açıya göre pozisyonunu referans alır. Bu sınıflamada dişlerin komşuluğundaki 2. Molara göre durumları

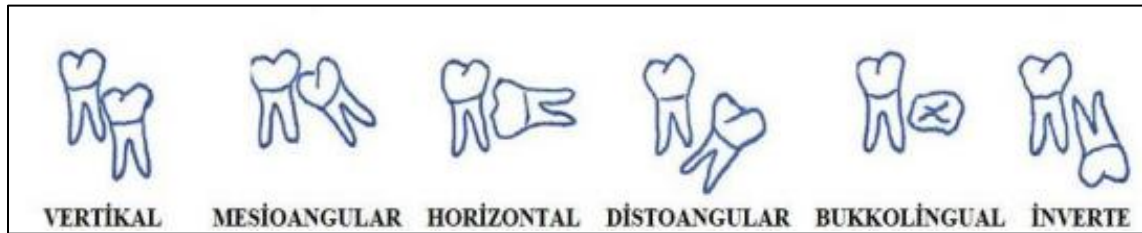
vertikal, mezioanguler, distoanguler, horizontal, bukkoanguler, lingoanguler ve ters olarak adlandırılmıştır (18) (Resim 2.3).



Resim 2.3 1: Mezioanguler, 2: Distoanguler, 3: Vertikal, 4: Horizontal, 5: Bukkoanguler
6: Lingoanguler, 7: Ters pozisyonda dişler (18).

2.1.3.3 Winter Sınıflandırması

Winter sınıflandırması ise gömülü alt üçüncü molar dişin uzun ekseninin, oklüzal düzleme göre açılanması üzerinden yapılır. Bu açısal değerlendirmeler panoramik radyografiler üzerinde yapılan ölçümlerle belirlenir. Gömülü yirmi yaş dişleri vertikal ($\alpha = 80^\circ - 100^\circ$), mezioangular ($\alpha = 10^\circ - 80^\circ$), horizontal ($\alpha = 350^\circ - 10^\circ$) ve distoangular ($\alpha > 100^\circ$) olarak sınıflandırılmışlardır (22, 33) (Resim 2.4).



Resim 2.4. Winter Sınıflandırması (33).

2.1.4. Cerrahi Zorluk Derecesi

Gömülü dişlerin zorluk derecesi hakkındaki ilk model, 1976'da MacGregor tarafından WHARFE sınıflaması altında sunulmuştur. Bu sınıflama, cerrahi müdahalenin süresi ve zorluk derecesinin, panoramik radyografideki gömülü dişin Winter sınıflamasına göre açısından, ikinci molar dişin açısı, gömülü dişin kök şekli ve gelişimi, folikül morfolojisi ve sürme

yolunun en önemli etkenlerden olduğu düşünülmektedir. Fakat, sınıflamanın karmaşıklığı nedeniyle klinik uygulamada sınırlı bir kullanıma sahip olduğu bilinmektedir (34, 35) Tablo2.2.

WHARFE SINIFLAMASI	SKOR
Winter Sınıflaması	
Vertikal	0
Mezioangular	1
Horizontal	2
Distoangular	3
Mandibula Yüksekliği	
01-30 mm	0
31-34 mm	1
35-39 mm	2
İkinci Moların Angulasyonu	
1-59°	0
60-69 °	1
70-79 °	2
80-89 °	3
>90 °	4
Kök Şekli	
Kompleks	1
Az Kurvatürlü	2
Fazla Kurvatürlü	3
Folikül Büyüklüğü	
Normal	0
Az genişlemiş	1
Genişlemiş	2
Çıkış Yolu	
Boşluk var	0
Distal kusp örtülü	1
Mesial kusp örtülü	2
Her iki kusp örtülü	3

Tablo 2.1. Gömülü yirmi yaş cerrahisi zorluk derecesi WHARFE sınıflaması

Zorluk seviyelerini belirlemekte kullanılan başka bir ölçek, yalnızca Pell-Gregory sınıflandırmasına dayanarak geliştirilmiş ve gömülü dişlerin mandibula ramusu ve ısırma düzlemi ile ilişkilerine göre zorluk seviyelerini "kolay" ve "zor" olarak tanımlamaktadır (32).

Pederson skalası, Pell-Gregory skalasının bir tür modifikasyonu olarak karşımıza çıkar ve cerrahi öncesi panoramik radyografiler temel alınarak oluşturulur (35)(Tablo 2.3). Sadece gömülü dişin mandibula ramusu ve okluzal düzlemle ilişkisinin cerrahi müdahaledeki zorluğunu tam olarak yansıtmadığı düşünüldüğünden, skalaya gömük dişin açılanması da eklenmiştir. Pederson skalasında, gömük dişin pozisyonunu değerlendirmek için 1 ile 4 arasında, ramus ilişkisi için 1 ile 3 arasında ve okluzal düzlem ilişkisi için 1 ile 3 arasında bir skor vererek toplam skoru belirler. Bu toplam skora dayanarak cerrahi müdahalenin zorluk derecesi hesaplanır (36).

Pederson Sınıflaması	Skor
Angulasyon	
Mesioangular	1
Horizontal	2
Vertikal	3
Distoangular	4
Derinlik	
Seviye A	1
Seviye B	2
Seviye C	3
Ramus ilişkisine göre	
Sınıf 1	1
Sınıf 2	2
Sınıf 3	3
Zorluk indeksi	Toplam Skor
Çok zor	7-10
Orta zorlukta	5-6
Hafif zor	3-4

Tablo 2.2. Pederson Zorluk İndeksi

Cerrahi operasyonun zorluk derecesini belirlemede kullanılan bir başka ölçüt skalası da modifiye Parant skalasıdır; bu ölçekte değerlendirme operasyondan sonra yapılır (Tablo 2.4).

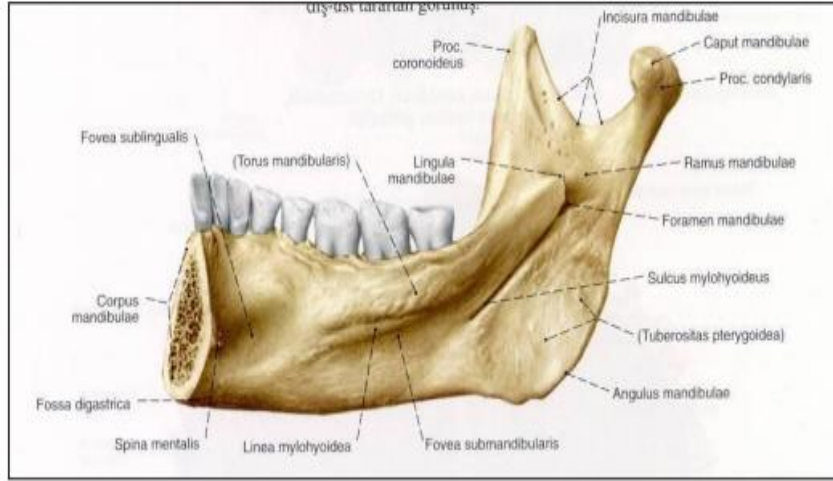
Kolaylık derecesi 1	Sadece davye kullanılan çekimler
Kolaylık derecesi 2	Osteotomi ihtiyacı olan çekimler
Kolaylık derecesi 3	Osteotomi ve kronun bölünmesini gerektiren çekimler
Kolaylık derecesi 4	Köklerinin bölünmesinin gerektiği kompleks çekimler

Tablo 2.3. Parant Skalası

Cerrahi zorluğu değerlendirmede bu skalaların hiçbirisi yeterli olmayabilir; bu skalalara ek olarak hastanın yaşına, kilosuna, cinsiyetine, cerrahi müdahalenin süresi, yanak esnekliğine, ağız açıklığına, diş kök yapısına ve şekline ek olarak, gömülü dişin ikinci molar dişle ve inferior alveoler kanalla arasındaki ilişki gibi diğer kriterlere göre zorluk derecesi değişiklik göstermektedir (37).

2.1.5. Gömülü Alt Üçüncü Molar Dişlerin Cerrahisinde Anatomi

Mandibula, U şeklindeki bir gövdeye bağlı 2 vertikal ramustan oluşur. Dişleri barındıran alveoler çıkıntı, mandibula gövdesinin en üst kısmıdır ve alttaki kısım bazal kemik olarak adlandırılır. Alveoler prosesin mandibular gövdeden daha keskin bir şekilde kavis aldığı göz önüne alındığında, mandibular gövdeye göre medialde konumlanmıştır. Dental arkın posteriorunda, alveoler çıkıntı retromolar üçgene doğru inceler ve temporal tepeyi oluşturmak için ramusun lingual yönüyle birleşir. Alveolar prosesin bukkal kısmında, koronoid prosesin ön kısmı oblik çizgiyi oluşturmak üzere mandibula gövdesiyle birleşir (38, 39). Posterior mandibula, alt çene kemiğinde foramen mentale' nin distalindeki kısmı olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle, posterior mandibula; mandibula gövdesinin distal kısmını, angulus bölgesini, yükselen ramusu, koronoid proçesi ve kondili içermektedir (40) (Resim 2.5).



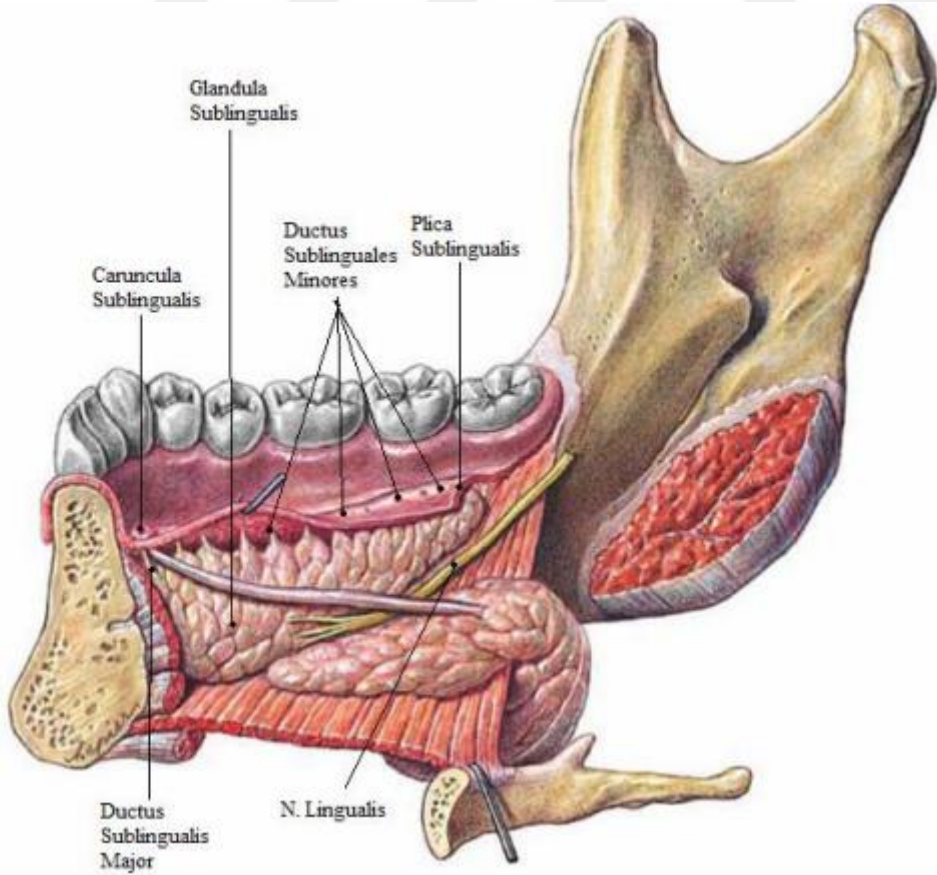
Resim 2.5. Posterior mandibulanın medialden görünümü (41).

Alt ikinci molar dişin distalinde, gömülü veya sürmüş yirmi yaş dişini içerisinde bulunduran üçgen şekilli bölgeye, trigonum retromolare adı verilmektedir. Alt yirmi yaş dişinin distalindeki bölgede, bazı durumlarda, retromolar foramen olarak adlandırılan retromolar kanalın çıkış noktası bulunabilmektedir. Bu yapının, gömülü alt 3. molar dişlerinin cerrahisi esnasında, mukoperiosteal flep kaldırılması yada kemiğin freze edilmesi işlemlerine bağlı olarak zarar görmesi ile kanamayı ve uzamış postoperatif ağrıyı ilişkilendiren bazı çalışmalar mevcuttur (40).

Posterior mandibulada bulunan en önemli anatomik yapılardan biri de mandibular kanaldır. Bu anatomik yapı, foramen mentaleden, foramen mandibulaya doğru uzanmaktadır. İçerisinde inferior alveolar sinir (İAS), aynı isimli ven ve arter ile birlikte seyretmektedir.

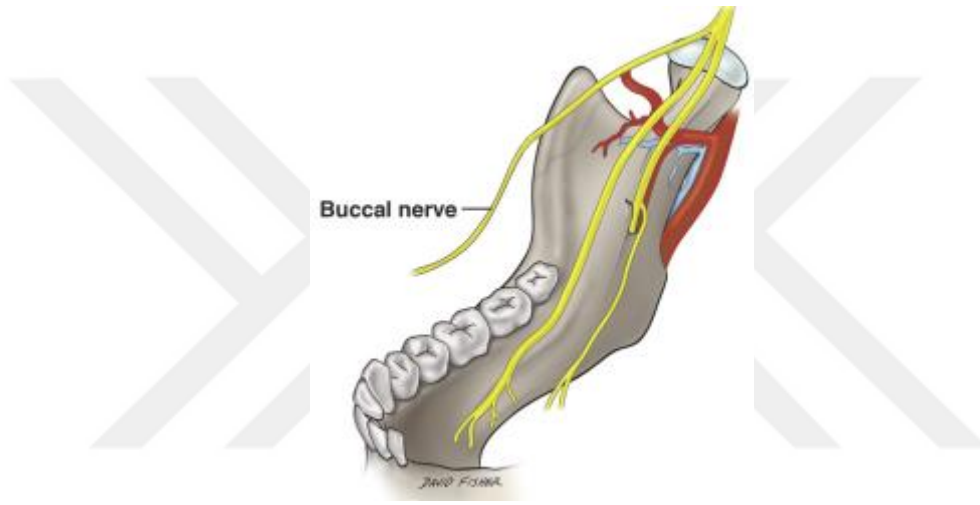
İnferior alveolar sinir, 5. Kafa çifti olan trigeminal sinirin mandibular dalınının arka kökünden ayrılarak, lateral pterigoid kasın derininden aşağı yönlü seyreder. İnferior alveolar sinir, kasın derininde, ramus mandibula ile sfenomandibular ligamentin arasından geçerek mandibular foramene giriş yapar. Foramen mandibulaya girmeden verdiği 2 dalı bulunmaktadır. Bunlar milohiyoid ve lingual dallardır (40).

Lingual sinir (LS), mandibular sinirin arka gövdesinden divizyon almaktadır. Mandibular sinirin en büyük dalı olma özelliğini taşır. Dilin anterior 2/3'ünün innervasyonundan sorumludur. Lingual sinir, çeşitli cerrahi prosedürler (özellikle gömülü yirmi yaş dişi cerrahisi) veya mandibular blok anestezisi uygulamalarında iatrojenik yaralanma riski taşıdığından, kritik öneme sahip bir anatomik oluşumdur. Lingual sinirin posterior mandibulaki seyri boyunca, lokasyonunu tanımlayan belirli anatomik landmarkların bulunmaması sebebiyle; sinirin seyri, klinik olarak kadavra çalışmaları ile radyografik olarak ise BT gibi görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilmiştir (Resim 2.6). Lingual sinir, %17,6 oranında alveoler kret üzerinde bulunurken; %62 oranında da alt yirmi yaş dişinin bulunduğu bölgedeki kemikle temas halinde seyreder (40, 42).



Resim 2.6. Lingual sinirin, mandibula medial yüzündeki seyri ve komşulukları (43)

5. kafa çiftinin mandibular dalından ayrılan bukkal sinir (BS); bukkal dişetini, alt vestibul sulkusu, yanak mukozasını inerve eden duyuşal lifleri taşıır ve yanak derisinin inervasyonuna da katkı sağlar (Resim 2.7). Bukkal sinir, masseter kasının derininden ilerleyerek, fasiyal sinirin bukkal dalları ile birleşir. Gömülü alt üçüncü molar cerrahisinde uygulanan insizyonlarda, özellikle distal rahatlatıcı kesilerde sinirin eksternal oblik sırt üzerinden geçerken, hasar görme riski oldukça yüksektir. Bukkal sinir dallarının gömülü alt yirmi yaş dişlerinin cerrahisi sırasında uygulanan insizyonlarda sıklıkla kesildiğı, ancak innervasyonu sağladığı bölgelerdeki parestezilerin hastalar tarafından fark edilmediğı rapor edilmiştir (44).



Resim 2.7. Bukkal sinirin mandibulanın lateralindeki seyri (45).

2.1.6 Gömülü Alt Üçüncü Molar Diş Cerrahisinde Tedavi Prensipleri

Genellikle gömülü diş çekim kontrendikasyonu yoksa bütün gömülü dişlerin çekilmesi gerekmektedir. 3. Molar dişler 20 yaş dolaylarında sürerken bazı hastalarda, lokal ve sistemik değişkenlere bağılı olarak 25 yaşlarına kadar da sürme işlemi uzayabilmektedir. Zaman geçtikçe hastanın yaşına bağılı faktörler değişir ve cerrahi çekim daha zor bir hâl alır. Erken yaşlarda yapılan çekimlerin postoperatif morbiditesi daha az olacak ve yara iyileşmesi daha iyi olacaktır (46). Genç hastalar yaşlı olanlara göre göre daha iyi iyileşmekte ve operasyon tolerans düzeyleri daha yüksek olmaktadır. Köklerin apikal 1/3'ü gelişip, 2/3'ü gelişimini tamamlamadan; 17-20 yaş dolaylarında çekimi en uygun zaman olup, bu yaşlarda çekilmesi daha yararlı olmaktadır. Dişin gömülü olarak bırakılması daha büyük birçok probleme sebep olabilmektedir. Oluşabilecek öncelikli problemler şu şekilde sıralanmaktadır (47, 48).

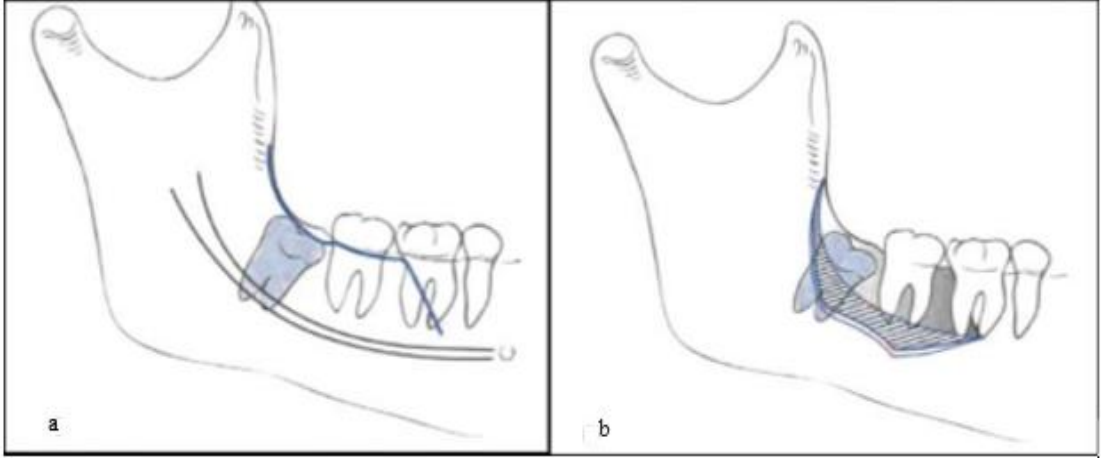
- Komşu dişlerde periodontal hasar oluşması

- Komşu dişte çürük oluşumu
- Perikoronit vb. enfeksiyonlar
- Kök rezorpsiyonu
- Odontojenik tümör oluşumu
- Odontojenik kist oluşumu
- İzahı olmayan ağrılar
- Çene kırıkları
- Ortodontik tedavilere ve ortognatik cerrahilere engel teşkil etmesi
- Dental protez kullanımına engel olması.

Aseptomatik gömülü diş cerrahileri üzerinde tartışmalar mevcuttur. Bu alanda yapılan araştırmalar ve klinik çalışmaların bazılarında aseptomatik gömülü dişlerin çekiminin gerekli olmadığı bildirilmiştir. Dişlerin profilaktik çekimi ile ilgili net bir fikir birliğinin henüz sağlanmadığını ortaya koymaktadır. Ek olarak cerrahi işlemde sonra daimi veya geçici parestezi, enfeksiyon, trismus, ağrı, alveolit ve kanama gibi komplikasyon ve sonuçların ortaya çıkabileceği vurgulanmaktadır. Bunlara karşın Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği (AAOMS) gömülü yirmi yaş dişlerinin hastanın gençken çekilmesini savunmaktadır. AAOMS'un 2012 bildirisinde; dişin semptomsuz olmasının, herhangi bir probleminin asla olmadığını göstermediğini, semptomsuz olan dişin de kemik içindeki pozisyonunun değişebileceğini, semptomsuz dişlerin de bulundukları bakteriler ile hastalıklar, enfeksiyonlar ve sistemik bazı rahatsızlıklara sebep olabileceğini raporlamışlardır (49).

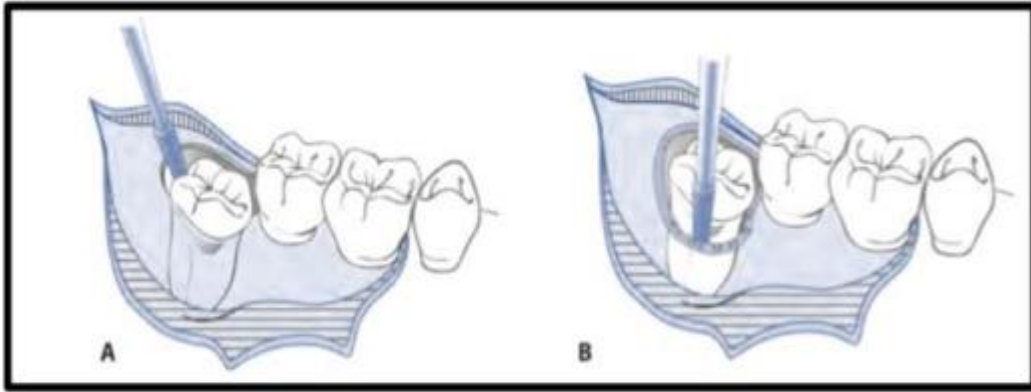
Gömülü alt 3. molar diş cerrahisinin ilkeleri ve cerrahi teknik, temel olarak diğer diş çekimi teknikleriyle benzerlik göstermektedir. Cerrahi teknik, beş önemli basamakta açıklanmaktadır (22, 50).

1- İlk aşama, cerrahi alanın görüşünün iyi olmasıdır. Gömülü 3. Molar diş barındıran sahanın net bir biçimde açığa çıkarılması hedeflenmiştir (Şekil 2.1). Mukoperiosteal doku flebi ideal genişlikte olmalı, çevre anatomik yapılarda travmaya sebebiyet vermeyerek cerrahi operasyonun rahatça yapılmasına imkan vermelidir.



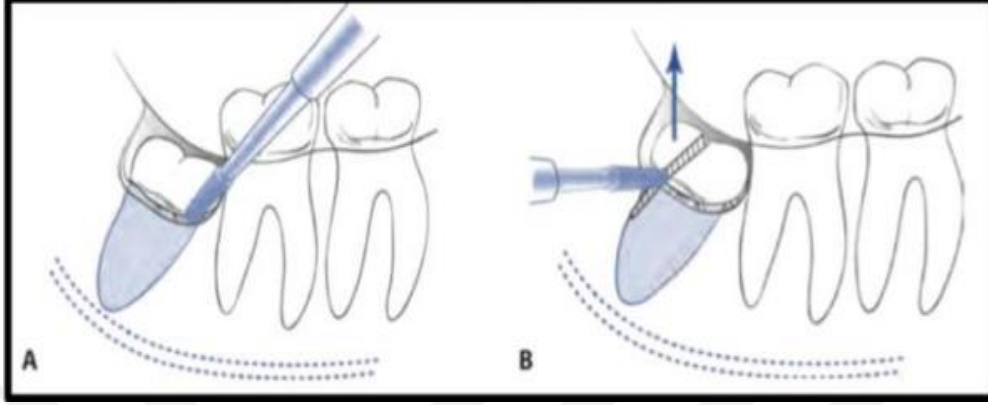
Şekil 2.1. a) Flep oluşturmak için yapılan yumuşak doku insizyonu, b) flep kaldırılarak cerrahi sahanın açığa çıkarılması (50).

2- İkinci basamak; dişin açığa çıkarılması, bölünmesi ve soketten çıkarılmasını sağlayacak düzeyde çevre kemiğin kaldırılması işlemidir. Bu amaçla dişin mezyal ve bukkal kısımlarından kemik frezle kaldırılıp, 2.molar dişin distalindeki kemik korunmalıdır (Şekil 2.2).



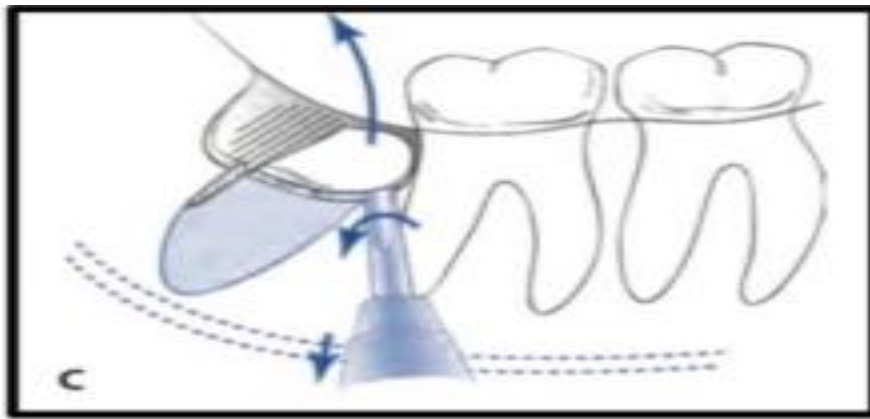
Şekil 2.2. Cerrahi sahanın açığa çıkarılmasının ardından, dişin çıkarılabileceği ölçüde kemik kaldırılması (50).

3- Üçüncü basamak, dişin çekiminde aşırı miktarda kemik kaldırılmasını engellemek için krun ve köklerin frezle bölünüp parça parça soketten uzaklaştırılması işlemlerini içermektedir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Cerrahinin minimal travma ile yapılması amacıyla kök ve kronun bölünme işlemi (50).

4- Dördüncü aşama, bölünmüş veya bütün halindeki dişin elevatörler ve davye yardımıyla soketten uzaklaştırılıp çekimin tamamlanmasını içermektedir. Tipik olarak çekim, 2. ve 3. azı dişleri arasında mesio-bukkal olarak yerleştirilmiş, dişi distal veya lateral olarak hareket ettiren bir elevatör ile yapılır, elevatörle çekilemeyen diverjan köklü dişler için, kökler bölünerek çıkarılır. Genellikle buna gerek yoktur, üçüncü azı dişleri tek parça olarak çekilir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Bein elevatörü ile dişin yükseltilerek çıkarılması (50).

5- Beşinci aşama; keskin kemik kenarlarının, kemik eğesi ya da frezler yardımıyla yuvarlatılıp düzleştirilmesini, folikül artıklarının küretajı, cerrahi sahadaki kemik veya mine parçalarının

uzaklaştırılması amacıyla steril serum fizyolojik ile irrigasyonunu ve flebin gereken sayıda suturela kapatılmasını içermektedir.

2.1.7 Gömülü Alt Üçüncü Molar Diş Çekimi Sırasında Kullanılan İnsizyon ve Flep Çeşitleri

Thoma 1932' de, gömülü alt üçüncü molar dişlerin cerrahisinde kullanılmak üzere vertikal flep tasarımını tanımlamıştır. Sonraki yıllarda ise Howe ve arkadaşları tarafından; distal insizyonu bukkal gingival sulkustan eksternal oblik sırta doğru uzanan, vertikal insizyonun ise 2. Alt azı dişin distobukkal köşesinden meziobukkal köşesi hizasına doğru yapıldığı, trianguler flebi tasarlamışlardır (51). Bu flep tasarımı, cerrahi sahanın daha iyi görünüp rahatça çalışılması için Ward (1953) tarafından modifiye edilerek daha geniş hale getirilmiştir. İlerleyen süreçte Szmyd (1971), Ward flep dizaynını modifiye ederek ikinci molar dişin distobukkal köşesinden Z şeklinde inen bir insizyon şekli tanımlamıştır. Gömülü alt üçüncü molar diş cerrahisinde başlıca üç flep tasarımı kullanılmaktadır. Bunlar; zarf flep, trianguler flep ve trapezoidal flep olarak belirtilmiştir (22).

Zarf flep; Eksternal oblik sırttan başlayan kesi ikinci moların bukkalinden sulkuler dişetini takip ederek birinci moların meziyofasiyal çizgi açısına kadar uzatılır (52). Distalde, insizyonun lingual sinir kesisine bağlı parestezi ve hasarı önlemek için laterale açlandırılması gerekmektedir (53).

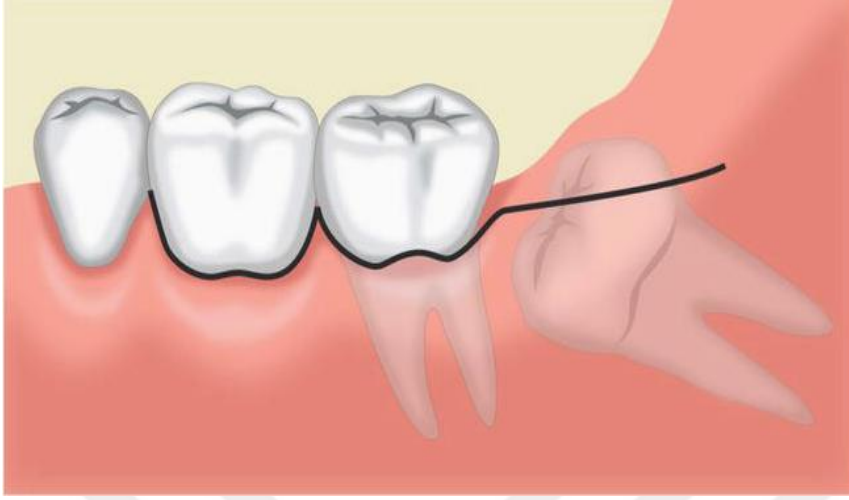
Trianguler Flep (Szmyd Flebi); İnsizyon distalde mandibular ramusun ön kenarından ikinci molar dişin kronun distobukkal köşesi hizasına kadar uzatıldı. Anteriorda ise, ikinci moların mesiobukkal tepesi hizasına doğru açılı mukogingival hatta dik, gevşetici bir kesi ile devam eder (54).

Trapezoidal Flep; Triangular flep tasarımıyla oldukça benzerdir. Kesi hattı ikinci molar dişin bukkalinde sulkuler olarak uzanır ve dişin mezialinde, diş eti papilini koruyacak şekilde dik bir rahatlatıcı kesiyle sonlandırılır (22).

2.1.7.1. Zarf Flep

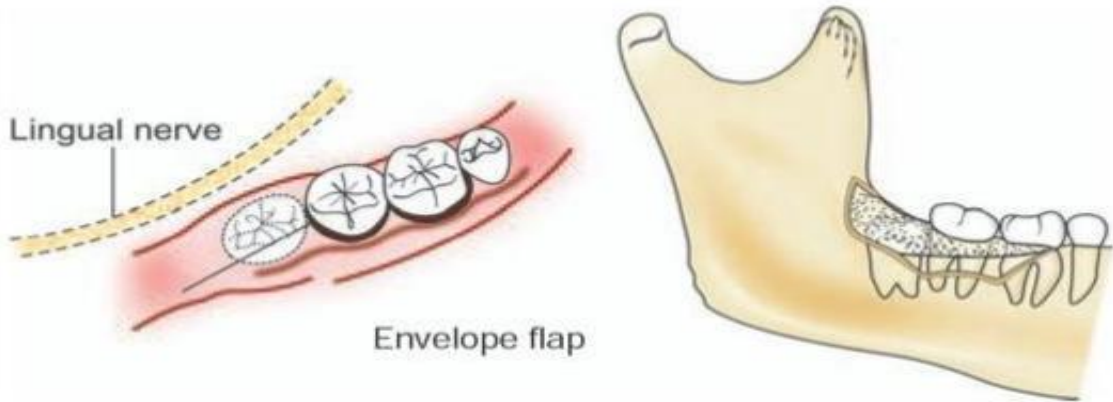
Zarf flep; operasyon alanının güvenli ve hızlı bir şekilde kapatılabilmesi ve yara iyileşmesinin görece daha çabuk gerçekleşmesinden dolayı en sık uygulanan flep tasarımlarından biridir (22). Zarf flep dizaynında, kesi alt birinci molar dişin mezial dişetinden

başlayıp alt ikinci molar dişin mesio-distal yönde tüm dişeti yüzeyini sulküler insizyon şeklinde geçerek distal yüzeyine ulaşır ve mandibula ramusunun anterior sınırında sonlanır (Resim 2.8).



Resim 2.8. Zarf flep tasarımı (55).

İnsizyonun posteriorda mandibulanın dışarı (laterale) yöneliminden dolayı, düz olarak devam etmemesi ve dışa doğru yapılması önerilmektedir. Cerrahın posterior sahada insizyonu düz şekilde devam ettirmesi, kemik temasının kaybedilip sublingual alana doğru yönelerek gömülü alt üçüncü molar diş bölgesine yakın komşulukta olan lingual sinirde hasar oluşumuna neden olmaktadır (Resim 2.9). İnsizyon yapılırken, mutlaka kemik yüzeyiyle temas sağlanmalıdır (50).



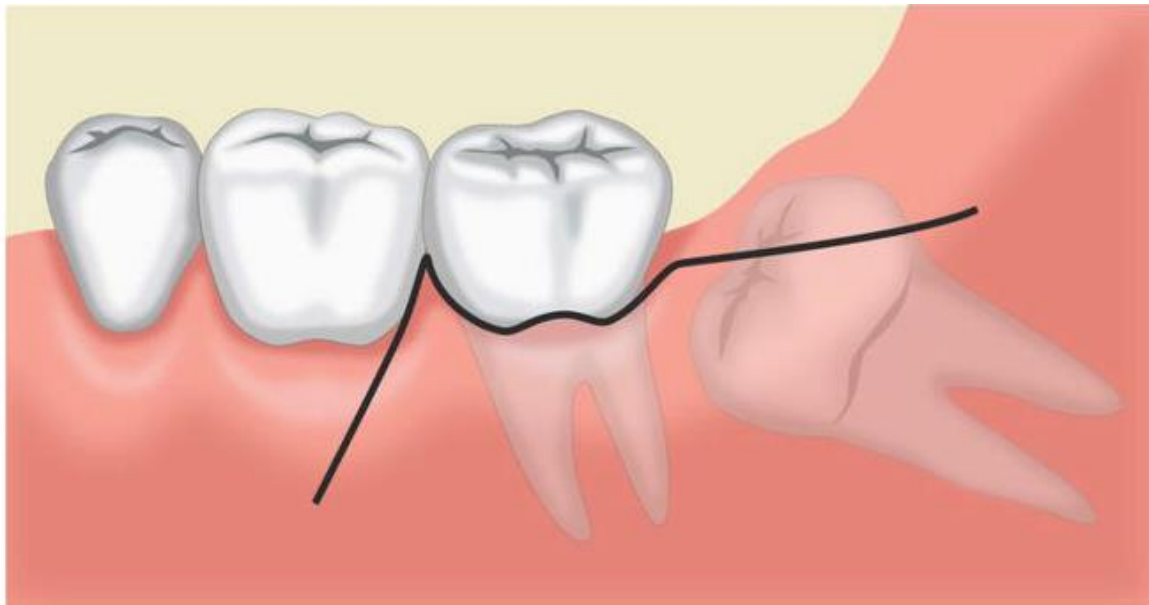
Resim 2.9. Zarf flep hattı ve lingal sinirin seyri (50).

Bu tekniğin avantajları;

- 1- Cerrahi sahanın görüşü ve ulaşılabilirliği genel anlamda iyidir.
- 2- Yara kenarlarının kanlanması flep geniş olduğunda bile yeterli ve iyidir.
- 3- Gömülü alt üçüncü molar diş cerrahisi sonrası oluşan kemik defekti, mukoperiostal flebin geniş tasarımıyla dolaylı güvenli ve hızlı biçimde kapatılabilir.
- 4- Komşu ikinci molar dişe yönelik ayrı bir cerrahi uygulama gereken durumlarda veya cerrahi sahada meziyale doğru genişleyen kistik bir lezyonun varlığında flebi genişletmek için sulküler insizyon meziyale doğru insizyon bütünlüğü bozulmadan uzatılabilir (53).

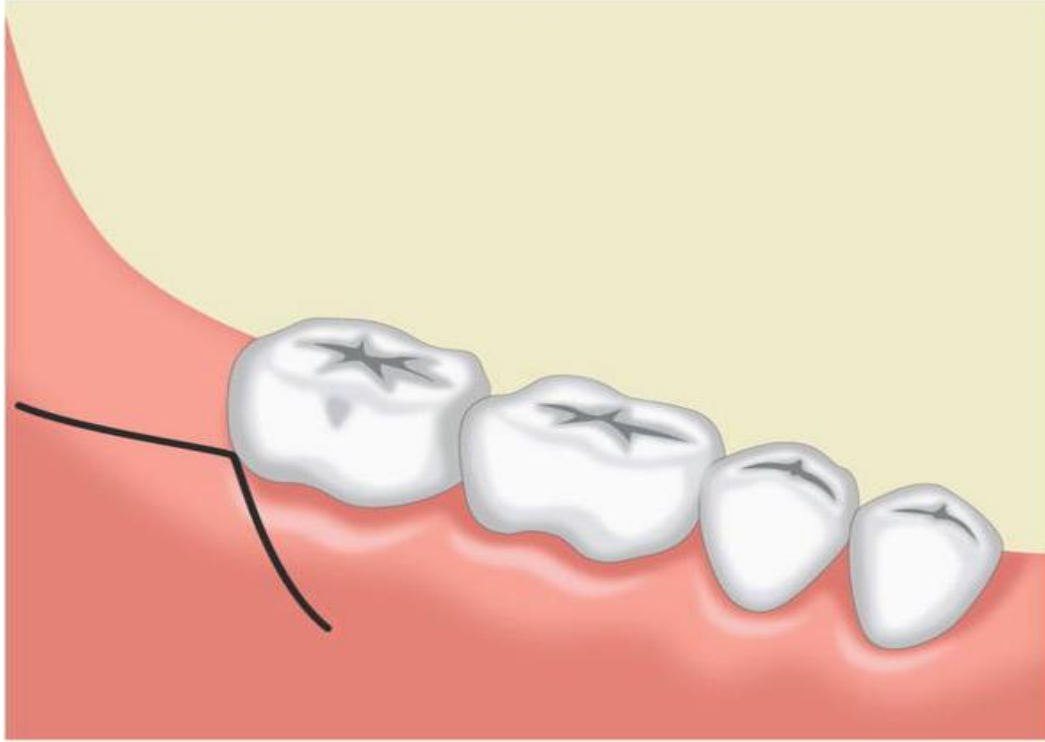
2.1.7.2. Trianguler Flep (Szmyd Flebi)

Kesi hattı başlangıçta zarf flep insizyonu ile aynı şekilde seyretmektedir. Bu teknikte vertikal kesi, ikinci molar dişin distobukkal köşesinden mukogingival hatta dik olarak yaklaşık 2-3 mm'lik bir insizyon ile sonlandırılır (54) (Resim2.10). Triangular flep için distal kesi mandibula ramusunun ön kenarından başlar, ikinci molar dişin distaline kadar devam eder. Vertikal rahatlatıcı insizyon, bu bölgeden oblik olarak aşağı ve öne doğru uzanarak vestibül derinlikte son bulur. Vertikal kesinin ikinci molar diş mezialinden yapıldığı insizyon çeşidi trapezoidal flep olarak adlandırılmasında rağmen, bazı çalışmalarda bu insizyon yöntemi standart trianguler flep olarak adlandırılmaktadır (56).



Resim 2.10. Trianguler flep insizyon hattı (55).

Szmyd tarafından öne sürülen bir diğer flep tasarımı ise Modifiye triangular flep olarak adlandırılmaktadır. Triangular flep insizyonuna benzer bir distal kesi ile başlayan insizyon, ikinci molar dişin distofasiyal çizgi açısı hizasında dik bir insizyon ile devam ederek vestibul sulkusta sonlanır. Yapılan vertikal kesi yaklaşık 2-3 mm uzunluğundadır ve ikinci molar dişin sadece distobukkal kenarını içerir. Böylece 2. Molar diş çevresindeki periodontal dokuların daha az etkilenmesi sağlanmış olur (57) (Resim 2.11).



Resim 2.11. Modifiye Triangular (Szmyd) flep insizyonu tasarımı (55).

Triangular flep tasarımının avantajları aşağıda sıralanmıştır.

- 1- Flebin iyileşmesi için yeterli ve geniş bir kan desteğinin olması
- 2- Komşu birinci ve ikinci molar dişlerin etrafındaki bukkal serbest gingival dokuların ayrılmamasıyla dişeti ve papiller yapıların korunması
- 3- Mukoperiosteal dokuların aşırı miktarda kemikten ayrılmaması
- 4- İyi bir görüş açısı sağlanarak, cerrahi için uygun alan oluşturulması
- 5- İkinci molar dişin distal yüzeyindeki yumuşak dokunun tek sütür ile kapatılabilmesi.
- 6- İyileşme safhasında yumuşak doku flebi için iyi bir kemik desteğinin olması (58).

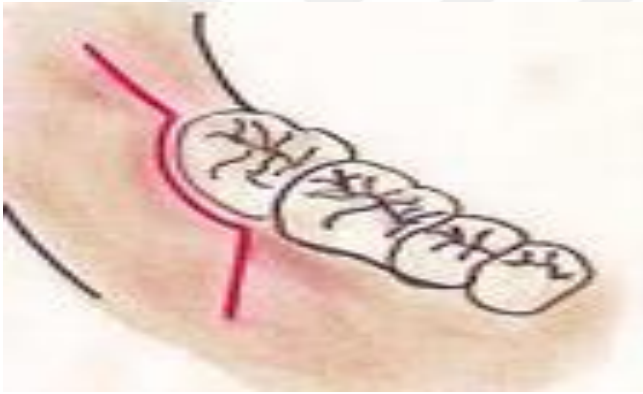
2.1.7.3. Trapezoidal Flep

İlk olarak 1933 yılında Cogswell tarafından tanımlanmıştır. Bu flep tasarımı, trianguler flep tasarımıyla büyük ölçüde benzerlik göstermektedir. İkinci molar dişin distalinde, gömülü alt üçüncü molar dişin üzerini örten mukozadan başlayarak, ikinci molar dişin bukkalinden sulkuler olarak devam eder. İkinci molar dişin mezialinde, papili içermeyecek şekilde yapılan oblik doğrultulu bir vertikal kesi ile sonlandırılır (22) (Resim 2.12).

Bu flep tasarımının, trianguler flebe göre avantajları;

1. Flebin sağlam kemik üzerinde sonlanmasını garanti etmesi
2. Daha geniş kanlanma olanağı sunması
3. Daha geniş bir görüş sahası sağlaması olarak sıralanabilir.

Öte yandan yapılan çalışmalarda; postoperatif ödem, trismus ve ağrı düzeylerinin daha fazla periosteal dokunun açığa çıkarılmasına bağlı olarak yükseldiği rapor edilmiştir (59).



Resim 2.12. Trapezoidal Flep Tasarımı (22).

2.1.8. Gömük Dişlerin Cerrahi Çekim Endikasyonları

1. Perikoronit,
2. Gömülü dişi içeren çürükler,
3. İleri periodontitis,
4. Fasiyal ağrı,
5. Protetik sebepler,
6. Patolojik değişiklikler,
7. 2. büyükazı dişinde çürük veya rezorbsiyon oluşumu,
8. Ortodontik sebepler ve mandibular fraktür (60).

2.1.9. Gömük Dişlerin Cerrahi Çekim Kontrendikasyonları

1. Ağır sistemik hastalıklara sahip hastalar
2. İlerlemiş hasta yaşına bağlı skleroze kemik yapısının artmasıyla diş çekimin zorlaşması, iyileşme süresinin uzaması, fraktür riskinin artması
3. Komşu anatomik yapılarla yakın ilişkili dişlerde, hasar oluşabilecek durumlar
4. Inferior alveoler sinir hasarının kaçınılmaz olduğu asemptomatik dişler
5. Derin gömülülüğe sahip klinik olarak asemptomatik ve patoloji barındırmayan dişler (61).

2.1.10. Gömülü Alt Üçüncü Molar Diş Çekim Teknikleri

Gömülü alt üçüncü molar dişlerinin cerrahi çekiminde ekstraoral ve intraoral yaklaşımlar tanımlanmıştır. Ekstraoral yöntemde submandibular boşluktan yararlanılarak dişlerin çekimi sağlanır (62). İntraoral yaklaşım tekniği ise sublingual ve bukkal yaklaşım tekniği olarak iki yöntem kullanılmaktadır. Sublingual teknik, lingual mukoperiosteal flebin geniş olarak elevasyonunu ve dişin distolingualinden ince bir osteotom ile kemiğin uzaklaştırılmasını gerektirmektedir. Güncel çene cerrahisi pratiğinde en sık kullanılan intraoral bukkal yaklaşım tekniğinde ise, bukkal yumuşak dokular daha az kaldırılarak temelde dişin bukkal ve distal yüzeyinden frez ile kemik kaldırılarak dişe ulaşılmaktadır (63).

Uygun teknik kullanılarak gömülü dişe ulaşıldıktan sonra, ilgili diş etrafındaki kemik piyasemen ucuna takılan bir frez veya ince bir osteotom kullanılarak kaldırılır. Diş elavator ve davye kullanılarak ekstrakte edilir. Soketin boş ve temiz olduğunun tespitinden sonra serum fizyolojik ile irrigasyonu sağlanır. Son olarak açılan flebin gerilimsiz süturasyonu yapılarak operasyon sonlandırılır (64).

2.1.11. Gömülü Alt Üçüncü Molar Dişlerinin Çekim Komplikasyonları

Gömülü alt üçüncü molar dişlerin çekimi ile ilgili komplikasyonlar intraoperatif ve postoperatif olarak sınıflandırılabilir. İntraoperatif komplikasyonlar, komşu dişlerin zarar görmesi, diş veya diş fragmanlarının yumuşak dokulara yer değiştirmesi, kanama, komşu anatomik yapılar ve sinirlerde yaralanma, periodontal veya mukozal yumuşak doku yaralanmaları olarak listelenebilir. Ayrıca aşırı intraoral kuvvet uygulanmışsa veya kemiğin bir kısmı kaldırılmışsa, mandibulanın kırılma riski ve komşu dişlerin zarar görme riski artar (65).

Alt üçüncü azı dişlerinin cerrahi çekimiyle ilişkili olabilecek postoperatif komplikasyonlar ise ağrı, şişlik, trismus, alveolit ve cerrahi alan enfeksiyonu enfeksiyonu gibi

inflatuar komplikasyonlar olarak sıralanabilir. Ayrıca temporomandibular eklem hasarı, dişlerin lojlara yer değiştirmesi, bırakılan kökler ve komplikasyonları yönetmek için ek tedavi ihtiyacı sayılabilir. Gömülü mandibular üçüncü molar diş çekimi sonrası görülen bu komplikasyonlar, özenli bir cerrahi ve iyi bir postoperatif bakım ve postoperatif dönemde kullanılan bazı özel yöntemler ile azaltılabilmektedir (66).

20 yaş diş çekimi sonrası görülen komplikasyonlar erken dönem komplikasyonları ve geç dönem komplikasyonları olmak üzere 2'ye ayrılır.

2.1.11.1. Erken Dönem Komplikasyonlar

Kanama

Hafif kanama lokal önlemlerle etkili bir şekilde yönetilebilir. Çoğu kanama, ekstraksiyon bölgesine doğrudan odaklanmış basınçla gazlı bez uygulanarak kontrol altına alınabilmektedir. Kalıcı intraoperatif kanama ise genellikle ek tedaviler gerektirir. Primer sütürasyon, diğer cerrahi yardımcı maddeler, yaraya topikal trombinin uygulanmasını veya Gelfoam veya Surgicel gibi hemostatik ajanların kullanımını içerir. Arter kanaması tespit edilirse, hemorajinin kaynağı damar tanımlanıp ardından ligasyon veya koter ile tedavi edilir (64).

Ağrı

Ağrı duyusu; mekanik, elektriksel ve kimyasal tepkimelerin bir sonucu olarak ortaya çıkan, rahatsız edici ve öznel bir belirtidir. Organizmada meydana gelen doku hasarını algılayarak, zarar görmesini önleyen bir uyarı sinyali olarak işlev görür. Ağrı, genellikle doku hasarından kaynaklanan inflamasyon nedeniyle ortaya çıkan rahatsız edici bir uyarıcı olarak başlar (67).

Üçüncü molar diş cerrahisinin neden olduğu ağrı, genellikle işlemde kaynaklanan anestezinin azalmasından sonra başlar ve ameliyattan 6 ila 12 saat sonra en yüksek seviyelere ulaşır. Ağrı beklenir ve yönetim için nonsteroid antiinflatuar ilaçlar ve narkotikler de dahil olmak üzere çok sayıda analjezik kullanımı savunulmaktadır. Seçilmiş çalışmalar, postoperatif ağrıyı azaltmak için nonsteroid antiinflatuar ilaçların preoperatif kullanımının bir rolü olduğunu öne sürmüştür (68) .

Ağrı tespitinde en güvenilir belirleyici, hasta ifadesi olmasına rağmen, bazı bireyler ağrılarını ifade etmekte zorlanmakta ya da tam anlamıyla tanımlayamamaktadırlar. Ağrıyı ölçmenin en temel yöntemi, hastaya ağrısı olup olmadığını sormaktır. Bununla birlikte, ağrının sadece var ya da yok şeklinde ifade edilmesi, değerlendirme için yeterli değildir.

Postoperatif ağrının değerlendirilmesi genellikle Görsel Analog Skala (VAS) ile yapılır. Bu yöntem, hastanın kendi ağrı düzeyini belirtmesi için kullanılan bir skala içerir; skalanın bir ucunda 0 (hiç ağrı yok) ve diğer ucunda 10 (en şiddetli ağrı) bulunur. Hasta, ağrısını belirten bir değeri işaretler ve bu değer sol tarafında kalan mesafe milimetrik olarak ölçülerek ağrı değeri kaydedilir.

Ödem

Gömülü üçüncü molar diş çekimi operasyonları sonrası oluşan ödem ve şişlik, özellikle uzun süren, zorlu ve travmatik operasyonlardan sonra beklenebilecek, istenmeyen fonksiyonel ve estetik bir komplikasyondur. Gömülü yirmilik dişin cerrahisinden sonra, travmaya bağlı olarak lenf akışı azalır ve venöz intravasküler basınç artar. Ameliyat sonrası inflamasyonla birlikte ödem oluşur. Ortaya çıkan inflamasyon, masseter kasını çevreler ve trismus (kısıtlı ağız açma) oluşumuna sebep olur (69).

Ödem, damar endotelinin otokoid maddeler tarafından tutulumu sonucu oluşan bir doku reaksiyonudur. Doku hasarını takiben ilk olarak damarlarda vazodilatasyon ve artan kılcal damar geçirgenliği, proteinlerin ve plazma sıvısının hücreler arası boşluğa sızmasına ve ödem oluşmasına neden olur. Vasküler geçirgenlik artışı, lökositlerin interstisyel alana göç etmesine neden olmaktadır. Ödem, eksüdasyon ve transüdasyonun bir sonucu olarak meydana gelir. Vasküler geçirgenliğin süresi, ödemin şiddetini belirleyen bir faktördür. Ödemin şiddetini etkileyen diğer faktörler ise cinsiyet, hasta yaşı, sistemik hastalıklar, ameliyat süresi, cerrahi travmanın şiddeti, ameliyat sonrası kullanılan ilaçlar ve uygulamalar olarak sıralanmıştır (70).

Sitokinler

Proinflamatuvar sitokin olarak adlandırılan tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) diğer sitokin tiplerinden İnterlökin-1 (IL-1), IL-6, IL17A ve IL-8 ile birlikte salınmaktadır (71). Bununla birlikte inflamasyon uyarısının başlamasıyla eş zamanlı olarak IL-10 gibi antienflamatuvar sitokin olan sitokinlerin de salınmasını sağlamaktadır. Karaciğer ve böbrek bu sitokinlerin salgılandığı başlıca iki organ olarak karşımıza çıkmaktadır (72, 73).

Farklı hücreler tarafından üretilen ve salgılanan sitokinler; başta inflamasyon olmak üzere hücre iyileşmesi ve gelişmesi ile birlikte hücre hasarlarına karşı sistemik yanıtı da içeren birçok immün ve inflamatuvar olayın regülasyonunu sağlar. Sitokinler hormona benzemekle birlikte hormon değildirler (74).

Proinflamatuvar sitokin ailesinden olan TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 sistemik inflamatuvar cevabı başlatan en önemli sitokinlerdir (Tablo 2.1). Daha sonra salgılanan IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 gibi sitokinler ise antienflamatuvar sitokinler olup sistemik inflamatuvar cevabın devam etmesinden sorumludurlar. Oluşan proinflamatuvar ve antienflamatuvar cevapları dengelemek için immün sistem tarafından sitokinlere karşı endojen agonist-antagonistleri üretir (75-77).

	Kökenleri	Bazı işlevleri
IL-1	Makrofajlar, keratinositler	Yangı öncesi endojen pirojen
IL-2	T lenfositler	T, B ve doğal öldürücü lenfositlerin çoğalması
IL-3	T lenfositler	Erken hematopoetik hücrelerin çoğalması
IL-4	T lenfositler, mast hücreleri	B lenfositleri IgG1 ve IgE izotipleri sentezlemeleri emrini verir
IL-5	T lenfositler, mast hücreleri, olasılıkla B lenfositler	Eozinofil çoğalması ve farklılaşması, IgA üretimi
IL-6	T lenfositler, mast hücreleri, fibroblastlar	Yangı öncesi sitokin, B lenfosit farklılaşması, timosit büyümesi
IL-7	Makrofajlar, T lenfositler,	B lenfosit farklılaşması ve büyümesi
IL-8	Keratinositler, fibroblastlar, monositler	Nötrofil kemotaksisi ve aktivasyonu
IL-9	T lenfositler	T lenfositler, timositler, mast hücrelerinin çoğalması
IL-10	T lenfositler, mast hücreleri, olasılıkla B lenfositler	Değişik hücrelerde sitokin sentezinin baskılanması, mast hücresi çoğalması
TNF- α	T lenfositler, makrofajlar, mast hücreleri	Tümör hücrelerinin yok edilmesi

Tablo 2.4. Bazı sitokinler, kökenleri ve işlevleri (71).

Doku hasarı gerçekleşmesi ile iyileşmenin erken dönem sepsis fazında yoğun olarak doku hasarının güçlü uyarıcıları olan sitokinlerin üretimi gözlenir. Proinflamatuvar sitokinlerden özellikle TNF- α veya IL-1 endotel hücrelerin luminal yüzeyini etkileyerek, yaygın damar içi pıhtılaşmanın başlatılmasını ve mikrovasküler trombüs oluşumunu desteklemektedir (78-80).

Mediatör	Ana Kaynak	Aktivite
Histamin	Mast Hücreleri, Bazofiller	Vazodilatasyon, Permeabilite Artışı
Serotonin	Trombositler	Vazodilatasyon, Permeabilite Artışı, Ağrı
Prostoglandin	Mast Hücreleri, Lökositler	Vazodilatasyon, Ağrı, Ateş
Lökotrien	Mast Hücreleri, Lökositler	Permeabilite Artışı, Lökosit Adezyonu Kemotaksisi
Platelet Aktive Edici Faktör	Lökositler, Mast Hücreleri	Vazodilatasyon, Permeabilite Artışı, Lökosit Adezyonu Kemotaksisi
Reaktif Oksidatif Ürünler	Lökositler	Mikropların Öldürülmesi, Doku Hasarı
Nitrikoksit	Makrofajlar, Endotel Kas	Mikropların Öldürülmesi, Damar Düz Reaksiyonu
Kemokinler	Mast Hücreleri, Lökositler	Lökosit Kemotaksisi ve Aktivasyonu
Sitokinler	Mast Hücreleri, Makrofajlar	Endotel Aktivasyonu, Doku Hasarı, Ateş, Ağrı, Şok
Kompleman	Plazma	Lökosit Kemotaksisi ve Aktivasyonu
Kinin	Plazma	Vazodilatasyon, Permeabilite Artışı
Proteazlar	Plazma	Lökosit Toplanması

Tablo 2.5. İnflamatuvar Mediatörler ve Görevleri (71).

Cerrahi ödem, gömülü dişlerin çıkarılmasının beklenen bir sekeldir. Şişlik genellikle ameliyattan 2 ila 3 gün sonra maksimum seviyeye ulaşır ve 4. günde azalmalı ve 7. günde tamamen geçmelidir. Perioperatif dönemde buz kullanımı ve başın yükseltilmesi, postoperatif gelişen şişliği sınırlayabilir ve hasta konforunu arttırabilir (81).

Gömülü üçüncü molar diş cerrahisi sonrası oluşan ödemi ölçmek amacıyla farklı tekniklere başvurulmuştur. Bu teknikler arasında sözel tepki skalaları (STS), mekanik prosedürler (ölçüm aletleri, referans noktaların kaydı), ultrasonografi, facebow, fotoğraf

teknikleri (spektrofotogrametri), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve üç boyutlu optik yüz taraması gibi yöntemler tercih edilmiştir (82).

Trismus

Trismus, en yalın haliyle hastanın ağız açıklığının kısıtlanmasıdır. Genellikle ameliyat sırasındaki travmanın sonucudur ve gömülü üçüncü molarlarda ameliyattan sonra çiğneme kaslarının enflamasyonundan kaynaklanır. Trismus da ödem gibi ameliyattan sonraki ikinci günde zirve yapar ve birinci haftanın sonunda düzelir. Trismus değerlendirmesi, kumpas, cetvel veya pergel kullanılarak üst ve alt keser dişlerin insizal kenarları arasındaki mesafe hesaplanarak kolaylıkla yapılabilir (83).

Ağız açıklığındaki ileri düzeyde kısıtlanma çok fazla miktarda kemik kaldırılması sonucu gelişebilmektedir. Özellikle submasseterik alanda enfeksiyon gelişmesi ciddi dercede trismusa sebep olabilir. Hastanın ağzını açınca ağrı olacağı endişesiyle psikolojik trismus da gelişebilmektedir (84).

Enfeksiyon

Ameliyat sonrası enfeksiyonlar, cerrahi işlem sonrası tedavi edilmesi gereken sorunların başında gelmektedir. Bunun üstesinden gelmek için ameliyat sırasında profilaktik antibiyotik kullanımı gereklidir. Ameliyat sonrası enfeksiyonlardan korunmak için ameliyattan önce veya sonra hangi antibiyotik kullanımının uygun olacağı konusunda fikir birliğine varılamamıştır. En etkili yöntemin amoksisilin/klavulanat olduğu bildirilmiş ama her zaman kullanımı gereksiz bulunmuştur.(85)

Alveolit

Alveolar osteitis, üçüncü molar cerrahisi ile ilişkili en yaygın komplikasyonlardan biridir. Genellikle ameliyattan 3 ila 5 gün sonra başlayan şiddetli zonklayıcı bir ağrı ile karakterizedir (86).

Bu zamana kadar, ağrı ve şişliğin çoğu cerrahi travma ile ortadan kalkmalıdır ve alveolar osteitisli hastalarda kulağa yayılan ağrı yaygın bir şikayettir. Genellikle “kuru yuva” olarak bilinen bu ağrılı durumun nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte, üçüncü molar soketinde malformasyon veya kan pıhtılarının bozulması ile ilgili olduğu düşünülmektedir (87). Veriler, alveolar osteitisin fibrinolizden bağımsız olarak ortaya çıkabileceği gerekçesini desteklese de, oluşan bir trombüsün oral bakterileri istila ederek tahrip etmesi genellikle daha önemli bir etiyolojik faktör olarak kabul edilmektedir (88, 89).

Alveolar osteitis insidansını azaltmak için yöntemler önerilmiştir. Hastanın risk düzeyine bağlı olarak farklı eylemler gösterilebilir. Bazı araştırmacılar, deneyimsiz cerrahlar için profilaktik ajanların rutin kullanımını savunmuşlardır (86). Alveolar osteitis tablosunu engellemek için, salin irrigasyon yoluyla boş soketin temizlenmesi, soket içinde tetrasiklin tozu gibi topikal antibiyotiklerin kullanımı, Gelfoam yerleştirilmesi dahil olmak üzere çeşitli önlemler alınabilir. Lokal antibiyotik uygulaması ve klorheksidin durulamaların perioperatif kullanımı bunlardan bazıları olarak sayılabilir (90-92).

2.1.10.2. Geç Dönem Komplikasyonlar

Gömülü alt 20 yaş dişlerinin cerrahi endikasyonlarından biri de ikinci azı dişinde periodontal enfeksiyon gelişimini önlemek ve oluşan patolojik durumu iyileştirmektir. Bu dişlerin %68,5'i ikinci azı dişi ile yakın temas halindedir. Bu nedenle, ameliyatlarda komşu dişlerde periodontal hasara yol açan komplikasyonlara neden olabilir. İkinci molar diş etlerinde değişiklikler, cep oluşumu, sementin ağız ortamına açılması ve azı dişleri bölgesinde kemik kaybı gibi istenmeyen komplikasyonlar gözlemlenebilir (93, 94).

2.1.12. Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi

Ağrı karmaşık ve subjektif bir olgu olduğu için kesin olarak istatistiksel değerlendirme mümkün değildir. Bu nedenle çeşitli ağrı değerlendirme yöntemleri geliştirilmiştir. Örneğin; İşlemden sonra kullanılan ağrı kesici ilaç miktarı, ağrıyı değerlendirmenin bir yoludur (95).

Ağrı düzeyinin belirlenmesi amacıyla çeşitli objektif ve subjektif yöntem bulunmaktadır. Bunlar “Tek Boyutlu Ölçüm Skalası” ve “Çok Boyutlu Ölçüm Skalası” şeklinde 2 sınıfa ayrılır (96).

Tek boyutlu skalalar (Kalitatif Değerlendirme)

- Vizüel Analog Skala (VAS- Visual Analog Scale),
- LANSS Skalası (LANSS- Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs),
- Sözel Değerlendirme Skalası (VRS- Verbal Rating Scale),
- Sayısal Değerlendirme Skalası (NRS- Numerical Rating Scale), sayılabilir.

Çok boyutlu skalalar (Kantitatif Değerlendirme)

- Hasta Günlüğü,
- Yaşam Kalitesi Değerlendirmesi (Quality of Life Assessment),
- McGill Ağrı Anketi (MPQ- McGill Pain Questionnaire)

Vizüel Analog Skala (VAS)

Kâğıda çizilen, 10 cm (100 mm) uzunluğunda sol ucunda "ağrı yok", sağ ucunda "dayanılmaz ağrı" yazan ve hastanın kendi ağrısını işaretlediği boş cetveldir. Hastadan bu cetvel üzerinde hissedilen ağrıyı tam olarak işaretlemesi istenir. Milimetre olarak işaretlenen noktadan sol köşeye kadar olan mesafe ağrı değerini gösterir. VAS skalası ağrı ölçüm yöntemleri arasında en duyarlı ve güvenilir olarak bulunmuştur. (96).

2.1.13. Postoperatif Ödemin Değerlendirilmesi

Ödemin değerlendirilmesinde çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Bunlar; trismus kaydı (dolaylı olarak etkilenen ödem), üç boyutlu ölçüm yöntemi, indirekt ödem ölçümü, görsel analog skala (VAS), standardize stereoradyografi, standardize edilmiş fotoğrafik ölçüm, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, modifiye yüz arki aletleri, USG , yüz pletismografisi ve diğer çeşitli doğrudan ölçüm yöntemleridir (97).

Cerrahi girişimler sonrasında oluşan ödemin değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemlerden biri çizgisel ölçüm yöntemidir. Bu yöntemde 5 referans noktası kullanılarak, 1 vertikal ve 2 horizontal olmak üzere 3 çizgisel ölçüm yapılmaktadır. Bu yöntemde kullanılan referans noktaları; göz dış köşesi, yumuşak doku pogonion, tragus, dudak dış köşesi ve mandibula köşesidir (98).

Portatif el tipi lazer yüz tarama yöntemi, gömülü alt yirmi yaş dişlerinin cerrahi olarak çekiminden sonra fasiyal kontur değişikliğini değerlendirerek ödem ölçümünde kullanılan bir diğer yöntemdir. Fasiyal kontur değişimlerinin değerlendirilmesinde en etkin yöntem ise 3D stereofotogrametri yöntemi olarak bildirilmiştir (99, 100).

2.1.14. Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi günümüzde de cerrahi bölümlerin sıklıkla üzerinde durduğu ve açıklamaya çalıştığı konular arasında bulunmaktadır. Yara iyileşmesi üzerinde etkili birçok mekanizmaya açıklık getirilmekle birlikte henüz tam anlamıyla açıklanabilmiş değildir. Çok çeşitli multisistemik faktörlerin etkileri bulunmaktadır. Yara iyileşmesi dört ana başlıkta incelenir.

1-Hemostaz

2- İnflamasyon

3- Proliferasyon

4- Matürasyon (101) (Resim 2.5).



Şekil 2.5. Yara İyileşme basamakları (102).

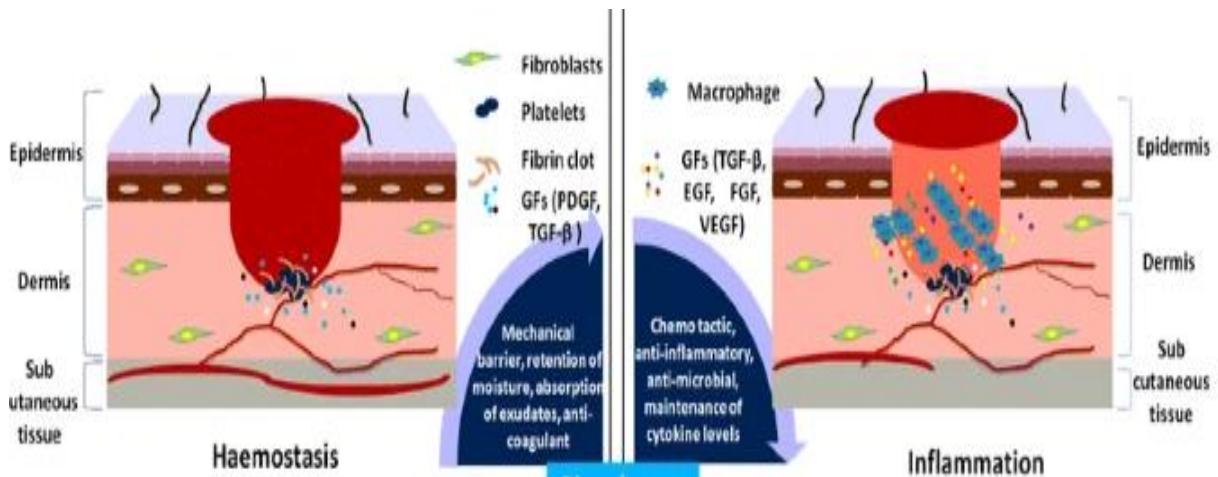
2.1.14.1 Hemostaz ve İnflamasyon Evresi

Dokuda meydana gelen travma, hücreler arası bilgi aktarımını sağlayan birçok kimyasal mediatör ve sitokin salınımına neden olur. Hasar gören damar ve lenfatiklerden sıvı çıkışına cevap olarak katekolamin salınımı olur. Ve takiben lümende vazokonstriksiyon gelişir. Subendotelial kollajenin trombositlere ile teması sonucu trombosit agregasyonu gerçekleşir.

Bu mediatörler aktivasyon ve inhibisyon yaparak birçok kompleks olayı başlatıp, hemostaz ve iyileşmeyi sağlarlar (Resim 2.13).

Damar duvarının travmaya uğramasıyla trombositler zedelenen damar duvarındaki kollajenle temas edip aktive olurlar. Kollajenin trombositlerle etkileşimi hem trombin hem de fibronektin fragmanlarının varlığında trombosit alfa-granüllerden trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), trombosit aktive edici faktör (PAF), transforme edici büyüme faktörü-beta ($TGF-\beta$), serotonin ve fibronektin salınımını sağlar. Yara bölgesine ilk olarak gelen hücre grubu nötrofillerdir. Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), İL-1, kompleman faktörleri, platelet faktör 4, $TGF-\beta$, ve prostaglandinlerin oluşturduğu inflamasyon ve vasküler permabilitenin de artışı ile nötrofil göçü uyarılır. Endotelial hücrelerin yüzey reseptörleri olan selektin ve nötrofil yüzey reseptörleri olan integrinlerin, ekstraselüler matriks oluşumuna önemli katkıları vardır. Kemotaksis sonucunda hasarlı alandaki hücreler aktifleşerek lokal mediatörler tarafından indüklenen çeşitli fonksiyonel ve biyokimyasal özellikler gösterirler. Aktivasyon yeni hücre yüzey antijen oluşumunu indükler, sitotoksisiteyi, sitokin oluşumunu ve salınımını artırır (103).

Sonraki safhada trombositlerden salınan serotonin ve diğer vazokonstriktör ajanlarla damar lümenleri daralarak kanama azalır. Yaralanmanın 72. saatinden sonra bölgeye hakim olan grup makrofajlardır. Anjiogenik büyüme faktörünün serbestleşmesiyle yeni damar gelişimi başlar. Granülasyon dokusunun proliferasyonu yeni damar oluşumuna bağlıdır. Granülasyon dokusu oluşumu yaklaşık olarak 5. günde başlar (104).

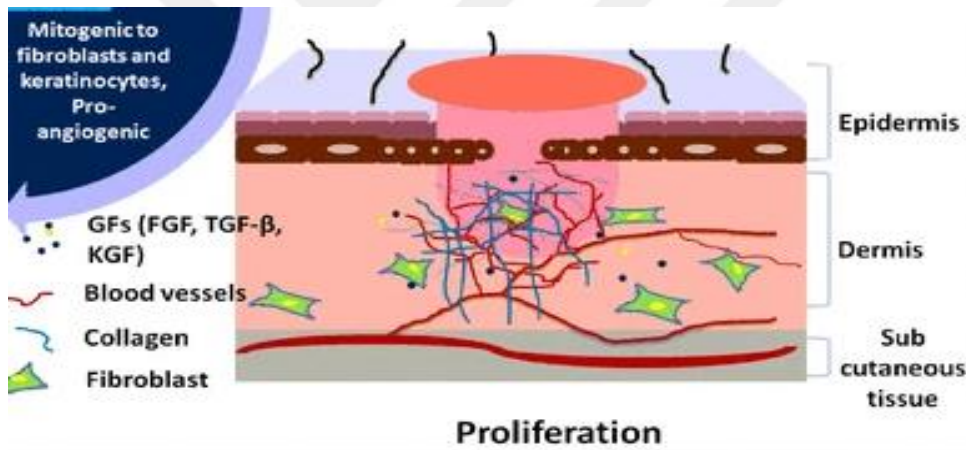


Resim 2.13. Yara iyileşmesinin hemostaz ve inflamasyon evresi (105).

2.1.14.2. Proliferasyon Evresi

Fibroblastlar, yaranın kenarından merkeze doğru hareket etmektedirler. Temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve tümör büyüme faktörü- β , makrofajlar tarafından salınır ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) aracılığıyla uyarılırlar. Fibroblastlar ilk haftada, glikozaminoglikan (hyaluronik asit), proteoglikan ve kollajen üretir; bu ürünler, granülasyon dokusunun temel ekstraselüler matriksini oluşturur. Daha sonra, fibroblastlar, yara bölgesinde baskın hücre tipi olarak belirginleşir. Kollajen moleküllerini fibroblastlar çapraz bağlanmış ve düzenlenmiş lif demetleri halinde birleştirir. Fibroblastlar, bağ dokusunun ana bileşeni olan kollajen üretimine 6 hafta boyunca devam ederler (103, 106) (Resim 2.14).

Son aşamada, temel madde veya hücreler arası matrikste kondroidin sülfat seviyelerinde ki artış ve hyaluronik asitte bir azalma, fibroblast göçünü ve artışını yavaşlatarak fibroblast farklılaşmasını indükler. Böylelikle yara iyileşmesi aşamalarından maturasyon evresi başlar (107).



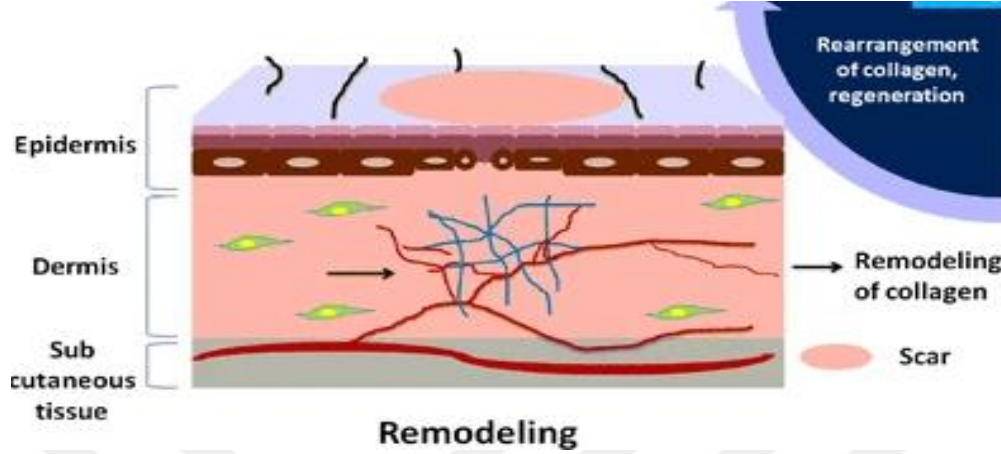
Resim 2.14. Yara iyileşmesinin proliferasyon evresi (105).

2.1.14.3. Maturasyon Evresi

Matürasyon (remodeling) evresi, yara iyileşmesinin final fazıdır. Bazı klinik çalışmalara göre bu aşama, yara iyileşmesinin en önemli basamağı olarak tanımlanmaktadır. Çünkü skar dokusunun dayanım direncini, matriks birikiminin total miktarı belirler. Tamir sürecinin bitip, bağ dokusunun yeniden şekillenmesi ve yara kontraksiyonunun başladığı evredir (108) (Resim 2.15).

Kollajen daha fazla gerilme dayanımına sahip, daha organize bir yapıya dönüştürülür. Tip I kollajen, kademeli olarak tip III kollajenin yerini alır. Yaralanmadan 1 yıl sonra orijinal mukavemetin yaklaşık %80'ine ulaşır (107). Skarın dayanma gücü normal dokunun gücüne

hiçbir zaman eşit olamaz. Bir hafta sonrasındaki iyileşme süresinde, yara dayanıklılığı sadece % 3 seviyesindedir; fakat 3 hafta sonra bu değer % 20'ye çıkar. Yaklaşık üç ay sonra, sağlam dokunun kapladığı alan % 80'e ulaşır, ancak bu oran daha fazla artış göstermez. (109).



Resim 2.15. Yara iyileşmesinin maturasyon (remodeling) evresi(105).

2.1.14.4. Epitelizasyon

Yaklaşık on ikinci saat itibariyle, yaranın kenarındaki bazal epitel hücrelerinde mitotik aktivitede belirgin bir artış gözlenir. Epitelizasyonun gerçekleşmesi için nemli bir ortam, yeterli beslenme ve bakteriyolojik kontrol şarttır. Ayrıca, keratinosit büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü ve temel fibroblast büyüme faktörü gibi çeşitli büyüme faktörleri de bu sürecin düzenlenmesinde rol almaktadır (110).

Yara iyileşmesi; immün sistem hücreleri ve fonksiyonları, hemostaz, serbest oksijen radikalleri, fibrin, enerji metabolizması, kollajen sentezi ve yıkımı, beslenme durumu, enfeksiyonlar gibi faktörlerle yakından ilişkili karmaşık bir yaşamsal fonksiyondur. İyileşme fazları, bu aşamalarda etkin hücre grupları ve rolleri Tablo 2.3 de özetlenmiştir. Vücudun sirkadiyen ritminin anahtar habercileri olan melatonin (ML), kortizol ve ACTH bu sistemler üzerinde önemli etkilere sahiptir. Farmakolojik dozlarda yara iyileşmesi üzerinde olumlu ya da olumsuz etkileri olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (13-16, 111, 112).

İyileşme fazları	Hasar sonrası süre	Görev alan hücreler	Rolü
Hemostaz	Hemen	Trombositler	Pıhtılaşma
İnflamasyon	1-4 gün	Nötrofiller ve Makrofajlar	Fagositoz
Proliferasyon (Granülasyon&Kontraksiyon)	4-21 gün	Makrofaj, Lenfosit, Fibroblast, Keratinosit, Anjiosit, Nörosit	Defekti onarma, cilt fonksiyonunu yeniden kazandırma.
Remodeling (Matürasyon)	21 gün- 2 yıl	Fibrosit	Hasarlı doku gerilim kuvvetini sağlar.

Tablo 2.6. Yara iyileşmesi fazları (105).

2.1.15 Kemik Dokusunun İyileşmesi

Yumuşak doku travmaları sonucu gerçekleşen yara iyileşmesi süreçleri, kemik dokunun yaralanmalarında da aynı sırayla görülmektedir. Bu yara iyileşmesi süreçlerine ilaveten kemik yaralanmalarında osteoblastlar ve osteoklastlar da yaralanmış olan kemik dokusunun onarılması ve yapılanması için iyileşmede rol almaktadırlar.

Periostium, endostium ve dolaşımdaki mezenşimal hücreler kemik iyileşmesi için önemli olan osteojenik hücelere (osteoblastlar) kaynaklık etmektedirler (113, 114).

Yaralanmış kemik dokuda tipik iyileşme tepkileri gözlenir. Bunlar öncelikle kanama ile başlar ve daha sonra pıhtılaşma olaylarıyla birlikte granülasyon dokusunun oluşumunu içerir. Granülasyon dokusu, vücudun bir savunma tepkisi olarak özellikle makrofaj ve lenfositlerden

oluşan bir doku türüdür. Yabancı cisimlere, hasara, yaralanmalara veya enfeksiyonlara karşı oluşur. Pıhtılaşma devam ettikçe, granülasyon dokusu giderek yoğunlaşan bağ dokusuna dönüşür. Bu aşamada, kollajen fibrilleri içeren bağ doku ve kıkırdaktan oluşan bir yapı gelişir. Takip eden süreçte, osteoprogenitör hücrelerin etkinleşmesiyle kemik dokusu oluşmaya başlar ve periosteumun altındaki trabeküler ağ yapısı oluşur. Yeni kemik oluşumu, endosteum kaynaklı olarak kemik iliği boşluğundaki taze kıkırdağın etrafında benzer şekilde gerçekleşir. Endokondral kemik oluşumu gibi, fibrilli kıkırdak dokusunun kemikleşmesi, kemiğin bu dokuyu aşamalı olarak değiştirmesiyle tamamlanır. Kemik oluşumunun son safhasında, sırasıyla kemik yıkımı ve sert kemik yapımıyla süreç tamamlanır (115).

Kemik iyileşmesi primer ve sekonder iyileşme olarak ikiye ayrılmaktadır. Primer kemik iyileşmesi, kırığın kemik uçlarını birbirinden ayırmadığı veya cerrahi müdahale ile kırık uçlarının sıkıca birleştirilip sabitlendiği durumlarda meydana gelir (116). Öte yandan, sekonder kemik iyileşmesi, kırık kemik fragmanlarının 1 mm veya daha fazla uzaklıkta olduğu durumlarda ortaya çıkar. Bu iyileşme sürecinde, fibroblastik evrede kollajen sentezi artar ve kemik segmentleri arasındaki boşluğu doldurmak için yoğun miktarda kollajen üretilir. Primer kemik iyileşmesi, sekonder iyileşmeden daha hızlı gerçekleşir. Her iki durumda da ilk aşamada az miktarda fibröz doku oluşur, ardından kemikleşme minimal kallus oluşumuyla gerçekleşir (117, 118).

2.1.16 Diş Çekim Yarasının İyileşmesi

Diş çekiminin ardından iyileşme süreci, mukoza ve deri yaralarındaki gibi enflamasyon, epitelizasyon, fibröz doku oluşumu ve remodelasyon aşamalarını içerir. Diş çekimi sonrası, çekim soketini çevreleyen alveolar kemik, periodontal ligament ve diş etinin oluşturduğu bir yara bölgesi oluşmaktadır. Diş çekimi sonrası gerçekleşen iyileşme, sekonder iyileşme olarak adlandırılır ve çekim bölgesinin kemikle dolması için daha uzun bir süreç gerekmektedir. Diş çekimini takiben meydana gelen kanama, soketi pıhtı ile doldurarak oral kavite ile bağlantısını keser.

İyileşme sürecinin başlangıcında, inflamatuvar evre meydana gelir. Kaviteye lökosit göçü gerçekleşir ve bölgedeki bakteri ve debris temizlemeye başlarlar. İyileşmenin ilk haftasında, fibroblastlar ve kapillerler hızla gelişerek çekim boşluğunu doldururlar; bu olaya fibroplazi adı verilir. Epitel, soketin içine doğru büyüyerek ilerler ve aynı şekilde karşı soket duvarından gelen

epitel ile birleşene kadar bu büyüme süreci devam eder. Ayrıca ilk haftada, kaviteyi çevreleyen kemikte osteoklastlar görülmeye başlar (119).

İkinci haftada, kavite granülasyon dokusuyla doludur. Çekim soketi etrafındaki alveoler kemik yüzeyinde osteid birikimi başlamaktadır.

Üçüncü ve dördüncü haftalarda da osteid doku birikimi devam eder. Bu süreç içerisinde çekim soketi, epitel tarafından tamamen doldurulur. Çekim kavitesi etrafındaki kortikal kemik yeni oluşan trabeküler kemikle yer değiştirir. Haftalar ilerledikçe, soket kemik matriksi ile tamamen dolar. Ancak radyolojik olarak bu bölge, normal kemikten daha az kalsiyum içeren yeni oluşan kemik nedeniyle daha radyolusent bir görüntü sergiler (120).

Dört ile altıncı aylar arasında, çekim kavitesi tamamen kemikle dolup, radyolojik olarak lamina dura gözlemlenemez hale gelir ve epitel çevre dokularla aynı düzeye ulaşır (22).

Guglielmotti ve Cabrini'nin fareler üzerinde yaptıkları çalışmalara ait çekim soketi iyileşmesinin histopatolojik olarak bulgularını şu şekilde sıralamak mümkündür (Tablo 2.4).

Zaman	Gerçekleşen olay
0-1 gün	Soket içi kan, koagulum ve periodontal membran artıkları ile doludur.
7.gün	-Soketin iç kısmı pıhtı ile doludur. -Soketin apikal kısmında yeni oluşmuş ince kemik trabekülleri -Vestibül ve lingual kretlerin tepesinde ve internal yüzde rezorpsiyon -Yara yüzeyi tam olmayan epitel ile çevrenmiştir.
14.gün	-Alveol retiküler kemik tarafından işgal edilmiştir. -Trabeküler yüzeyler kuvvetli bir kemik aktivitesi göstermektedir. -Yara yüzeyi tamamen epitelize olmuştur.
30.gün	-Alveol genç kemik ile doludur. -Alveol kret üzerinde aktif osteoblastlar vardır. -Alveol boşluğu üzerindeki epitel iyi bir şekilde keratinize olmuştur
60.gün	-Alveol lameller kemik ile dolmuştur. -Çekim sahası çevre kemik doku ile homojen bir bütünlük sağlamıştır.

Tablo 2.7. Diş çekimi sonrası, çekim soketinde gerçekleşen iyileşme süreci (121).

2.2. Biyolojik Ritim

Biyolojik ritimler, canlıların çevreye adaptasyonunu sağlayan ve dış dünyada tekrar eden fiziksel etmenlere karşı verdiği fizyolojik, biyokimyasal ve davranışsal tepkiler bütünü olarak tanımlanmaktadır. Organizmada meydana gelen bütün biyolojik faaliyetler, bu ritme uygun olarak gerçekleşir (122). 4 ana biyolojik ritim türü vardır (12).

- 1) Sirkadiyen ritimler: Gece-gündüz değişimiyle oluşan fizyolojik süreçler.
- 2) Sirkatidal ritimler: Gel-git olayları sonucu meydana gelen fizyolojik süreçler.
- 3) Sirkalunar ritimler: Ayın evreleri (dolunay, yarım ay, hilal) ile oluşan fizyolojik süreçler.
- 4) Sirkannual ritimler: Yıl içerisinde mevsim değişiklikleriyle oluşan fizyolojik süreçler.

Ayrıca, sirkadiyen ritimlerden daha sık tekrarlanan ve 20 saatten daha kısa süren döngülerle karakterize ritimlere ultradiyen adı verilir. Diğer bir yandan, döngüsü 30 saatten uzun olan ritimlere ise infradiyen ritimler denilmektedir (12).

2.3. Sirkadiyen Ritim

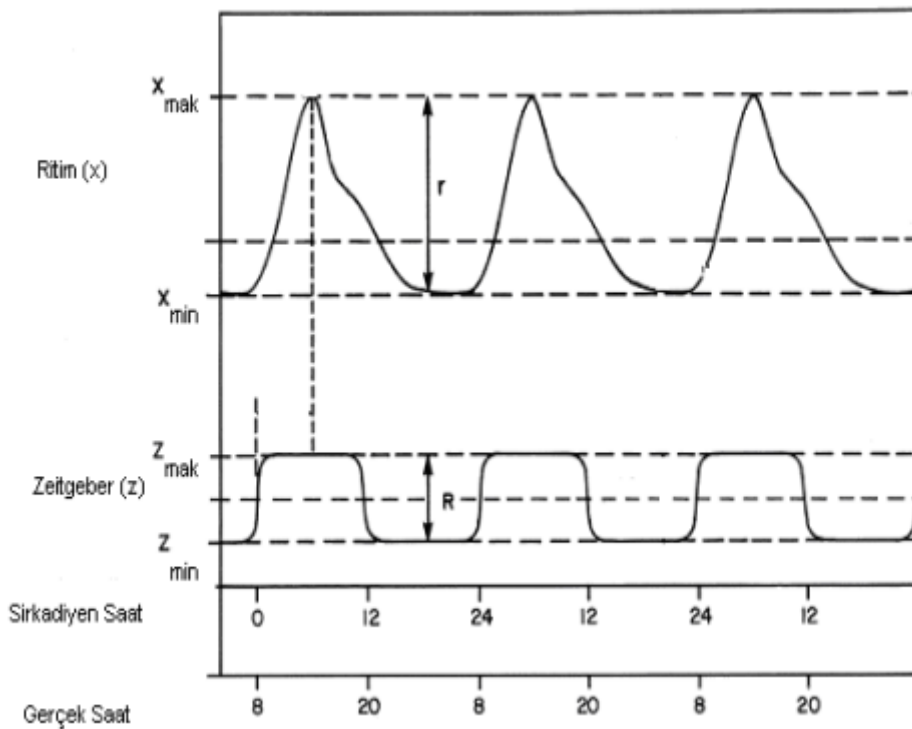
Sirkadiyen ritim, yaklaşık 24 saatlik aydınlık ve karanlık fotoperiyod döngü için kullanılan terimdir (123). Sirkadiyen kelimesi Latince kökenlidir. Circa (yaklaşık) ve dies (gün) kelimelerini ifade etmektedir. Sirkadiyen ritim kavramı, dünyanın kendi eksenini etrafında 24 saat dönmesiyle canlılarda meydana gelen ışık ve karanlık döngüsünün, fizyolojik, biyokimyasal ve davranışsal etkilerini kapsar (124, 125). Sirkadiyen ritim birçok kompleks sinyalizasyon süreci içeren moleküler düzeyde zincirden meydana gelmektedir. Canlılarda iç ve dış uyaranlar ile ilgili olayların, senkronizasyonu, optimizasyonu ve sinyallerin ritmik kontrolü bu karmaşık etkileşim ağı tarafından yürütülür. Güncel araştırmalara göre memelilerde protein kodlayan genlerin %40 oranında sirkadiyen ritim ile ilgili olduğu bildirilmiştir (126).

Vücudumuzda bulunan sirkadiyen saatler sindirim, vücut ısısı, uyku, kan basıncı, hormon salgılama gibi temel fizyolojik süreçlerin uyum içinde devam etmesini sağlarlar (127). Sirkadiyen ritmin birçok fizyolojik etkisi bulunmaktadır. Bu sistem, günlük hücresel süreçlerin düzenlenmesi için gereken uygun yanıtları sunarak işlev görmektedir. Bu yanıtlar arasında uyku-uyanıklık döngüsü, kan basıncının düzenlenmesi ve vücut ısısının kontrolü gibi önemli

süreçler bulunmaktadır. Ayrıca çeşitli hormonların sentez ve salınımı da bu sistem tarafından yönetilmektedir (128).

Sirkadiyen ritim, çeşitli fizyolojik ve psikolojik etkilere sahiptir. Bunlar arasında uyku-uyanıklık döngüsü, vücut sıcaklığı, kan basıncı düzenlemesi, iş performansı, melatonin, büyüme hormonu ve kortizol gibi çeşitli hormonların sentezi ve salınımı bulunmaktadır (129). Gece uyku halinde kan basıncı ve vücut sıcaklığı düşük seviyelerde seyrederken sabahın erken saatlerinde en üst seviyelere ulaşmaktadır (130). Sirkadiyen ritimde aydınlık-karanlık (AK) süreleri, aydınlık periyod photoperiod olarak, karanlık periyod ise scotoperiod olarak isimlendirilir. AK 16/8, 16 saat aydınlık, 8 saat karanlık periyodu anlamına gelmektedir (129).

Biyolojik ritimlerin regülasyonunda yer alan dış etkenlere 'Zeitgeber' denir (zeit: zaman geber: verici). Aydınlık-karanlık döngüsü, çevresel sıcaklık, beslenme durumu ve sosyal temaslar bunlara örnektir (131, 132) (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Biyolojik ritim, zeitgeber ve zaman değerlendirmesi. Biyolojik ritim (x). Zeitgeber uyarısı (z). Maksimum and minimum seviye (X_{mak}, X_{min}, Z_{mak}, Z_{min}), Osilasyon (r, R) (133).

2.3.1. Sirkadiyen Ritimleri Etkileyen Faktörler

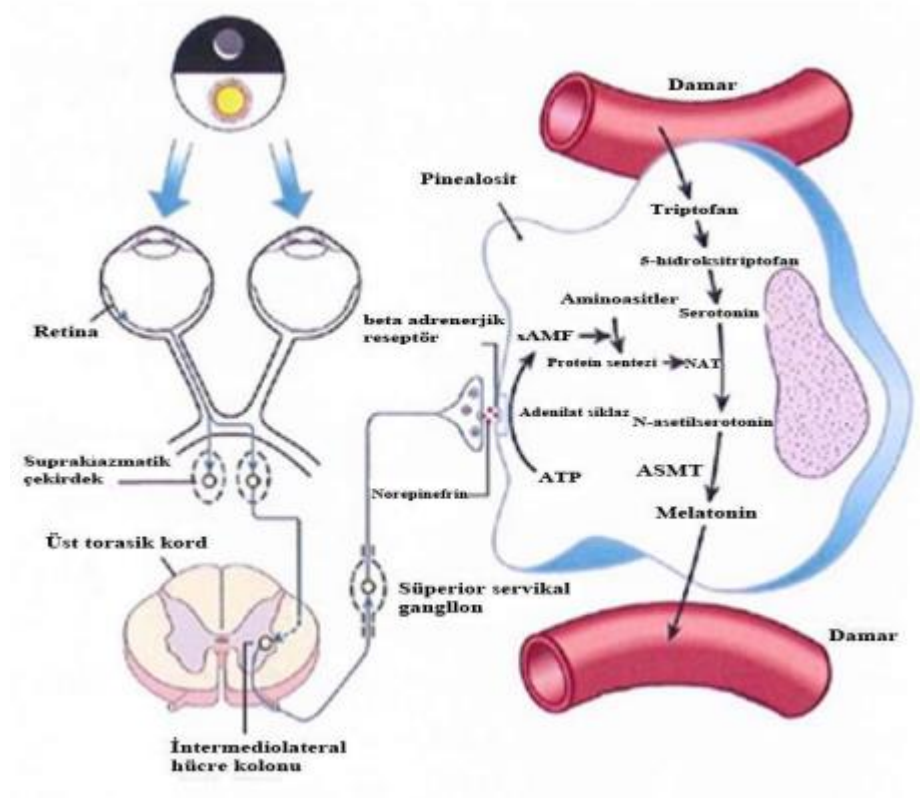
Sirkadiyen ritim, birbirleriyle bağlantılı iki temel bölümden meydana gelir. Bu sistemler arasında ilk olan merkezi saat, hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeğinde (SCN) bulunurken; ikincisi, karaciğer, pankreas, bağırsaklar, iskelet kasları ve adipoz doku gibi vücuttaki diğer dokularda yer alan çeşitli periferik saatleri içerir (134).

2.3.1.1. Işık

Sirkadiyen ritmi etkileyen en önemli faktör, suprakiazmatik çekirdeği doğrudan etkileyen ışıktır. Suprakiazmatik nükleus nöronları, ışık sinyalini retinohipotalamik sistem (RHT) aracılığıyla direkt olarak retina hücrelerinden alır ve kalp, karaciğer, böbrek gibi organlardaki periferik saatleri doğrudan veya dolaylı yollarla düzenler (128, 135).

2.3.1.2. Melatonin

Melatonin, ilk defa 1917 yılında tanımlanmış ancak izole edilmesi 1958 yılına kadar mümkün olmamıştır. Lerner ve ekibi, 1958'de pineal bez kaynaklı serotonininden türetilen bir molekülün, kurbağa derisindeki melanin pigmenti içeren melanoforların renginde bir değişime yol açtığını keşfettiler. Bu bileşiğe, melanofor ve serotonin moleküllerinin bir araya gelmesiyle oluşan ve melatonin adını verilmiştir (136). Epifiz bezi, SCN için ilgilenilen yapılardan biridir. Beyindeki bu anatomik oluşumun en önemli görevi karanlıkta triptofandan melatoninin sentezlenmesini sağlamaktır. Bu olay tüm memelilerde ritmik olarak gerçekleşir (Resim 2.16). Melatonin salgılanması gecenin uzunluğuna göre değiştiğinden, melatonin mevsimsel değişiklikleri ve sirkadiyen ritimleri senkronize etmekten sorumludur (12, 127). Bir günlük ritim ile salgılanır; salgılanması karanlığın başlangıcı ile başlar, kısa bir süre sonra artar ve gece yarısı (02:00 ve 04:00) en yüksek düzeye ulaşır. Gecenin ikinci yarısında ise yavaş yavaş seviyesi azalır (137). Melatoninin işlevlerini siklik guanozin monofosfat (cGMP) ve prostaglandinler aracılığı ile de gerçekleştirdiği belirtilmiştir (138).



Resim 2.16. Melatoninin biyosentezi (139).

2.3.1.3. Sıcaklık

Fibroblast, akciğer, karaciğer ve böbrekleri kapsayan periferik osilatörler bu dış sıcaklık değişimlerine oldukça duyarlıdır (127).

2.3.1.4. Jet Lag

Jet lag, transmeridyen hava yolculuğu sonucu farklı saat dilimlerine geçiş nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bireyin biyolojik saati, gittiği ülkedeki gece-gündüz değişimine, coğrafi zamana, uyku düzenine, yemek saatlerine ve çalışma saatlerine adapte olmakta zorlanabilir. Bu uyumsuzluk yaşayan kişiler, raporlara göre yorgunluk, uykusuzluk, iştah sorunları, mide ve bağırsak problemleri, zaman algısı bozuklukları, fiziksel ağrı gibi çeşitli sorunlarla karşılaşabilmektedirler (127).

2.3.1.5. Vardiyalı Çalışma Durumu

Vardiyalı çalışanların biyolojik ritimleri dinlenmeleri gerektikleri zamanlarda aktiftir. Bu da sirkadiyen ritmin bozulmasına ve melatonin sentezinde bozukluklara neden olur (140). Bu şekilde çalışan kişilerde sindirim sorunları, metabolik hastalıklar, diyabet, kardiyovasküler hastalık, yüksek tansiyon ve kanser gibi hastalıklara yakalanma oranı yüksektir. Bu sebeple

sirkadiyen ritimlerdeki bu aksamaların, bireylerde nöronal ve başka doku hasarı oluşturacak oksidatif strese neden olabileceği raporlanmıştır (127, 141).

2.3.1.6. Uyku

Sirkadiyen ritmi etkileyen insandaki en temel ve belirleyici unsurlardan biride, uyku-uyanıklık döngüsü olduğu yapılan araştırmalarla ortaya konmuştur. Uykunun kalitesini belirleyen faktörlerin en önemlilerinden biri pineal bezden (epifiz bezi) salınan melatonin hormonudur. Melatonin hormonu karanlıkta salgınır ve vücudu rahatlamaya, uykuya hazırlar. Bu hormon, ışık ortamında salgılanmadığından ışıklı ortamdaki uyku verimli olmayacaktır. Işıklı ortamda uyunduğunda yeterince dinlenme sağlanamayacağından biyolojik ritim bozulur. Çünkü aydınlıkta kortizol salgınır. Kortizol melatoninin tersine stres hormonudur ve vücudu uyanık tutmaya çalışır.

Doğuya yapılan yolculuklar batıya yapılanlara göre çok daha zorlayıcıdır ve alışması zordur. Çünkü endojen (içsel) sirkadiyen ritim 24 saatin biraz daha üstünde sürer ve bu nedenle uyku fazının geciktirilmesine, erkene çekilmesinden çok daha kolay adapte olunur. Doğuya yapılan yolculuklarda, varış zaman dilimine göre kişinin endojen ritminde faz gecikmesi meydana geldiğinden yolculuk yapan kişinin güncel koşullara kolay uyum sağlayabilmesi için uyku fazının erkene kaydırılması gerekmektedir. Jet-lag tipi uyku fazı bozukluğundan korunmak amacıyla melatonin verilmesi, hipnotik uygulamaları ile tedavi seçenekleri üzerinde çalışılmaktadır. İlaçların pek çoğunun uyku kalitesi üzerine etkileri varken uyku için önerilen ilaçların da yararlarının yanında önemli ölçülerde yan etkileri görülmektedir. Sedatif ilaçlar, hipnotik ilaçlar, antidepresan ve amfetamin ilaçlar REM uykusunu (uykunun beyni dinlendiren evresi) negatif etkilerler. Gün içindeki aktiviteler esnasında aşırı uyuşukluk haliyle birlikte önemli bir enerji kaybı yaşanmasına neden olurlar. Diüretikler (idrar söktürücüler), digoksin ile beta blokerler, gece boyunca sık sık idrara çıkmaya neden olduklarından uyku sürekli bölünür ve dolayısıyla uykunun kalitesi de etkilenir. Düzenimizin dışında gerçekleşen uykular sirkadiyen ritmi bozmaktadır. Fakat ülkelerin uzun zamandır yaptığı gelenekleşmiş faaliyetlerin, sirkadiyen ritmi negatif etkilemediği araştırmalarca kanıtlanmıştır (142, 143).

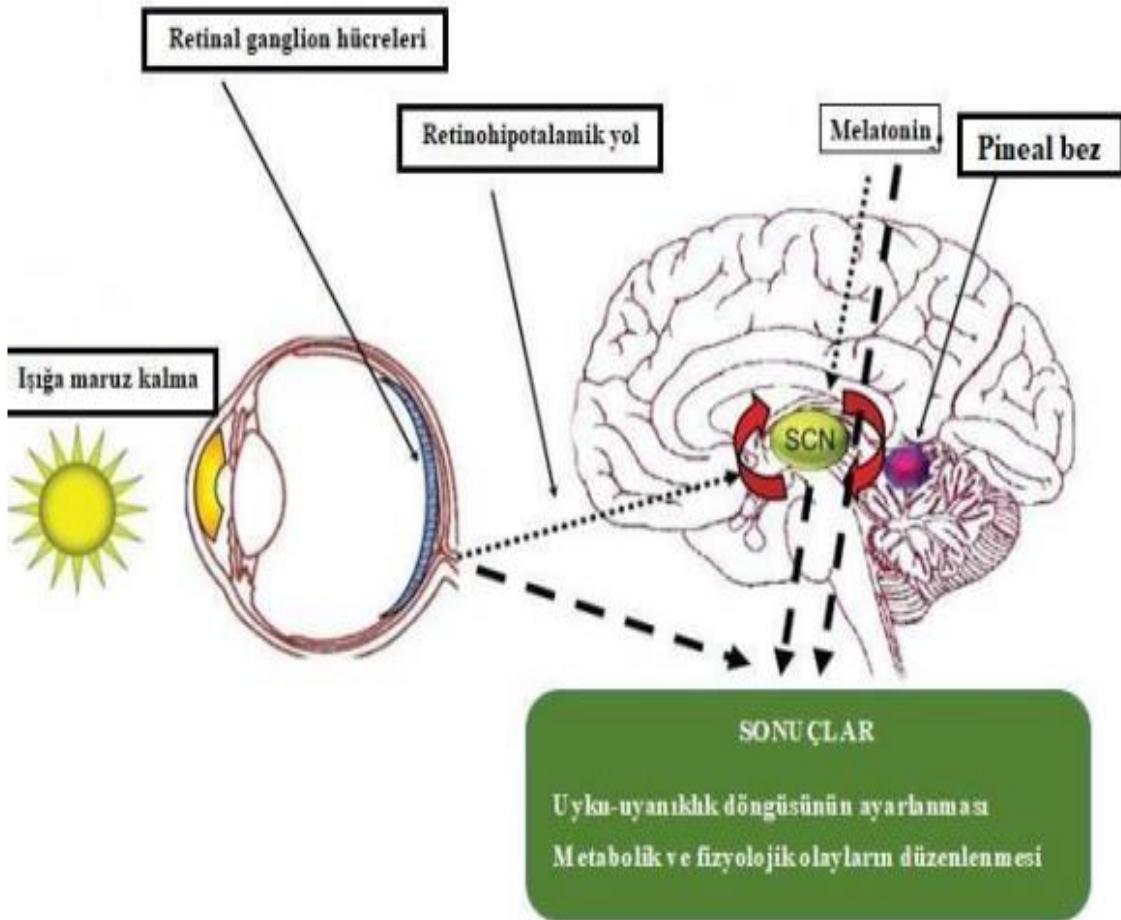
2.3.1.7. Sirkadiyen Ritim ve Beslenme

Beslenmenin yeterli, düzenli ve dengeli yapılması sirkadiyen ritim açısından önemlidir. Açlık sirkadiyen ritmi etkileyen önemli bir etmendir, bu nedenle kişinin psikolojisi negatif yönde etkilenebilir. Mesela bazı aminoasitlerin eksikliğinde saldırgan davranışlar görülür. Çünkü triptofan serotoninin öncüsüdür. Serotonin ise mutluluk ile bağdaştırılan önemli bir

nörotransmitterdir. Esansiyel yağ asitlerinin eksikliğinde de saldırgan tavırlara ek olarak, hiperaktivite bozukluğu ve dikkat eksikliği görülür. Omega-3 takviyesi ile agresiflikte azalma görülür. Yapılan çalışmalarda düşük kolesterolü diyetle beslenme durumlarında, beyin omurilik sıvısında serotonin düzeylerinin düşük olduğu bulunmuştur. Sirkadiyen ritmimize uymayan beslenme, hastalıklara (obezite, diyabet, insülin direnci, kalp hastalıkları, kanser vb.) yol açabilmektedir (144, 145).

2.4. Suprakiazmatik Nükleus

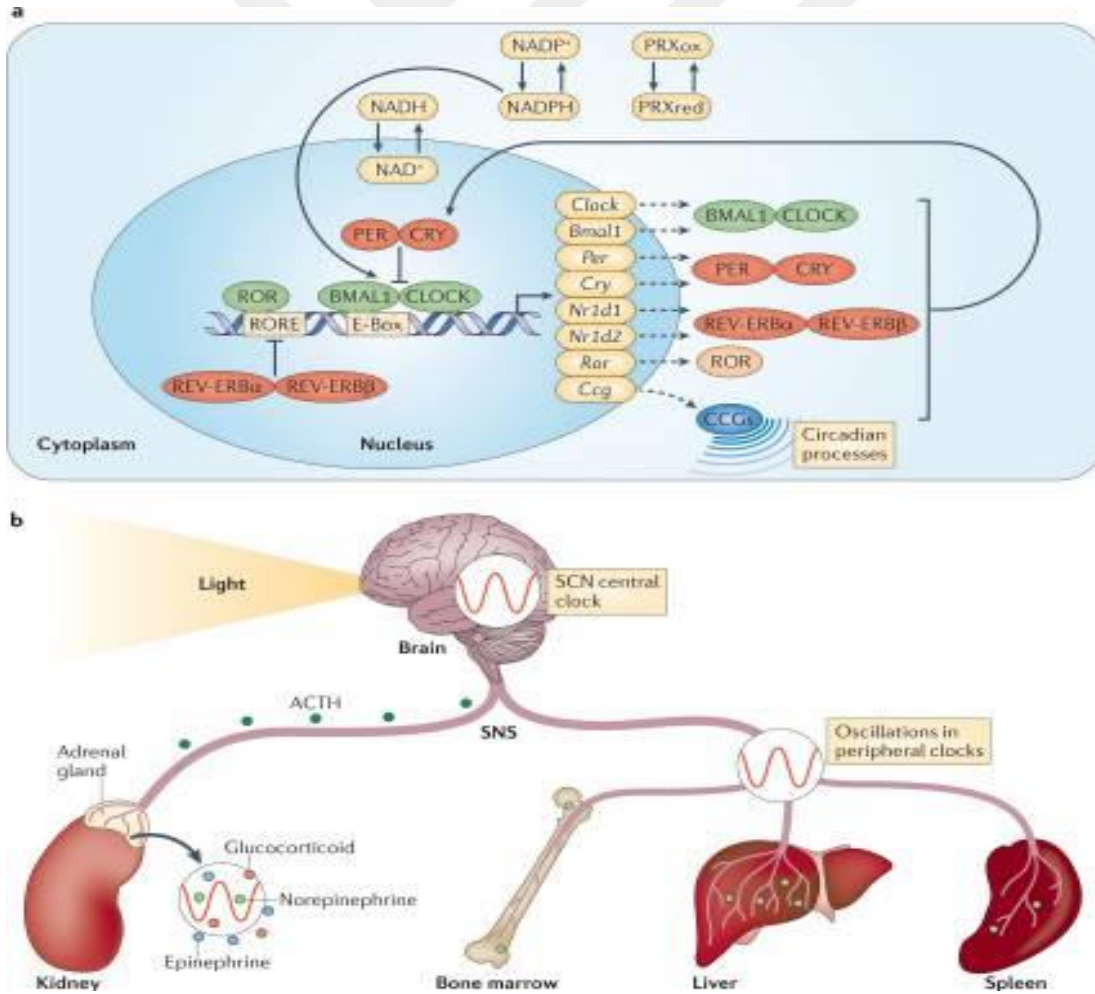
Ön hipotalamusta bulunan suprakiazmatik çekirdek (SCN), memelilerde sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesinde ana merkezdir. SCN' dan gelen sinyallerle vücuttaki diğer hücreler de kendi iç saatlerini ayarlar ve buna göre işlevlerini yerine getirir (146). SCN' da yaklaşık 20.000 ila 100.000 arasında hücre bulunmaktadır. Epifiz bezi, SCN'nin doğrudan hedeflediği yapılardan biridir. Beyinde bulunan bu yapının en önemli görevi, karanlık ortamda triptofandan melatonin sentezidir. Bu fizyolojik süreç tüm memelilerde periyodik olarak devam eder (127, 133) (Resim 2.17).



Resim 2.17. Gün Işığının etkisi ile SCN uyarılıp melatonin salınımı (147).

2.5. Sirkadiyen Ritmin Moleküler Mekanizmaları

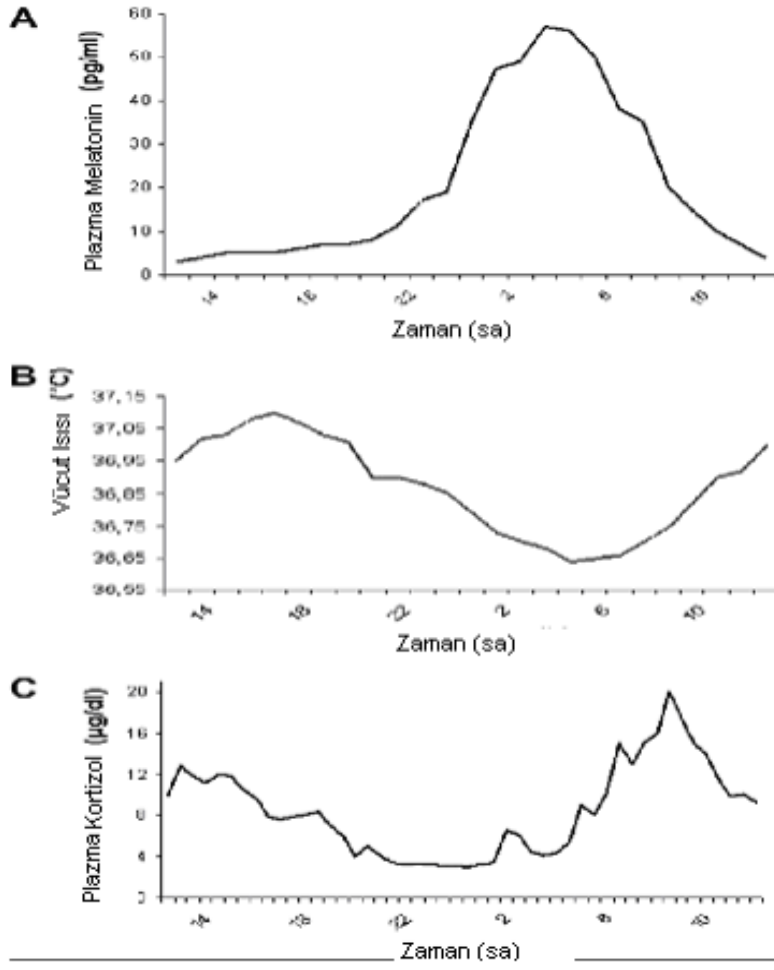
Moleküler seviyede gerçekleşen sirkadiyen ritim, oto-düzenleyici transkripsiyon-translasyon geri besleme döngüleri ile sonuçlanan çok sayıda faktörden oluşur. Çekirdek saat genleri Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1 (BMAL1), Circadian Locomotor Output Cycles Protein Kaput (CLOCK) ve Neuronal PAS domain protein 2 (NPAS2)' nin transkripsiyonu gerçekleşir (148). Bunun sonucunda BMAL1-CLOCK kompleksinin sitoplazmada nükleer translokasyonunu tetikler. Period (PER)- Cryptochrome (CRY) heterodimeri çekirdeğe yer değiştirir ve transkripsiyonu engellemek için BMAL1-CLOCK ile etkileşime girer. Per ve Cry proteinleri heterodimerize olarak çekirdeğe geçmekte ve ardından CLOCK, Bmal1 ve Npas2'in transkripsiyon aktivitelerini baskılayarak, kendileri aktivitelerinin inhibisyonuna yol açmaktadır. Söz konusu negatif geribildirim mekanizması ile Per ve Cry genlerine ait protein ekspresyonundaki artış, ilerleyen süreçte kendi aktivitesini inhibe eden bir işleyişe dönüşmektedir (149, 150) (Resim 2.18).



Resim 2.18. a) Hücresel düzeyde gerçekleşen sirkadiyen ritimler **b)** Organizma düzeyinde gerçekleşen sirkadiyen ritimler (148, 151).

Yapılan deneysel çalışmalarda SCN'si alınan farelerin sirkadiyen ritmi kontrol edemeyip uyku-uyanıklık zamanını ayarlayamadığı ve vücudundaki metabolik-fizyolojik süreçleri iyi yönetemediği görülmüştür (151). SCN birçok çevresel değişkenden etkilenmektedir. Bunların arasında en önemli etken ışıktır. Işıktaki değişikliklere göre Sirkadiyen fazda değişiklikler gerçekleşmektedir (152). SCN aydınlık- karanlık bilgisini retino-hipotalamik yol aracılığı ile direkt olarak sinirsel ve hormonal fonksiyonları içeren birçok yolla periferik dokulardaki işlevleri düzenlemektedir (151). Sirkadiyen ritimlerin başlatılması ve devam ettirilmesi, 24 saat kesintisiz devam eden transkripsiyonel-translasyonel geri bildirim mekanizması temelinde gerçekleşir. Bu temel döngü, çekirdek saat genler (clock genler) olan Clock, Bmal 1, Periyod (Per 1-2), Cryptochrome (Cry 1-2) tarafından kontrol edilmektedir (124).

Sirkadiyen ritmi değerlendirmede en sık kullanılan kriterler vücut ısısı, serum melatonin ve kortizol seviyeleridir (Şekil 2.7). Uyku uyanıklık, yeme içme, lokomotor aktivite gibi günlük davranışsal parametreler de sirkadiyen ritmin incelenmesinde kullanılabilmektedir (153).



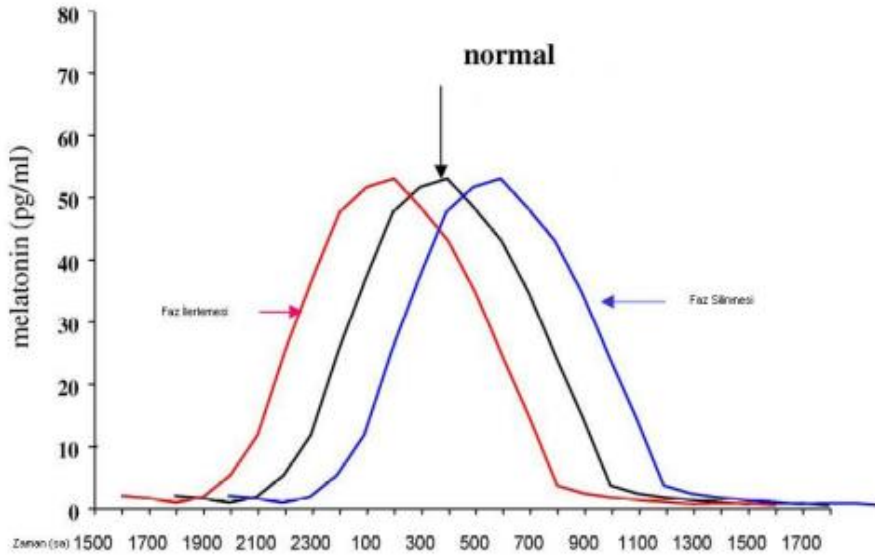
Şekil 2.7. Günlük insan plazma melatoninini, vücut ısısı ve plazma kortizol seviyesi (153).

Melatonin ve kortizol seviyeleri zıt yönlerde çalışır. Adrenal bezdeki melatonin reseptörleri fizyolojik dozlarda uyarıldığında, adrenokortikotropik hormon (ACTH) aracılı kortizol üretimi baskılanır. Kortizol gece yatmadan önce düşüktür, melatonin ise kortizol düştükten birkaç saat sonra zirve yapar (154, 155). Işık, sıcaklık, melatonin gibi iç ve dış parametrelerden etkilenen sirkadiyen sistem, modern yaşamla birlikte farklılaşmıştır. Yeni yaşam tarzıyla insanların hayatına giren vardiyalı çalışma saatleri, gece çalışma, kısa sürelerde uzun mesafeler katedilmesi sonucu ortaya çıkan jet lag, gece yeme sendromu ve uykusuzluk problemleri içsel ritimde değişiklik yaratabilir. Metabolik aktivitelerin ve biyolojik ritimlerle ve sirkadiyen saatlerle uyumunun bozulması sonucu insülin direnci, diyabet, kalp ve damar hastalıkları, obezite, kanser ve psikolojik rahatsızlıklar gibi çeşitli hastalıkların görülme riskini arttırmaktadır (127, 156).

2.6. Jet lag ve Shift Work

Jet lag; vardiyalı çalışma, meridyenler arası uzun mesafeli uçuşlar sonucunda, halsizlik, yorgunluk, uykusuzluk, bitkinlik, kabızlık, ishal, mide bulantısı, şişkinlik, sinirlilik, algı bozukluğu, düşük iş performansı gibi belirtilerle birlikte biyolojik ritim bozukluğu ile karakterize bir durumdur. Bu belirtiler genellikle kısa sürelidir ve sonraki birkaç gün içinde kaybolur (157).

Shift Work, aydınlık karanlık döngüsündeki değişiklik sonucunda ortaya çıkan uykusuzluk, gastrointestinal problemler, huzursuzluk, hipertansiyon gibi klinik bulgularla karakterize bir sendromdur. Sirkadiyen ritimde meydana gelen uzun süreli bozulmalara "kronik shift work" adı verilir (156).



Şekil 2.8. Faz ilerlemesi ve faz silinmesinde serum melatonin düzeyi (158).

Sabah erken saatlerde uyanma ve akşam erken vakitlerde uyuma ile seyreden ritim bozukluğuna faz ilerlemesi denilmektedir. Bu bozuklukta serum melatonin seviyesi hızlıca yükselmekte ve kısa sürede azalmaktadır. Gece geç saatlerde uyumak ve yeterince uykusunu almamış şekilde sabah erken saatlerde uyanma ile devam eden ritim bozukluğuna ise faz silinmesi denilmektedir. Bu durumda ise serumda melatonin geç yükselmekte ve uzun süre azalmamaktadır. Faz kaymalarında kesin bir etiyolojik sebep bulunmamaktadır. Özellikle yaşın ilerlemesiyle daha sık görülmektedir. Her iki bozukluğun tedavisinde de melatonin takviyesi önerilmektedir (159).

Shift work çalışanlarında diyabet, koroner kalp hastalıkları, meme kanseri ve kolorektal kanser görülme riski artmış olarak bulunmuştur (160-162).

2.7. Sirkadiyen Ritim ve Bağışıklık Sistemi

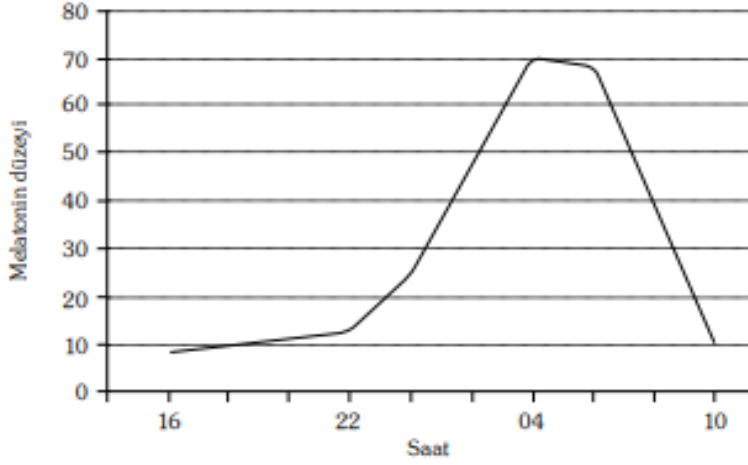
1960'ların ve 70'lerin öncü çalışmalarından beri, farelerin çeşitli patojenlere ve bunların bakteriyel endotoksinler ve ekzotoksinler ve proinflamatuvar sitokinler gibi yan ürünlerine verdiği tepkinin günlük saatlerle kontrol altında olduğu bilinmektedir (163).

Bazı kronik hastalıkların semptomlarında veya seyirlerinde sirkadiyen iniş çıkışlar sergilediği bilinmektedir (164). Örneğin romatoid artritli hastalar, sabahın erken saatlerinde eklem sertliği yaşarlar ve bu, artmış serum TNF ve IL-6 seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (165). Sabahın erken saatlerinde, sempatik sinir sisteminin aktivitesinin, kan basıncının, viskozitesinin ve pıhtılaşmasının artmasına ve dolayısıyla tromboza yatkınlığa bağlı olarak inme ve miyokard enfarktüsü gibi kardiyovasküler komplikasyonlara duyarlılık da bu dönemde zirve yapar (166, 167).

Ek olarak, son çalışmalar, beyindeki iskemik hücrelerin, beyne sızan makrofajlarda IL salınımını indükleyebilen, redoks dengesi için hayati önem taşıyan sitozolik antioksidanların sentezinin sirkadiyen ritimlerin kontrolünde olduğunu göstermiştir (168). Serbest oksijen radikalleri ve serbest nitrojen radikalleri, vasküler tonus regülasyonu, ventilasyon kontrolü, inflamatuvar cevap gibi birçok fizyolojik süreçte önemli rol oynarlar. Oksidatif savunma sistemi, sirkadiyen ritmin etkisinde düzenlenir. Bu savunma sistemini oluşturan antioksidanların ve metabolik proteinlerin sentezindeki kilit faktör sirkadiyen saattir. Birçok araştırmada, serbest radikalleri arttıran ilaçların etkilerinde de günlük ritmik farklılıklar rapor edilmiştir (169).

2.8. Melatoninin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkisi

Melatonin, gece 03:00-04:00 saatleri arasında maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Gündüz ve gece melatonin seviyelerine bakıldığında hem kanda hem de hücre içinde gece konsantrasyonları gündüzden 3-10 kat daha yüksektir. Melatonin genellikle akşam saat 21.00-22.00 civarında salgılanmaya başlar ve en yüksek seviyeye sabaha karşı 03.00-04.00 saatleri arasında ulaşır; ardından saat 09.00 sularında azalmaya başlar (Şekil 2.9). Günlük salgılanma miktarı 29 mg/gün' dür (170). Gece melatonin sentezinin baskılanıp ve gündüz melatonin seviyesinin farmakolojik olarak arttırılması, vardiyalı çalışanlardaki gibi sirkadiyen ritimlerde bozukluğa sebep olmaktadır (171).



Şekil 2.9. Serum melatonin düzeyinin gün-içi değişimi (172).

Melatonin, bağışıklık sisteminde de çok etkilidir. Yardımcı T hücrelerinin modülasyonu, doğal öldürücü (NK) aktivitesi, timik selülarite, lökosit ve lenfosit sayısı, interlökin (IL)-2, IL-6, IL-12 ve IFN- γ üretimi gibi önemli etkilere sahiptir. Pineal bezde melatonin sentezinin propranolol ile inhibe edilmesi, immün supresyona neden olur (173).

Melatonin güçlü bir serbest radikal temizleyicisidir. Melatonin, oldukça toksik hidroksil radikalini ve diğer oksijen merkezli radikalleri doğrudan temizler. Ayrıca melatonin antioksidatif özellikler gösterir: süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz dahil olmak üzere çeşitli antioksidan enzimlerin seviyelerini artırır (174, 175).

Melatonin, pro-oksidatif enzim nitrik oksit (NO) sentazı inhibe eder. Birçok deneysel bulgu, oksidatif stresin belirli merkezi sinir sistemi rahatsızlıklarının ortaya çıkmasında önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu sebeple melatoninin nörodejenerasyona karşı koruyucu özellikleri olduğu ve beyin hasarına karşı koruyucu etkileri rapor edilmiştir. Septik yenidoğanlardaki ilk sonuçlar, çok yüksek melatonin dozlarının (kişi başına 20 mg) serum lipid peroksidasyon ürünleri ve inflamasyon belirteçlerini önemli ölçüde azalttığını ve hayatta kalma oranını artırdığını ve hastaların klinik sonuçlarını iyileştirdiğini göstermektedir (176).

Yapılan araştırmalarda net bir fikir birliği olmamakla birlikte melatoninin yara iyileşmesi üzerinde olumlu ve olumsuz etkilerinin olduğu rapor edilmiştir. Pineal bezi alınan sıçanların beyin ve karaciğer dokularındaki mediyatör düzeylerinin azalması ile iyileşmesi esnasında

oksidatif strese karşı artması beklenen antioksidan enzimler muhtemelen melatonin eksikliğine bağlı olarak düşük düzeyde kalmıştır (177).

Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda ratların sırtında oluşturulan yaralarda doza bağlı olarak melatonin uygulamalarının kollajen miktarında azalmaya neden olduğu, yara boyutlarında ise artışa neden olarak iyileşmeyi olumsuz etkilediği rapor edilmiştir (112). Melatoninin yara iyileşmesi üzerinde pozitif etkilerinin ise nitrik oksit sentaz enzim miktarının azalması, anjiyogenez ve kollajen sentezinin artmasıyla gerçekleşir (16, 178)

2.9. Kortizolün Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkisi

Kortizol, CRH (kortikotropin salıverici hormon) ve ACTH kontrolünde adrenal kortekste, zona fasikülatada sentezlenir. Kortizolün sentez ve salınımı, hipotalamus-hipofiz-adrenal bez (HPA) eksenini aktive eden, suprakiazmatik çekirdekte lokalize merkezi hücreler tarafından düzenlenen belirgin bir sirkadiyen ritme sahiptir. Kortizol seviyeleri gece yarısı civarında en düşük seviyededir, sabah 06:00-08:00 saatleri arasında maksimum seviyeye ulaşmaktadır (179, 180).

Kortizol esas olarak karaciğerden metabolize edilirken, az da olsa diğer dokulardan da metabolize olmaktadır. Bir miktarının da serbest kortizol olarak böbreklerden atıldığı rapor edilmiştir (181).

Kortizolün genel etkileri;

- 1- Stres durumunda immün sistemin baskılanmasında rol oynar.
- 2- Karbonhidrat metabolizmasında glikojenolizi tetikler. Periferik insülin direncini arttırarak dokuların glikoz alımını inhibe eder.
- 3- Protein katabolizmasında ve kan mineral seviyesinin düzenlenmesinde regülatör olarak görev alır.

- 4- Yüksek dozlarda, lökosit diapedezini azaltarak anti inflamatuvar etki sağlar.
- 5- Lenfoid dokuda atrofiye neden olup, immunoglobulin miktarını azaltır.
- 6- Histamin salınımını baskılar.
- 7- Kardiovasküler sistemde hipertansif etki oluştururlar. Bu etkisini damarların adrenaline duyarlılığını arttırarak ve karaciğerde anjiyotensin yapımını indükleyerek gösterir.
- 8- Gastrointestinal sistemde asit ve salgılarda artışa sebep olur.
- 9- Mental durumun aktivasyonunu sağlar.
- 10-Osteoblastik aktiviteyi inhibe, osteoklastik aktiviteyi aktive eder. İntestinal sistemden Ca emilimini azaltır. Ca üriner sekresyonunu arttırır, reabzorbsiyonunu azaltır (182, 183).

Kortizol, diğer hormonların özellikle de katekolaminlerin metabolik etkilerini de arttırmaktadır (183). Glukokortikoidler yüksek dozlarda bağ dokusu hücrelerini engelleyerek protein ve bağdoku kaybına sebep olurlar. Kaslarda ki yıkıcı etkileri nedeniyle ciddi kas hastalıklarına yol açmalarının yanı sıra, DNA sentezini engelleyerek kas, deri, yağ dokusu, lenf dokusu ve bağ dokusu gibi periferik dokularda katabolik etki gösterirler. Periferik deri altı dokuyu azaltarak cilt dokusunda atrofiye sebep olarak yara iyileşmesini güçleştirirler (184).

Ayrıca glukokortikoidlerin anti inflamatuvar etkisi de bulunmaktadır. Bu etkiyi suprafizyolojik dozlarda eritrosit, nötrofil, lökosit, trombosit miktarında artış; lenfosit, eozinofil ve bazofil sayısında baskılanma ile gösterirler (179).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

2019-45 protokol numaralı bu çalışma için Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 30.10.2019 tarihli 5 nolu karar ile onay alınmıştır (Bkz. Ek-A).

Operasyon öncesi bilgilendirilmiş gönüllü hastaların yazılı Aydınlatılmış Onamları (Bkz. Ek-B) ve sözlü onayı alınarak yapılan bu randomize ve kontrollü çalışmada, lokal anestezi altında gömülü üçüncü molar diş ekstraksiyonu yapılan hastalarda post operatif hasta konforu üzerine sirkadiyen ritim etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya sistemik olarak sağlıklı 90 hasta dahil edilmiştir.



Resim 3.1. Hastalardan birine ait panoramik radyografi

Hastaların 52'si kadın, 38'i erkek olup, yaş aralığı 18-30 yaş arasındadır.

3.1. Hasta Seçim Kriterleri

Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'na 2022-2023 yılları arasında başvuran, yapılan klinik ve radyografik muayenede profilaktik yada ortodontik çekim endikasyonu konulmuş vertikal veya mesioanguler pozisyonda gömülü mandibular üçüncü molar dişleri olan hastalar dahil edildi.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Her iki cinste de mesioangular veya vertikal pozisyonda gömük alt yirmilik dişleri olan, yüz bölgesinde ağrı, şişlik veya ağız açma kısıtlılığı göstermeyen, sistemik olarak sağlıklı, çalışma süreci ile uyumlu, aydınlatılmış onam formunu imzalamış, reçete edilecek ilaçlara alerjisi olmayan, yaş olarak 18-30 yaş aralığında olan hastalar dahil edilmiştir.

3.3. Dahil Edilmeme Kriterleri

Bağıışıklığın baskılanmasına neden olabilecek sistemik hastalık veya ilaç kullanımı, sigara kullanımı, kötü ağız hijyeni, şiddetli diş eti iltihabı veya periodontitis, sistemik viral, mantar veya bakteriyel enfeksiyon varlığı, herhangi bir nedenle antibiyotik baskısının varlığı, kullanılacak ilaçlara alerji, gebelik veya emzirme durumu ve cerrahi bölgede lokal patolojik lezyon, kanser için radyasyon tedavisi ve kemoterapi alan hastalar, ağız açma kısıtlılığına neden olabilecek temporomandibular eklem problemi olan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir.

3.4. Çalışmada Kullanılan Ekipmanlar

Tez çalışmamızın gereç ve yönteminde kullanılmış olan ekipmanlar, kimyasal maddeler ve markaları Tablo 3.1.'de verilmiştir.

GEREÇLER	MARKA/ ÜLKE
Lokal Anestezik Solüsyon	Lidokain hidroklorür adrenalin ampul- 2ml/ TTS Turktıpsan (Türkiye)
Bistüri	Beybi 15 no' lu bistüri ucu / Carbon steel (Prc)
Enjektörler	%6 eğimli Luer tek kullanımlık şırınga- 2ml / Berika (Türkiye), %6 eğimli Luer tek kullanımlık şırınga- 20 ml / Genject (Türkiye)
Seum Fizyolojik	%0,9 İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu / Osel (Türkiye)
Mikromotor Piyasemeni	NSK straight handpiece FX 65/ FX 65m / NSK (Japonya)
Frez	Meisinger HM1 021 Rond frez / Hager & Meisinger(Almanya)
İpek Sütür	3/0 İpek sütür, 20 mm ½ yuvarlak iğneli / Doğsan (Türkiye)
Povidon İyot	Betadix %10 Povidon İyot Çözelti / Naturel (Türkiye)
İstatistik Programı	SPSS Statistics 22 / IBM (Amerika)

Tablo 3.1. Tez çalışmamızda kullanılan gereçler, kimyasal maddeler ve markaları

3.5. Hastaların Değerlendirilmesi

Cerrahi öncesinde hastaların demografik, klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmeleri yapıldı. Demografik değerlendirmede; Hastaların yaşı, cinsiyeti, sistemik hastalıkları ve bilimsel çalışma ile koordinasyonu hakkında değerlendirme yapıldı. Klinik değerlendirmede; çekilen dişin ve çevre dokularının durumu, preoperatif ağız açıklığı (mm), postoperatif ağız açıklığı (mm), postoperatif ağız açıklığı ile preoperatif ağız açıklığı arasındaki fark (mm), postoperatif ve preoperatif olarak Tragus – Lat. Cantus uzunluğu (mm), Tragus – Ala Nasi uzunluğu (mm), Tragus – Com. Labiorum uzunluğu (mm), Lat. Cantus – Gonion uzunluğu (mm) ölçülerek aralarındaki fark (mm) olarak kaydedildi. Alveoler osteitis, dehisens, postoperatif 1. 2. ve 7. günlerde ağrı, şişlik ve trismusun klinik seyri izlendi.

3.6. Operasyon Öncesi Hazırlık

90 hasta üzerinden yapılan bu çalışmada hastaların alt çene, benzer konumda kemik retansiyonlu 20 yaş dişleri olan hastalar randomize bir biçimde günün üç ayrı zaman diliminde opere edildi. Saat dilimleri olarak; 08:30, 11:30 ve 15:30 belirlendi. Gömülü alt üçüncü molar dişleri için ameliyata başlamadan önce hastalardan ayrıntılı bir tıbbi ve dental anamnez alındı. Hastaların gömülü alt yirmi yaş dişleri hem intraoral olarak hem de radyografik olarak durumları ve pozisyonlarının uygunluğu teyit edildi. Herhangi bir sistemik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.7. Cerrahi Yöntem ve Metod

Hastaların gömülü alt yirmi yaş dişlerinin çekimi için kullanılacak olan flep tekniği, zarf flep olarak belirlenmiştir. Cerrahin becerisinin sonucu etkileyebileceğinden, standardizasyon sağlamak amacıyla tüm operasyonlar aynı cerrahi ekip tarafından yapılmış, aynı yöntem uygulanmış ve aynı kişi tarafından ölçümleri yapılmıştır. Hastalar cerrahi öncesinde çalışma ile ilgili olarak bilgilendirildi ve aydınlatılmış onam formları imzalatıldı.

İşlem öncesi standart lokal ameliyathane seti, bistüri, serum fizyolojik, povidon iyot, 20'lik enjektör, adrenalini lokal anestezi, dental anestezi enjektörü, cerrahi piyasemen, ront ve

fissür frezler, ipek suture materyali ile diş çekimi için gereken bein elevatör ve alt 3. molar diş davyesinden oluşan set steril bir şekilde hazırlandı.



Resim 3.2. Alt 3. Molar diş ekstraksiyonu için lokal ameliyat masasının hazırlanması

Tüm hastalarımız da 1ampul 1/100 000 oranında epinefrin içeren Lidokain Hidroklorid (Lidokain hidroklorür adrenalin ampul- 2ml/ TTS Turktıpsan) ile mandibular regional anestezi ve destekleyici nervus bukkalis anestezisi sağlandı. İnsizyon için 15 no'lu bisturi kullanılmıştır. Flep dizaynı olarak zarf flep tekniği tercih edilmiştir. Ramus mandibulanın margo anteriorundan 2. molar dişin distobukkal köşesine doğru yapılan mukoperiosteal insizyonu takiben 2. molar dişin bukkalinden sulkuler insizyon yapıldı. Sonrasında mukoperiosteal flebi kaldırmak için periost elevatörleri kullanılmıştır.



Resim 3.3 Zarf flep dizaynı için uygulanan insizyon

Çekimi yapılacak diş bölgesinde, gömülü dişe ulaşmak için cerrahi mikromotorun (20.000 devir/dakika olacak şekilde) başlığına takılan çelik rond ve fissür frezler yardımıyla serum fizyolojik irrigasyonu altında gömülü dişe ulaşmak için kemik kaldırılmasının ardından, dişler bein elevatörü ile soketlerinden çıkarıldı. Soket kürete edilerek folikül artıkları uzaklaştırıldıktan sonra, kemik sivrilikleri düzeltilip bölge %0,9'luk steril serum fizyolojik çözeltisiyle irrigate edilmiştir.



Resim3.4. 3. Molar dişin oklüzal ve bukkal yüzeyinde ki kemiğin piyasemen ve frezle kaldırılması



Resim 3.5. Dişin çekiminden sonra boş soketin görünümü

Flep, kontaminasyonu engellemek amacıyla primer kapatıldı. Bu amaçla flep, 3/0, 20 mm'lik 1/2 yuvarlak iğneli atravmatik ipek suture ile dikildi (Şekil 2.3.). İşlem sonrasında çekim bölgesine nemlendirilmiş steril spanç yerleştirilerek, 30 dakika boyunca basınç uygulamaları istenildi. Nemlendirilmiş gazlı bez kullanılmasının sebebi, sızan kanın gazlı bez içerisinde pıhtılaşmasını ve gazlı bez çıkarıldığında oluşan pıhtının da mobilizasyonunu engellemektir. Postoperatif öneriler anlatıldı ve iyi bir oral hijyen sağlanmasının yara iyileşmesini hızlandıracağı konusunda bilgi verildi. Sadece operasyon günü için buz kompres önerildi.



Resim 3.6. Flebin 3/0 ipek suture ile primer kapatılması

Cerrahi sahanın temiz-kontamine olduğu göz önünde bulundurularak, hastalarda postoperatif enfeksiyon oluşumunu engellemek ve kontrolünü sağlamak amacıyla amoksisilin grubundan bir antibiyotik (Amoklavin BID 1000 mg 23 14tablet, 2x1, Deva Holding A.Ş.) 12 saat arayla kullanılacak şekilde reçete edilmiştir.

Klorheksidin glukonat içeren ağız gargarası (Andorex 200ml gargara, 3x1, Pharmactive) ameliyat günü hariç, 8 saat arayla en az 30 saniye çalkalatılmak suretiyle cerrahi sahanın antisepsisi sağlanmıştır.

7 gün süre ile verilirken analjezik olarak flurbiprofen grubu (Majezik 100mg tablet, 2x1, Sanovel) reçeteye dahil edildi.

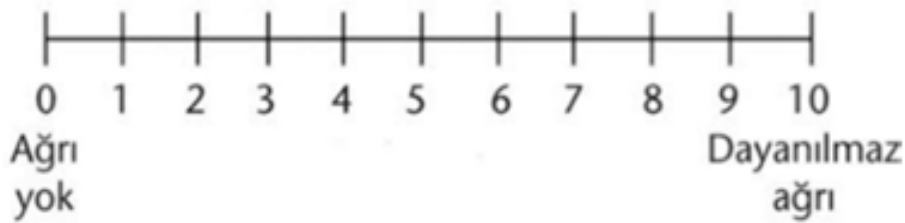
Süturlar 7. gün kontrolleri sonrasında alınmıştır.

3.8. Postoperatif Komplikasyon Verilerinin Elde Edilmesi

Hastalara ağrılarını (2. saat,4. saat ve işlem sonrası 2. güne kadar) ve şikâyetlerini kaydedecekleri özel bir form verilerek ve formu nasıl kullanacakları açıklanmıştır. Postoperatif 2. günde hastalar kliniğe çağırılarak ağrı, ödem ve trismus yönünden değerlendirildiler.

3.8.1. Ağrının Değerlendirilmesi

Ağrı verileri, Görsel Analog Skala (VAS) kullanılarak elde edilmiştir. Tez çalışmamızda kullanılan VAS 10 eşit parçaya bölünmüştür (Şekil 3.1.). Kullanılan bu skalada '0' hiç ağrı olmadığını, '10' ise olabilecek en şiddetli ağrıyı temsil etmektedir. Ağrı verisi preoperatif ve postoperatif 2.,4. saatlerde ve operasyon sonrası 2. günde hasta tarafından değerlendirilmiş ve not edilmiştir.



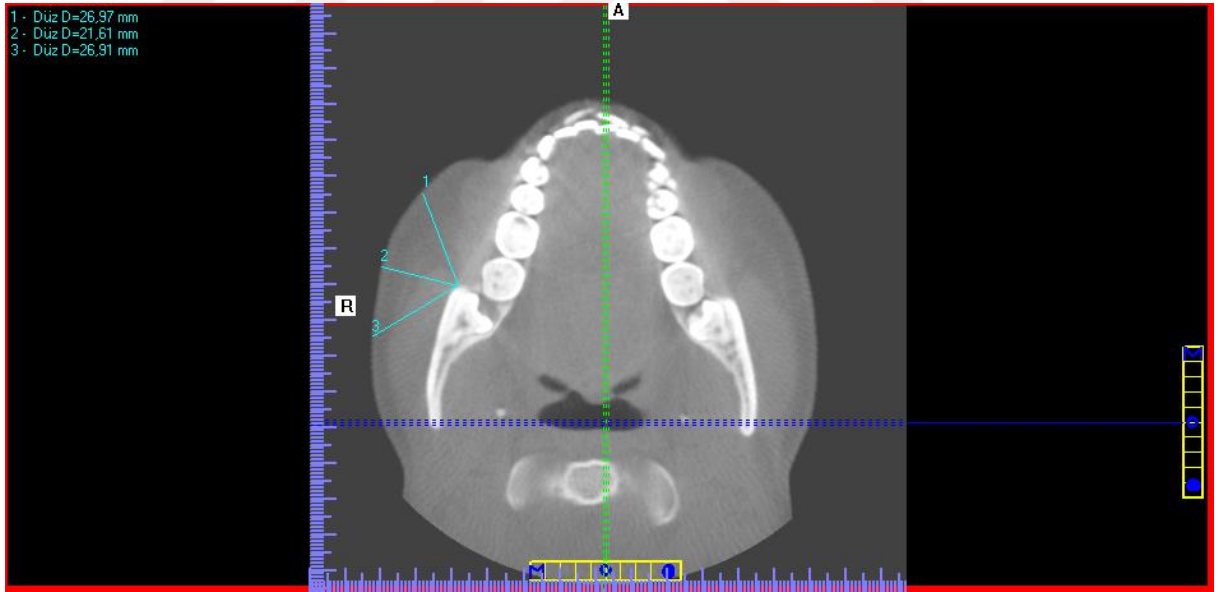
Şekil 3.1. VAS skalası.

3.8.2. Ödem Verilerinin Değerlendirilmesi

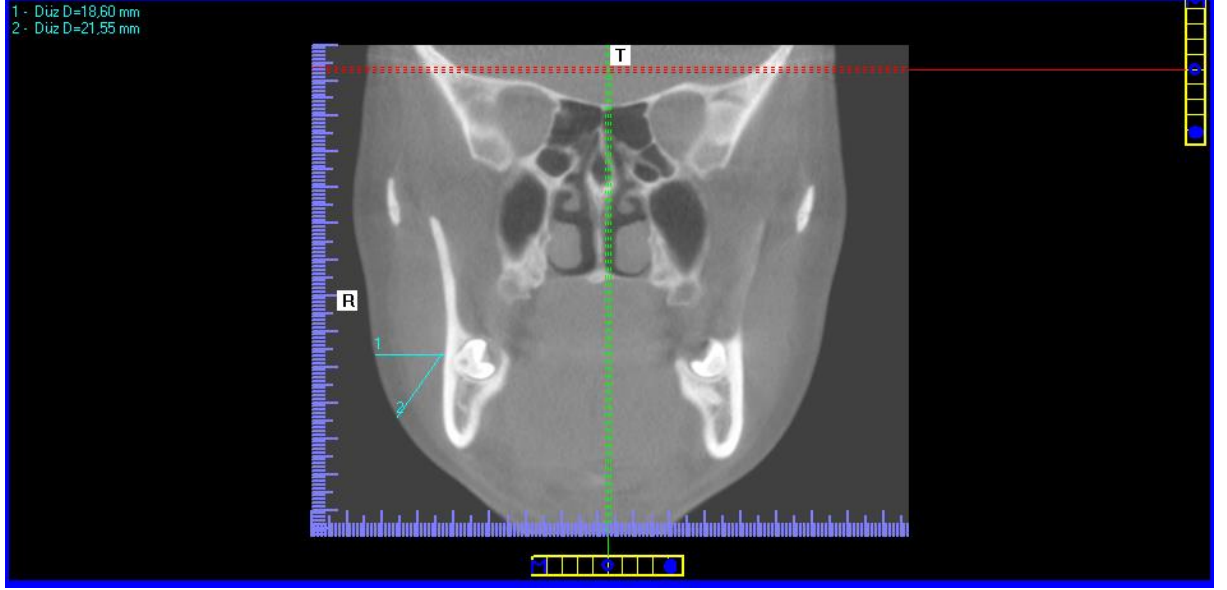
Tez çalışmamızda ödem verilerinin elde edilmesi amacıyla, tragus - lateral kantus, tragus - ala nasi, tragus - comissura ve gonion - lateral kantus noktaları arası mesafe bilgisayarlı tomografi ve esnek cetvelle ölçülmüştür. Ölçümler ameliyattan hemen önce ve postoperatif 48. saatlerde mm olarak kaydedilmiştir.



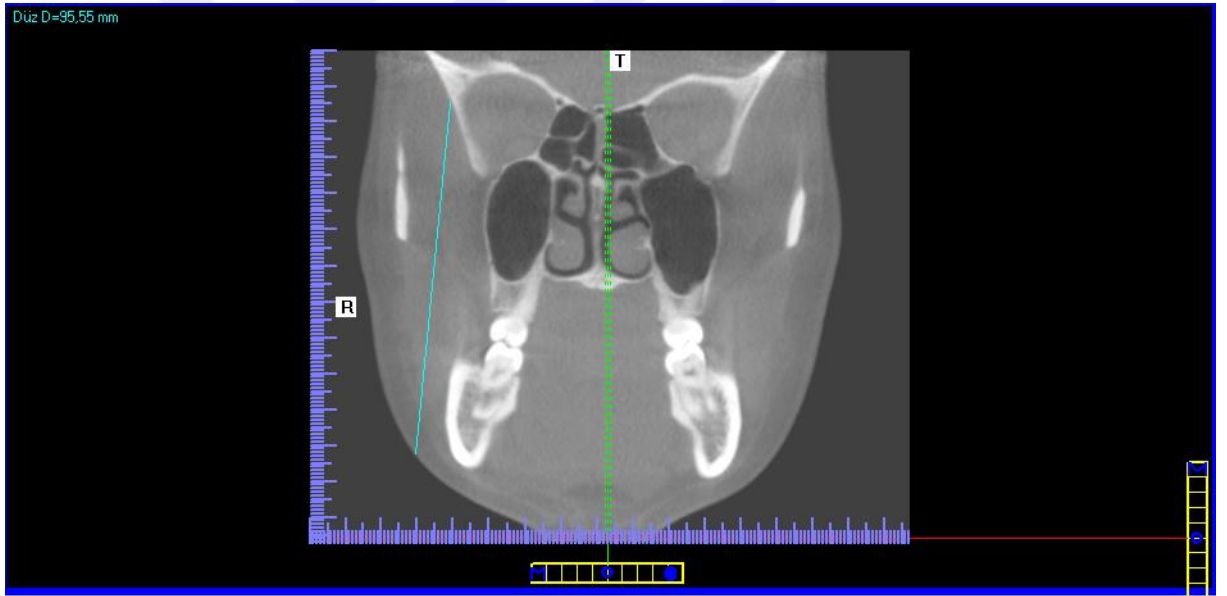
Resim 3.7. Hastaya ait pre operatif panoramik grafi



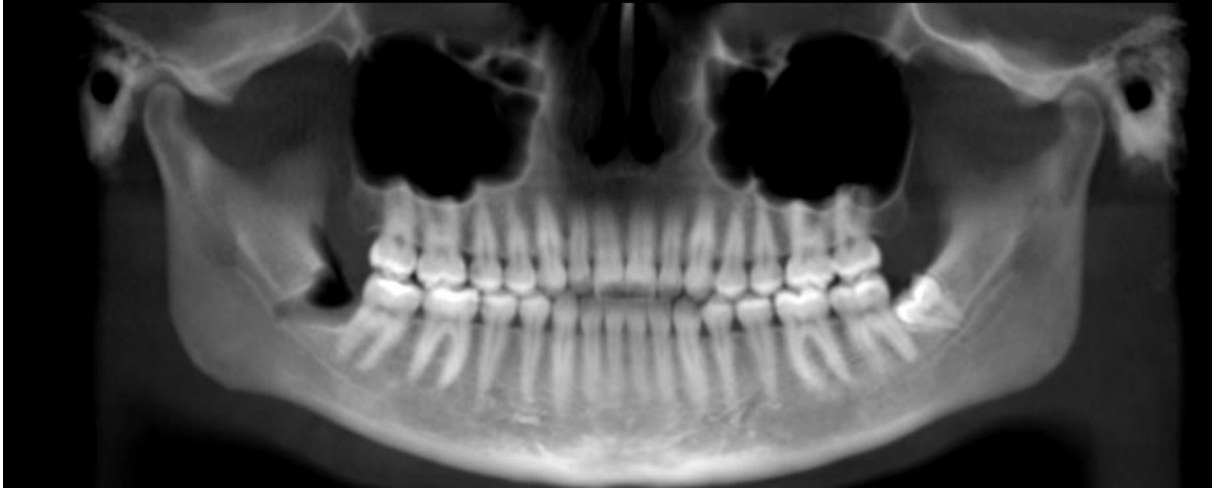
Resim 3.8. Hastanın pre operatif 48 numaralı diş bölgesinin bukkal kortikal kemiği ve yumuşak doku arası mesafe



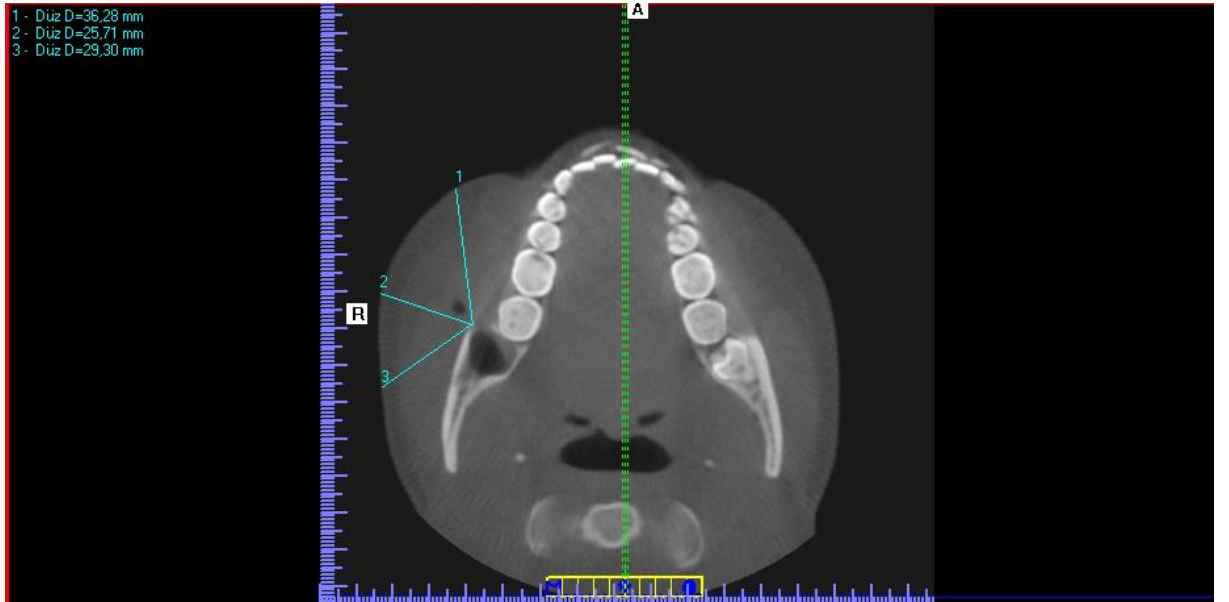
Resim 3.9. Hastanın gömük sağ alt yirmi yaş dişi bölgesinin kortikal kemiği ile yanak dokusu arası mesafenin operasyon öncesi tomografik ölçümü



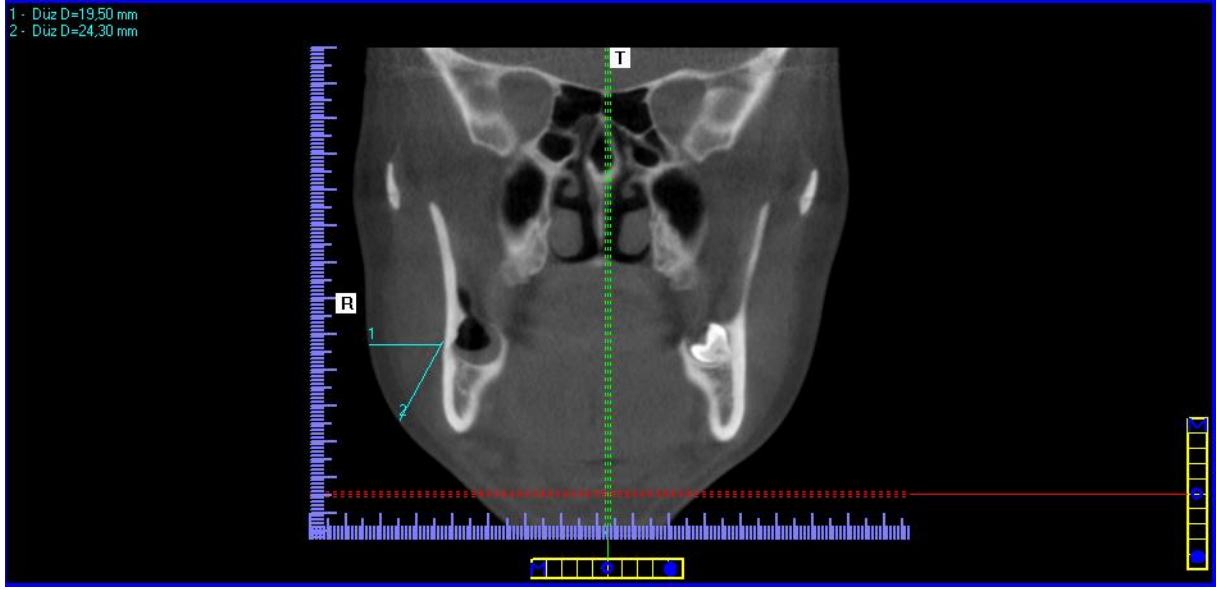
Resim 3.10. Hastanın pre op, sağ taraf lateral kantus ve gonion noktaları arası yumuşak doku mesafesinin tomografik ölçümü



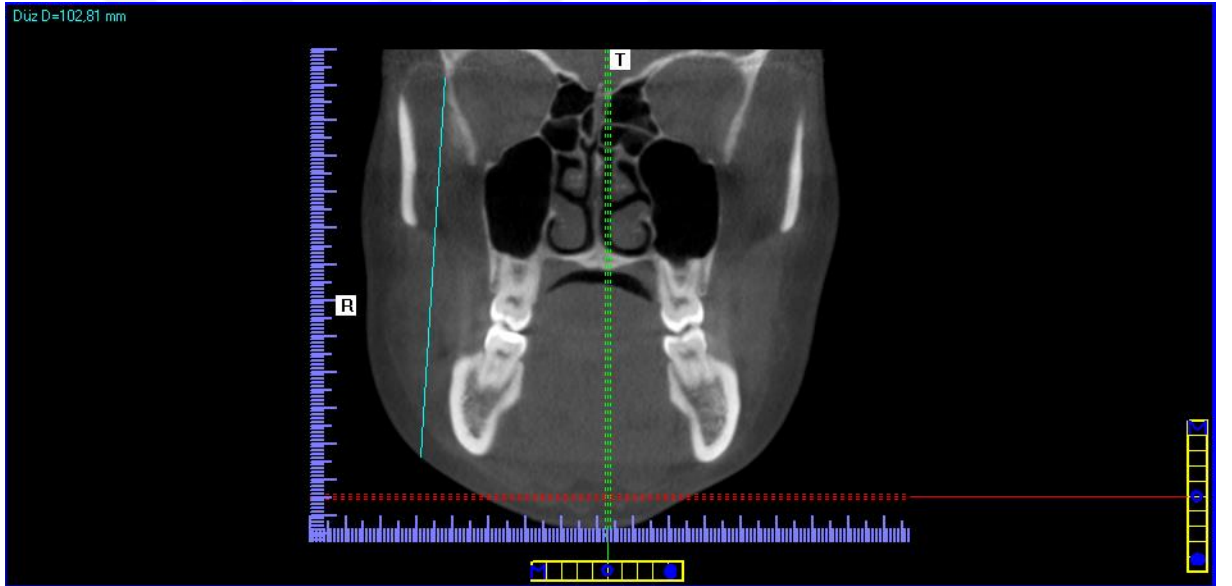
Resim 3.11. Post operatif panoramik grafi görüntüsü



Resim 3.12. Hastaya ait post op 2. gün çekim bölgesinin ödeminin tomografik ölçümü



Resim 3.13. Post op 2. gün 48 numaralı diş bölgesinin tomografik olarak doku ölçümleri



Resim 3.14. Post op 2. günde sağ taraf, Lateral Kantus – Gonion arası yumuşak doku mesafesinin tomografik ölçümü



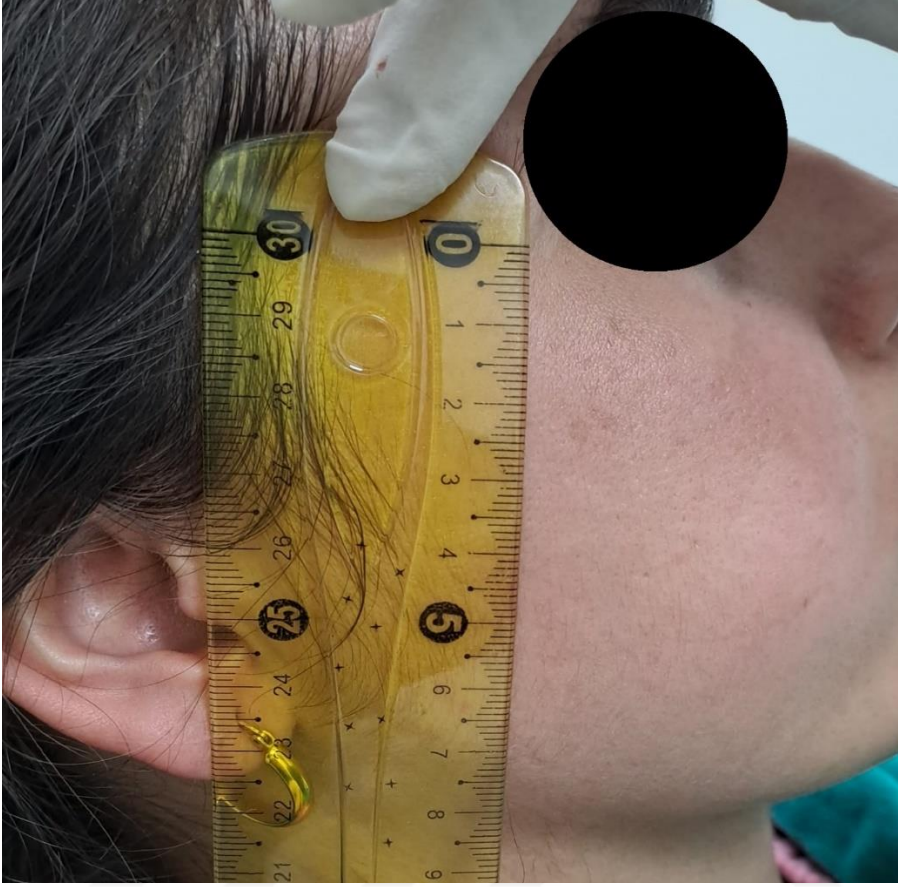
Resim 3.15 Tragus- Lateral kantus arası mesafenin esnek cetvel yardımıyla ölçümü



Resim 3.16. Tragus – Ala Nasi mesafesinin esnek cetvel ile ölçümü



Resim 3.17. Tragus – Commissura labiorum hattının esnek cetvel ile ölçülmesi



Resim 3.18. Lateral kantus – Gonion mesafesinin esnek cetvel ile ölçümü

3.8.3. Trismus Verilerinin Değerlendirilmesi

Trismus belirleyebilmek amacıyla, üst ve alt çenede birinci daimî keserlerin mezial köşeleri referans alınarak, maksimum açma durumundaki mesafe cetvel yardımıyla; hasta ameliyata alınmadan hemen önce ve postoperatif 2. günde ölçülüp, mm olarak kaydedilmiştir.



Resim 3.19. İnterinsizal mesafenin esnek cetvel ile ölçümü

İstatistiksel Değerlendirme Yöntemleri

Araştırmada elde edilen veriler IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Demografik Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı İstatistiksel testler (Ortalama, Frekans, Ortanca, Minimum, Maksimum, Standart deviasyon) uygulanmıştır. Örneklem büyüklüğümüz her grupta $n=30$ olduğundan normal dağılım gösterdiği tespit edilmiştir. $P<0,001$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4.BULGULAR

4.1. Hastaların Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Bu çalışma prospektif, randomize kontrollü bir çalışmadır. 90 hasta (52 kadın, 38 erkek) çalışmaya dahil edilmiştir. 90 hasta rastgele üç eşit gruba ayrılmıştır. Hasta grupları sabah (08:30), öğlen (11:30) ve öğleden sonra (15:30) opere edilmişlerdir. Gruplar arasında VAS skorları kullanılarak ağrı, postoperatif ödem, postoperatif trismus değerleri karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların cinsiyete göre dağılımı aşağıdaki tabloda analiz edilmiştir (Tablo 4.1).

Cinsiyet	n	%
K	52	57,8
E	38	42,2

Tablo 4.1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Çalışmaya 18-30 yaş arası hastalar dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 24.21'dir. Hastaların yaş dağılımı aşağıdaki tabloda analiz edilmiştir (Tablo 4.2).

	n	%
<20	14	15,5
20-25	29	32,2
>25	47	52,3

Tablo 4.2. Hastaların yaşa göre dağılımı

4.2 Gruplar arası karşılaştırma

Çalışma grupları arasında VAS skorları, ödem ve trismus değerlendirmelerinde preoperatif dönem ile postoperatif ikinci gün değerleri arasındaki farklar karşılaştırılmıştır.

4.2.1. VAS Skorlarına Göre Ağrının Değerlendirilmesi

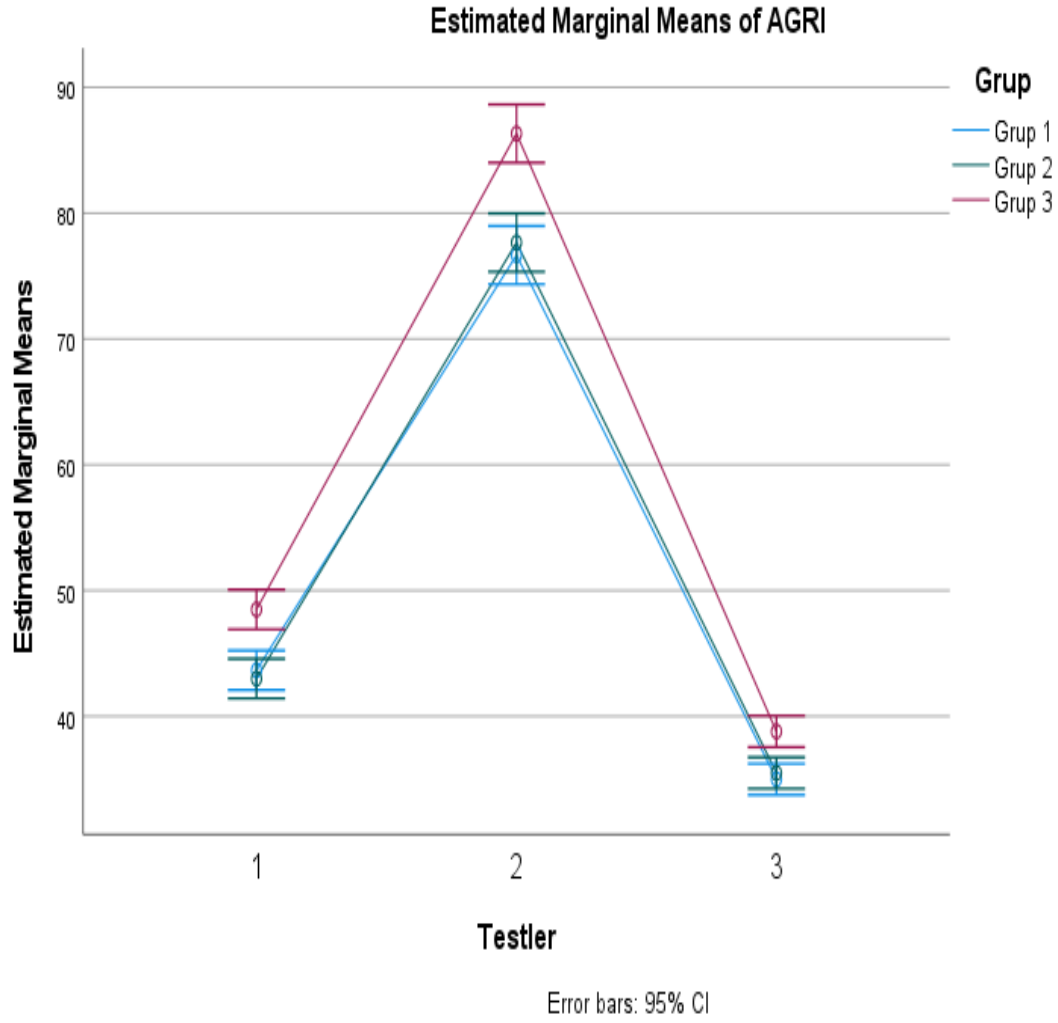
Tüm gruptaki hastalar postoperatif birinci ve ikinci günlerde çekim sonrası oluşan ağrıyı değerlendirmişlerdir. Ağrıyı değerlendirmek için hastalardan hissettikleri maksimum ağrıyı post op 2. saat, 4. saat ve 2. günde; 0-100 arasında bir değer vererek belirtmeleri istenmiştir (VAS).

Hasta grupları incelendiğinde sabah grubu (Grup 1) hastalarda operasyon sonrası ikinci saatte kaydedilen VAS skoru ortalaması 43.67 ve standart sapması 3.70, öğlen grubu (Grup 2) hastalarda operasyon sonrası ikinci saatte kaydedilen VAS skoru ortalaması 43.00 ve standart sapması 4.77 ve öğleden sonra opere edilmiş (Grup 3) hastalarda operasyon sonrası ikinci saatte kaydedilen VAS skoru ortalaması 48.5 ve standart sapması 5,11 olarak gözlenmiştir.

	Grup1		Grup2		Grup3		p
	Ortalam a± Standart Sapma	Medyan (Min-Max)	Ortalam a± Standart Sapma	Medyan (Min-Max)	Ortalam a± Standart Sapma	Medyan (Min-Max)	
Ağrı 2.Saat	43.67±3.70	45(35-50)	43±4.07	40.0(35-50)	48.50±5.11	50.0(40-55)	P=0,000***
Ağrı 4.Saat	76.67±7.58	75(65-90)	77.67±7.04	80(65-90)	86.33±3.93	85(75-90)	
Ağrı 2.Gün	35±3.12	35(30-40)	35.5±3,56	35(30-40)	38.80±3.6	40(35-45)	
3 Grup arasında Ağrı 2. Saat, Ağrı 4.Saat ve Ağrı 2.Gün arasında anlamlı fark bulunmuştur(p<0,001)							
Grup1 ile Grup 2 Arasında anlamlı fark bulunmamıştır(P=0,960), %95 CI (-2,71-2,15)							
Grup1 ile Grup 3 Arasında anlamlı fark bulunmuştur(P=0,000), %95 CI (-8,53, -3,67)							
Grup2 ile Grup 3 Arasında anlamlı fark bulunmuştur(P=0,000), %95 CI (-8,25-3,39)							

Tablo 4.3. Çalışma grupları arası VAS skorlarının karşılaştırılması.

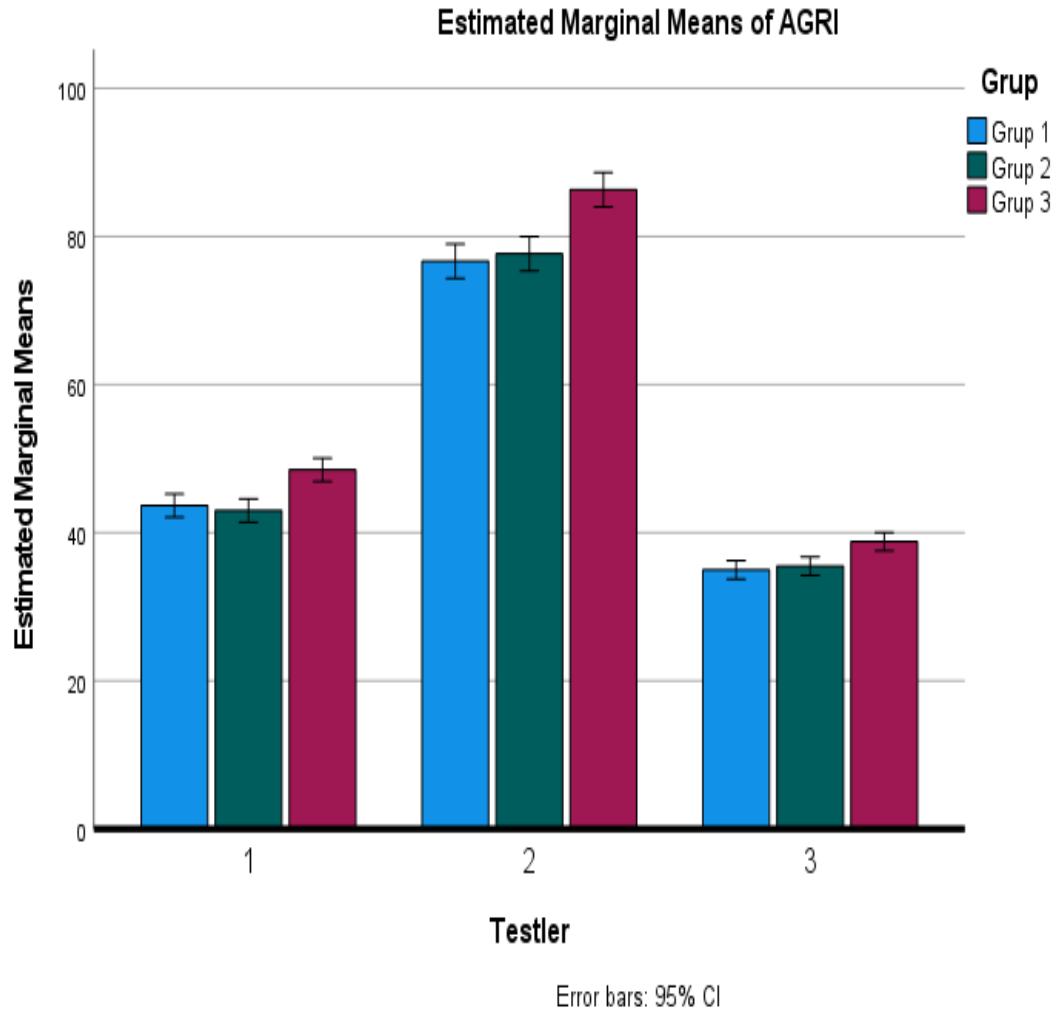
Yapılan postoperatif 4. Saat ağrı incelemesinde; sabah grubu (Grup 1) hastalarda kaydedilen VAS skoru ortalaması 43.67 ve standart sapması 3.70, öğlen grubu (Grup 2) hastalarda kaydedilen VAS skoru ortalaması 77.67 ve standart sapması 7.04 ve öğleden sonra opere edilmiş (Grup 3) hastalarda kaydedilen VAS skoru ortalaması 86.33 ve standart sapması 3.93 olarak gözlenmiştir.



Şekil 4.1. Çalışma grupları arasında VAS skorlarının karşılaştırılması

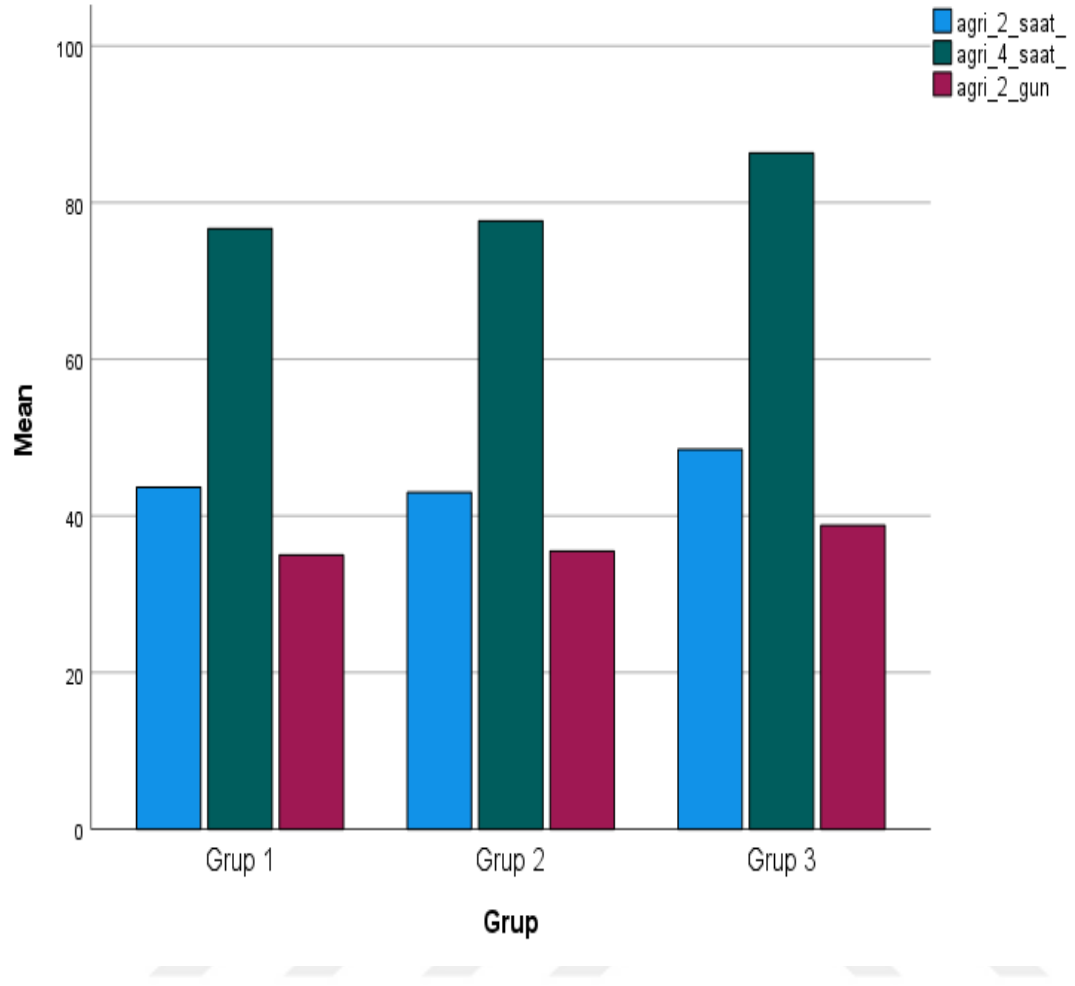
Postoperatif 2. gün ağrı skorlarının incelemesinde ise; sabah grubu (Grup 1) hastalarda kaydedilen VAS skoru ortalaması 35.0 ve standart sapması 3.12, öğlen grubu (Grup 2) hastalarda kaydedilen VAS skoru ortalaması 35.56 ve standart sapması 3.56 ve öğleden sonra opere edilmiş (Grup 3) hastalarda kaydedilen VAS skoru ortalaması 38.80 ve standart sapması 3,6 olarak gözlenmiştir.

Ameliyat sonrası VAS değerlendirmesine göre üç grup arasında Ağrı 2. Saat, Ağrı 4.Saat ve Ağrı 2.Gün arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Öğleden sonra hasta grubunun (Grup 3) diğer iki gruba göre VAS skoru ortalamasının daha fazla olduğu görülmüştür.



Şekil 4.2. Çalışma grupları arasında VAS skorlarının karşılaştırılması

Ameliyat sonrası VAS değerlendirmesine göre her üç grupta da en şiddetli ağrı post operatif ilk günde 4.saatte kaydedilmiştir. Ağrı düzeylerine göre Grup 3’ te diğer iki gruba göre daha yüksek skorlar ölçülmüştür.



Şekil 4.3. Çalışma gruplarının VAS skorlarının post operatif saatlere göre karşılaştırılması

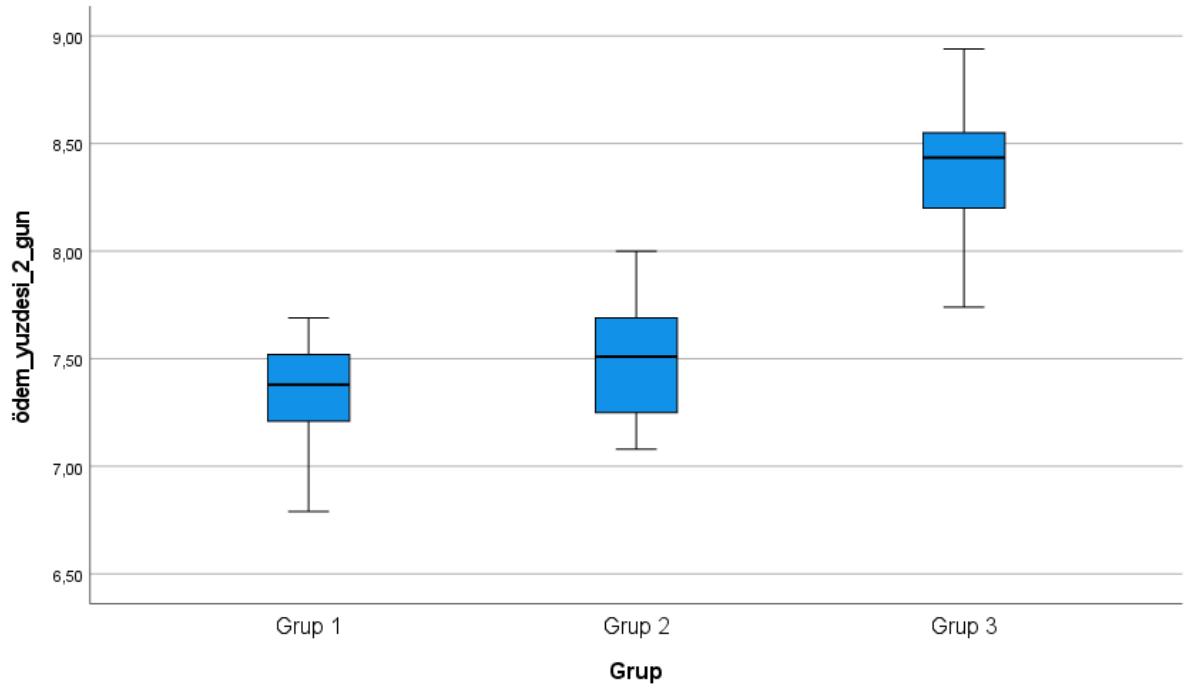
4.2.2. Preoperatif Yüz Boyutu ile Postoperatif 2. Gün (48. Saat) Gelişen Ödemin Değerlendirilmesi

Çalışma gruplarındaki hastaların postoperatif ikinci gün ölçülen yüz ödemlerine göre sabah grubu (Grup 1) hastalarda kaydedilen yüz ödemi ortalaması 7.33 ve standart sapması 0.23, öğlen grubu (Grup 2) hastalarda kaydedilen yüz ödemi ortalaması 7.48 ve standart sapması 0.25 ve öğleden sonra opere edilmiş (Grup 3) hastalarda kaydedilen yüz ödemi ortalaması 8.40 ve standart sapması 0,29 olarak bulunmuştur.

	Grup1		Grup2		Grup 3		p
	Ortalama± Standart Sapma	Medyan (Min- Max)	Ortalama± Standart Sapma	Medyan (Min- Max)	Ortalama± Standart Sapma	Medyan (Min- Max)	
Ödem Yüzdesi	7.33± 0.23	7.38(6.79- 7.69)	7.48±0.25	7.51(7.08- 8.00)	8.40±0.29	8.43(7.74- 8.94)	P=0,000***

Tablo 4.4. Postoperatif 2. gün gelişen ödemin değerlendirilmesi.

Preoperatif yüz boyutları ile ikinci gün gelişen ödem farkının değerlendirmesine göre öğleden sonra opere edilmiş (Grup 3) hastalarda kaydedilen yüz ödemi ile diğer iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olduğu gözlenmiştir ($p<0.001$). Sabah grubu (Grup 1) hastalarda kaydedilen yüz ödemi değerleri ile öğlen grubu (Grup 2) hastalarda kaydedilen yüz ödemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Postoperatif ikinci günde gelişen ödem, öğleden sonra opere edilmiş (Grup 3) hastalarda en yüksek bulunmuştur.



Şekil 4.4. Postoperatif 48. saatte gelişen ödemin hasta gruplarına göre değerlendirilmesi.

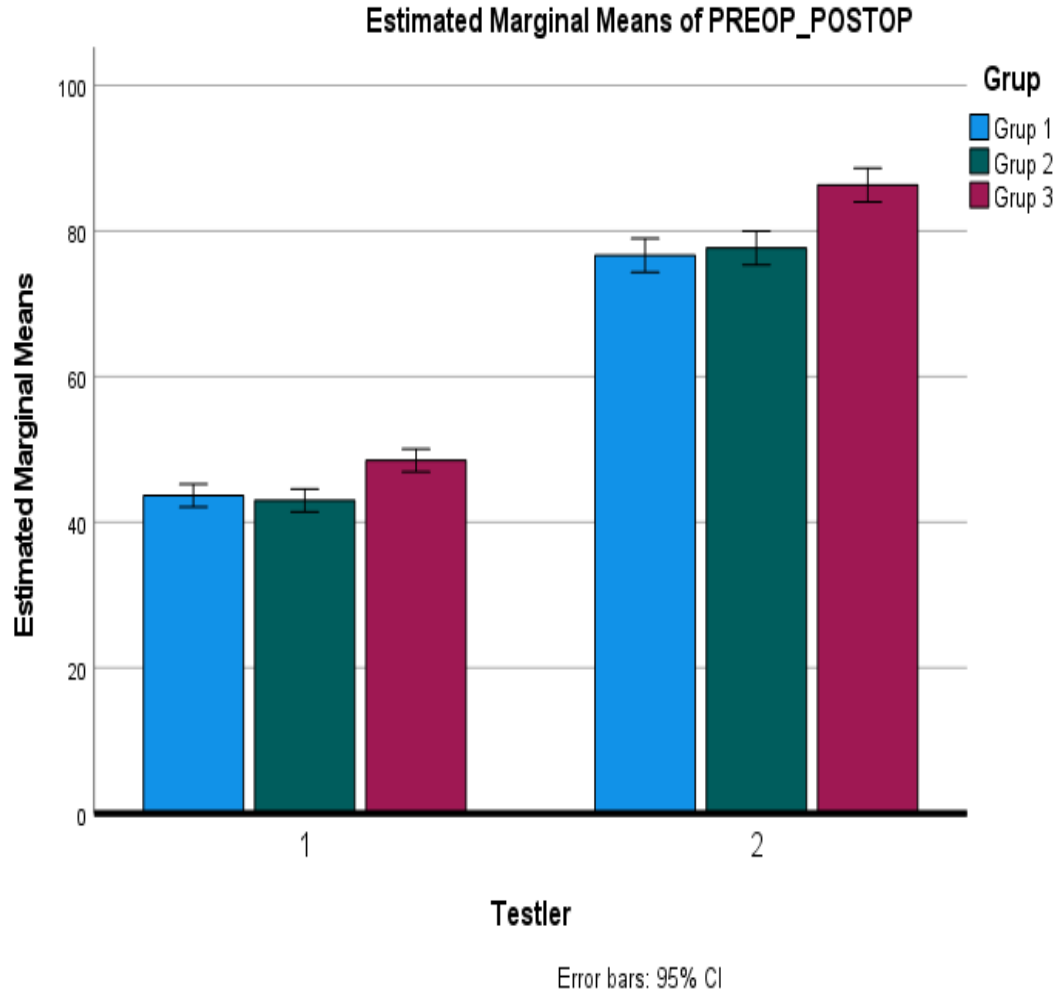
4.2.3. Preoperatif Maksimum Ağız Açıklığı ile Postoperatif 2. Gün (48. Saat) Ölçülen Maksimum Ağız Açıklığının Değerlendirilmesi

Çalışma gruplarındaki hastaların preoperatif maksimum ağız açıklığı ile postoperatif ikinci gün ölçülen maksimum ağız açıklığına göre; sabah grubu (Grup 1) hastalarda kaydedilen preoperatif ağız açıklığı ortalaması 40.75 ve standart sapması 1.68 olurken postoperatif ikinci gün ölçülen maksimum ağız açıklığı ortalaması 35.17 ve standart sapması 1,62 olarak kaydedilmiştir. Öğlen grubu (Grup 2) hastalarda kaydedilen preoperatif maksimum ağız açıklığı ortalaması 40.70 ve standart sapması 1.50, postoperatif ikinci gün ölçülen maksimum ağız açıklığı ortalaması 34.63 ve standart sapması 1,50 olarak kaydedilmiştir. Öğleden sonra opere edilmiş (Grup 3) hastalarda preoperatif ağız açıklığı ortalaması 40.11 ve standart sapması 1.50 olurken, postoperatif ikinci gün ölçülen maksimum ağız açıklığı ortalaması 32.53 ve standart sapması 1,51 olarak kaydedilmiştir.

	Grup 1		Grup2		Grup3		p
	Ortalama± Standart Sapma	Medya n (Min- Max)	Ortalama± Standart Sapma	Medyan (Min- Max)	Ortalama± Standart Sapma	Medyan (Min- Max)	
Pre op Ağız Açıklığı 1	40,75±1.6 8	41(38- 45)	40.70±1.5 0	41(37.5 -43.5)	40.11±1.5 0	40.50(37 -43)	P=000** *
Post op Ağız Açıklığı 1	35.17±1.6 2	35(32- 39)	34.63±1.5 0	35(32- 37.5)	32.53±1.5 1	33(29- 35)	
3 Grup arasında Pre op Ağız Açıklığı ile Post op Ağız Açıklığı anlamlı fark bulunmuştur(p<0,001)							
Grup1 ile Grup 2 Arasında anlamlı fark bulunmamıştır(P=0,990), %95 CI (-3,18-2,85)							
Grup1 ile Grup 3 Arasında anlamlı fark bulunmuştur(P=0,000), %95 CI (-10,27,-4,23)							
Grup2 ile Grup 3 Arasında anlamlı fark bulunmuştur(P=0,000), %95 CI (-10,10,-4,07)							

Tablo 4.5. Preoperatif maksimum ağız açıklığı ile postoperatif 2. gün maksimum ağız açıklığının, değerlendirilmesi.

Preoperatif maksimum ağız açıklığı ile postoperatif 2. gün gelişen trismusun değerlendirilmesi göre tüm gruplar arasında pre op ağız açıklığı ile post op ağız açıklığı arasında anlamlı fark bulunmuştur (p<0,001). Grup1 ile Grup 2 arasında anlamlı fark bulunmazken, Grup 3 hastalarda Grup1 ve Grup 2 ye göre anlamlı derecede maksimum ağız açıklığında azalma görülmüştür.



Şekil 4.5. Preoperatif maksimum ağız açıklığı ile postoperatif 2. gün maksimum ağız açıklığının gruplara göre değerlendirilmesi.

5. TARTIŞMA

Gömülü yirmi yaş diş ekstraksiyonu cerrahisi ağız, diş ve çene cerrahisinde en sık gerçekleştirilen müdahalelerden biridir. Bu çalışmada, 90 hasta üç gruba ayrılarak günün farklı saatlerinde gömülü mandibular üçüncü molar diş çekimi gerçekleştirilerek post operatif ağrı, trismus ve yüz ödemi değerleri hesaplanmıştır.

Mevcut çalışma, ağız diş ve çene cerrahisi alanında sirkadiyen ritimler ile postoperatif hasta konforu arasındaki ilişkiyi direkt olarak inceleyen ilk çalışmadır. Hastalar gün içinde sabah, öğlen ve öğleden sonra saatlerinde opere edilip gruplandırılmış ve gündelik ritimlerin post operatif iyileşme ve hasta konforuna etkileri gözlemlenmiştir.

Kemik retansiyonu gösteren yirmi yaş dişlerinin cerrahi olarak çekilmesi sonrasında ortaya çıkabilecek potansiyel komplikasyonlara (örneğin, şişlik, ağrı, çene kilitlenmesi gibi) hastanın tepkisi, gerçekleştirilen cerrahi müdahalenin süresinin yanı sıra dokuya uygulanan travma ile de ilişkilidir. Bu tepki aynı zamanda hastanın bireysel yanıtına da bağlı olduğundan operasyon sonrası iyileşme süreçleri değişkenlik göstermektedir (22, 185).

Cinsiyetlere göre gömülülük oranlarını incelediğimizde, kadınların çene kemiği yapıları daha küçük olduğundan dolayı, kadınlarda gömülülük oranının erkeklere göre daha yaygın olduğu gözlemlenmektedir (186).

Dişlerin pozisyonlarına, hastanın cinsiyeti ve yaş grubuna, cerrahin deneyimi, operasyon süresi ve müdahalenin zorluğu gibi faktörlere bağlı olarak post operatif süreçlerde değişiklikler gözlemlenebilir. Buna bağlı olarak morbidite oranlarında çeşitlilik meydana gelebilir. Bu faktörleri azaltmak için çalışmaya kemik retansiyonlu, vertikal ve mesioangular pozisyonunda gömülü dişleri olan standart yaş grubu hastalar dahil edilmiştir. Hastalar aynı cerrah tarafından opere edilmiştir. Hastaların 52'si kadın, 38'i erkek olarak kaydedilmiştir.

Enflamasyon yara iyileşmesinin bir evresidir. Ancak aşırı düzeydeki enflamasyon, hastalarda ağrı, şişlik ve trismus neden olarak zorlu ve acılı bir ameliyat sonrası süreci tetikler. Enflamasyon sürecinde, prostaglandin, histamin, bradikinin ve serotonin gibi bir dizi kimyasal aracı görev almaktadır. Özellikle prostaglandin ve histamin seviyeleri enflamasyonda belirgin derecede artmaktadır. Bradikinin ise özellikle güçlü ağrı üretimi olmak üzere geniş bir farmakolojik etki yelpazesine sahiptir (6).

Prostaglandinler, araşidonik asidin öncü maddelerinden türetilir. Araşidonik asit metabolizması, iki temel yol üzerinden gerçekleşir. Bunlar siklooksijenaz yolu ve lipooksijenaz

yoludur. Siklooksijenaz yolu, PGE2, PGD2, PGF2 α , PGI2 ve tromboksan (TX) A2'nin üretilmesinden sorumludur. Öte yandan, lipooksijenaz yolundan ise lökotrienlerin üretimi sağlanır (187).

Landucci ve ark. 22 hasta üzerinde 3. molar diş çekimi gerçekleştirip düşük seviyeli lazer tedavisinin etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında; postoperatif ağrıyı değerlendirirken, operasyon sonrası ikinci günde, görsel analog skala (VAS) kullanarak verileri kaydetmişlerdir. Operasyon sonrası ağrı postoperatif 4. saatte en yüksek seviyededir ve 2-3 gün içinde azalmaktadır. Postoperatif ağrı değerlendirmesi için hastalara hissettikleri en şiddetli ağrıyı görsel analog skala üzerinde işaretlemeleri istenmiştir (188).

Jensen ve ark. 2003' te 248 hasta üzerinde yaptıkları, cerrahi işlemler sonrası (ortopedi travmatoloji diz ameliyatları, genel cerrahi laparatomiler) ağrı düzeylerinin değerlendirilmesi çalışmasında, 100 mm uzunluğunda VAS skalası kullanmışlardır. Bir ucu 0 noktasını yani hiç ağrı olmadığını, diğer ucu ise 100 noktasını yani şiddetli ağrı olduğunu belirlemişlerdir. Hasta bu 2 nokta arasında ağrısının şiddetini kendisi belirler. Ağrı düzeyi tayini, hastanın işaretlediği nokta ile 0 noktası arası ölçülerek yapılır. 10-40 numara arasını hafif ağrı, 50-60 numara arasını ortalama ağrı ve 70-100 numaralar arasını ise şiddetli ağrı olarak tanımlamışlardır (189).

Araştırmamızda, hastaların ifade zorluğunu azaltmak ve iş birliğini arttırmak amacıyla numaralandırılmış VAS ölçeği kullanıldı; hastaların 2.-4. ve 48. saatlerde ağrı düzeylerini işaretlemeleri istendi.

Operasyon sonrası hasta gruplarına genellikle 3 ila 4 gün arasında değişen bir süre boyunca analjezik tedavisi önerilmektedir. Bu analjeziklerin etkinliğini karşılaştırmak amacıyla yapılan bir dizi çalışma bulunmaktadır. Bir araştırmalarda, flurbiprofenin, asetaminofen ve asetaminofen kodein kombinasyonuna kıyasla daha etkili olduğunu gösteren bulgular elde edilmiştir. 20 yaş dişlerinin çekimi sonrasında, ağrı seviyeleri 5. saatin ardından farklı şiddetlerde değişiklik göstererek zirveye ulaşmaktadır (3).

Grupların, kendi içindeki değerlendirmelerinde tüm grupların 2. gün skorlarının operasyon günü skorlarına göre anlamlı bir şekilde düşük olduğunu gözlemlemişlerdir. Elde edilen bu bulgular, ağrının cerrahi yapılan günün ilk 12 saatinde maksimum olduğunu göstermektedir. Bu durum, Jimenez-Martinez ve ekibinin (2004) çalışmasıyla benzer bir sonuç elde edilmiştir.

Mease ve arkadaşlarının (2005) Fibromiyalji sendromlu hastalarda klinik sunumun, patogenezin, sonuç ölçümlerinin ve tedavinin gözden geçirilmesi çalışmalarında; melatoninin analjezik etkileri, bir dizi deneysel ve klinik çalışma ile doğrulanmıştır. Bu hormonun fibromiyalji, irritabl bağırsak sendromu, migren gibi kronik ağrı durumlarında analjezik etki gösterdiği bilinmektedir. Ancak, melatoninin analjezik etkisinin temelinde yatan fizyolojik mekanizma henüz tam anlamıyla ortaya konulamamıştır (190).

Wilhelmsen ve arkadaşlarının (2011) ratlarda yaptığı çalışmada, melatonin enjekte edilen ratlara ve kontrol grubuna antinosiseptif eşikte, sesli bir tepki ortaya çıkarabilecek en küçük akım değerinde uyaranlar verilip ortaya çıkan değerler kaydedilmiştir. Bu araştırmanın sonucunda melatoninin analjezik etkisi ile ilişkilendirilen çeşitli mekanizmalar önerilmiştir. Melatonin reseptörleri üzerinden etki gösteren Gi proteinleri, Gi opioid μ reseptörleri, β endorfinler ve NO arjinin yoluyla etkileşimde bulunabilir. Bu reseptörlerdeki bilinmeyen değişiklikler sonucunda analjezik etki ortaya çıkabildiği rapor edilmiştir. Ayrıca, GABA- β , opioid ve membran reseptörleri, Gi proteinine bağlı reseptörlerdir ve cAMP konsantrasyonunu azaltarak analjezik etkiyi tetikleyebildikleri bildirilmiştir (191).

Patel ve arkadaşlarının (2001) GABA- β reseptör agonistlerinin siyatik sinir ligasyonu yapılmış ratlar üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında, analjezik etkiler gösterdiğini belirlemişlerdir. Melatonin, sadece deneysel çalışmalarda değil, aynı zamanda insanlarda da anksiyolitik ve analjezik etkiler sergileyebilmektedir (191, 192).

Woolf ve arkadaşları yaptıkları araştırmada sirkadiyen ritim özelliği gösteren melatoninin ağrı ile ilişkisini değerlendirmişlerdir. Ağrı eşiğinin sirkadiyen ritimle değiştiği, yirmi dört saat ışık aydınlık uygulanması ile eşiğin azaldığı, sonrasında melatonin verilmesi ile azalan ağrı eşiğinin normale döndüğü ve melatoninin bazı ağrı sendromları ile ilişkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (193).

Ambriz ve arkadaşları melatoninin hayvanlarda ve insanlarda analjezik etkilerine ilişkin mevcut kanıtları geçirdikleri çalışmalarında, sirkadiyen ritim bozukluğu ile serum melatonin seviyeleri arasındaki ilişkiyi anlamaya yönelik araştırmalar ortaya koymuşlardır. Migren, küme tipi baş ağrısı, fibromiyalji ve nöropatik ağrı gibi çeşitli ağrı tipleriyle, sirkadiyen ritim ve melatonin düzeyleri arasında önemli bulgular elde edilmiştir (194).

Segal ve ark. yaptıkları araştırmalarda melatoninin antinosiseptif etkisini belirlemişler. Araştırmalar, melatoninin sirkadiyen ritmi düzenlemesinin yanı sıra bununla ilişkili olarak ağrı

şikayetlerinde gözlenen azalmaları ortaya koymaktadır. Bu da ağrı ve sirkadiyen ritim arasındaki ilişkiyi vurgular (195).

Willis ve ark. yaptığı çalışmada; ağrı ve nöroinflamasyon mekanizmaları ile sirkadiyen ritimler arasındaki ilişkiler tespit edilmiştir (196).

Bizim çalışmamızda üç grubun VAS değerleri karşılaştırıldığında öğleden sonra opere edilmiş hastalarda (Grup 3), diğer iki gruba göre anlamlı derecede artmış ağrı skorları gözlenmiştir. Grup 1 ve Grup 2 hastaların ağrı skorları arasında da farklılık gözlenmiştir. Grup 1 hastalarda en düşük ağrı düzeyleri tespit edilmiştir.

Yara iyileşmesi sürecinin bir aşaması olan enflamasyonun temel belirtisi, ödemdir. Hidrostatik basınçtaki değişiklikler ve histamin, prostaglandin gibi kimyasal mediyatörlerin etkisiyle endoteldeki gözeneklerden kan elemanları (lökositler) dışarı sızar ve doku arasında birikir. Bu duruma ödem adı verilir. Ödem, sıvının ekstrasvasküler doku aralıklarında birikmesi ve hücre içi sıvının artması ile meydana gelir (197).

Zandi ve ark. bilateral simetrik mandibular gömülü üçüncü azı dişleri olan hastalarda yaptıkları çalışmada, operasyon sonrası ödem ölçümünün, optik yüz tarayıcısıyla gerçekleştirilen üç boyutlu değerlendirmeler veya fotoğraf analizleri kullanılarak yapılabileceğini rapor etmişlerdir. Aynı zamanda, anatomik referans noktaları arasındaki mesafeler ölçülerek de bu değerlendirme gerçekleştirilebilir. Postoperatif ödem, operasyon sonrası ikinci günde en yüksek değerdedir takip eden günlerde azalma eğilimlidir. Yapılan çalışmada postoperatif ödemi değerlendirmek için preoperatif ve postoperatif ikinci günlerde tragus- lateral kantus, tragus- ala nasi, mandibula köşesinden lateral kantusa ve ağız köşesinden tragusa olan mesafeler operasyondan hemen önce ve postoperatif ikinci günde ölçülmüştür (198).

Gabka ve Matsumara'nın (1971) belirttiği bu metot, sayısal bilgi sağlayan, invaziv olmayan, basit, etkili ve hızlı bir yaklaşım olarak tanımlanmaktadır (199).

Oral cerrahi müdahaleler sonrasında sıkça karşılaşılan durumlar arasında yer alan ödem, postoperatif enfeksiyon riskini artırması, estetik kaygı oluşturmaması, ağrıya neden olması ve fonksiyon kayıplarına yol açması gibi önemli etkenlerle birlikte ele alınması gereken bir olgudur (200).

Literatürde, ödemin pik yaptığı zaman konusunda çeşitli görüşler bulunmaktadır. Jimenez ve ark. (2004) oral cerrahi işlem uygulanan hastalara ameliyat sonrası, analjezik

uygulamasından sonraki ağrı, inflamasyon, kanama, hematoma değerlendirilmesi amacıyla tablolarının yer aldığı anketler vererek yaptıkları çalışmada kullanılan farklı ilaçların etkisini değerlendirmişlerdir. Genellikle, literatürdeki ödem ölçümleri, operasyon sonrası ikinci gün olan 48. saate odaklanmaktadır (3).

Foschi ve ark ratlarda ksenobiyotik uygulaması, iskemi-reperfüzyon veya sepsis sonucu oluşan serbest oksijen radikallerinin cilt veya bağırsak yaralarının iyileşmesi üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Yapılan hayvan çalışmalarında; sirkadiyen ritimin ana mediyatörlerinden olan melatonin, inflamasyon patofizyolojisinin kontrolünde kullanımının faydalarını ortaya koymuştur. Melatonin, diğer antioksidanlarla etkileşime girerek onların etkinliğini artırır. Vitamini C, troloks veya glutatyon ile in vitro ortamda inkübe edildiğinde, her üçüyle sinerjik etki gösterdiği ve in vitro radikal oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (201).

Cerrahi müdahalelerin, anestezinin, ağrının ve ilaçların melatonin salınımını ve endokrin fonksiyonları etkilediğine dair yapılmış araştırmalar mevcuttur. Plazmadaki melatonin konsantrasyonu, genel anestezi ve cerrahi sonrası ilk saatlerde sabit kalmakta, ancak daha sonra azalmaktadır. Melatonin düzeyini düşüren etkenler arasında benzodiyazepinler, kortikosteroidler, Ca²⁺ kanal blokerleri, lokal anestezi, beta blokerler, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, klonidin ve sodyum valproat bulunmaktadır. Opioidler ise melatonin düzeyini artırmaktadır (202).

Fujimoto ve ark ratlarda yapmış oldukları omurilik yaralanmasının deneysel biyokimyasal, davranışsal ve histolojik incelemeleri araştırmalarında; Oksijen radikallerinin etkilerini önemli ölçüde azaltan melatonin, endojen antioksidan savunma proteinlerini harekete geçirdiği rapor edilmiştir. Aynı zamanda, hücreleri nötrofiller tarafından tetiklenen sitotoksiteden koruduğu belirtilmiştir. Melatonin, yanık yaralarının iyileşmesine olumlu bir etki yaparak, oksijen radikallerinin negatif etkilerini ortadan kaldırdığı ve bu özellikleri sayesinde, yara iyileşmesi ve yanıktaki staz zonunun kurtarılması süreçlerine olumlu katkılarda bulunduğu rapor edilmiştir (203).

Li ve arkadaşları, karrageen uygulanan ratlarda melatoninin aracılı prostaglandin ürünlerindeki azalma sonucu, anti-enflamatuar etki geliştiğini bildirmişlerdir. Bu durum üzerinde etkili mekanizmanın COX2 ekspresyonunun, melatonin tarafından engellenmesi olduğu düşünülmektedir. Melatoninin; araziidonik asit salınımını, mRNA ekspresyonunu ve

fosfolipaz A2 proteininin regülasyonunu olumsuz yönde etkileyerek inhibe ettiği bildirilmiştir (204).

Landucci ve ark. 3. molar diş çekimi gerçekleştirip düşük seviyeli lazer tedavisinin etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında postoperatif trismusun değerlendirmesinde; maksimum ağız açıklığında alt ve üst keser dişlerin insizal kenarları arasındaki mesafenin ölçümünü kullanmışlardır. Ölçümler preoperatif ve postoperatif ikinci günlerde yapılmıştır. Postoperatif trismusun, operasyon sonrası ikinci günde en yüksek seviyeye ulaştığı ve takiben azalma gösterdiği rapor edilmiştir. (188).

Sirkadiyen ritmin en önemli bileşenlerinden biri olan pineal bez ve onun ürünü olan melatonin ile yara iyileşmesi arasındaki ilişki inceleyen çalışmalar bulunmaktadır (14, 15).

Pugazhenthı ve ark. (2008) yapmış oldukları çalışmada, ekzojen olarak uygulanan melatonin (1.2 mg/kg intra-dermal), sıçan modellerde dermal yara iyileşmesinin tam kalınlıkta insizyonel skar oluşumu üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir. Melatoninin sirkadiyen ritimlere uygun zamanlarda verildiğinde, anjiyogenezisi stimule ederek yara iyileşmesini olumlu etkilediği gösterilmiştir (16).

Drobnik ve ark. (1996) pinealektomize edilmiş sıçanlarda ve ayrıca eksojen melatonin ile tedavi edilen pinealektomize edilmiş hayvanlarda kollojen seviyesini gözlemlemiştir. Pinealektominin yara iyileşmesini artırıcı yönde, melatoninin ise zıt yönde etki gösterdiği bildirilmiştir. Melatoninin kollajen birikimini ve anjiyogenezisi azaltıcı etkileri bildirilmişse de aksi yönde sonuçlara ulaşan çalışmalar da bulunmaktadır. Bu farklılıkların, uygulanan melatoninin dozu, uygulama zamanı ve organizmanın içinde bulunduğu fizyolojik/patolojik durumla ilişkisi olabilir (112).

Ostrowska ve ark. overektomi uygulanan ratlarda, eksojen uygulanan melatoninin kemik üzerine doğrudan etkisini rapor etmişlerdir. Melatonin sekresyonunun baskılanması serum kalsiyum konsantrasyonunu düşürürken, melatonin uygulaması bu konsantrasyonu artırır. Ostrowska ve ark. overektomili sıçanlara melatonin uygulamasının kemik kaybını azalttığını bildirmiştir (205).

Suzuki ve ark. melatoninin osteoklastlar ve osteoblastlar üzerindeki doğrudan etkisini incelemek için, tümü memeli membran kemiğinde bulunanlara benzer olan osteoklastları, osteoblastları ve kemik matrisini içeren balık pullarını kullanarak in vitro bir analiz geliştirmişlerdir. Melatoninin uygulanma dozuna bağımlı olarak kemik matrix proteinlerini ve

osteoblastik bir protein olan osteoprotegerin sentezi üzerinde pozitif yönlü etkiye sahip olduğunu rapor etmişlerdir (206).

Tamimi ve ark. yaşlı ratlar üstünde yaptıkları çalışmada, birinci gruba 10 hafta boyunca melatonin tedavisi verip, ikinci gruba ise herhangi bir tedavi uygulanmamışlardır (kontrol). Sıçan uyluk kemikleri toplanmış ve bunların fenotipleri ve biyomekanik özellikleri mikro bilgisayarlı tomografi, histomorfometri ve üç noktalı bükülme testi ile araştırılmıştır. Çalışma sonucunda, melatonin takviyesinin yaşa bağlı kemik rezorpsiyonuna karşı koruyucu olduğunu, kemik hacmi ve kalitesini arttırdığını göstermişlerdir (207).

Bizim çalışmamızda da öğleden sonra (GRUP 3) hastalarının yüz ödemi değerlerinin diğer iki gruba (Grup 1 ve Grup 2) göre yüksek olarak bulunmasının; bu saat diliminde bireylerin serum melatonin seviyelerinin, sirkadiyen ritimle uyumlu olarak en düşük seviyede oluşuyla ilişkilendirilmiştir.

Sirkadiyen ritimlerin; inflamatuvar yanıtlar ve bağışıklık sistemi üzerine etkilerinin varlığını gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda interleokin (İL)-1, İL-2, İL-6, interferon gama üretimi, lenfosit çoğalması ve proliferasyonunun arttığı, kortizol seviyesinin değişmediği natural killer (NK) aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (208, 209). Bu sitokinlerin inflamatuvar yanıtta çok önemli etkileri bulunmaktadır.

Guignard ve ark. yapmış oldukları çalışmada sağlıklı erkek bireylerde gündüz aktivitesi (06.00 ila 23.00 saat) ve gece dinlenmesi ile senkronize edilmiş, 24 saatlik bir süre boyunca her saat başı kan örneği alınmış (venöz kateter) ve serum kortizol tayini gerçekleştirilmiştir. Kortizol, eksen vücut tarafından adrenal korteksin zona fasikülatasında üretilen bir kortikosteroid hormondur. Endojen pacemaker aynı zamanda multisinaptik suprakiazmatik çekirdek-adrenal yol ile hipolamatik-hipofizadrenal sekresyonda sirkadiyen ritim oluşturur. Kortizolün sirkadiyen profili sabahları zirveye ulaştığı, gün boyunca yavaşça düşüp ve uykunun ilk birkaç saati içinde tekrar yükseldiği rapor edilmiştir (210).

Kortizol; yüksek dozlarda, lökosit diapedezini azaltarak anti inflamatuvar etki sağlar. Lenfoid dokuda atrofiye neden olup, immunoglobulin miktarını azaltır. Histamin salınımını baskılar (183).

King, J. A., ve ark. (2000) sabah ve akşam kortizol seviyelerinin üç aylık ölçümleri, her biri 1 yıl boyunca takip edilen 147 katılımcının (72 kadın ve 75 erkek) katıldığı, boylamsal bir

çalışmada.tükürük kortizolünün günlük ve mevsimsel durumunu araştırmışlardır. 147 kişinin tükürük kortizol düzeyleri sabah ve akşam uzun süreli kaydedilmiştir. Sonuç olarak kortizol düzeyleri arasında cinsiyet ve yaş ile bağlantılı anlamlı bir farklılık bulunmadığını tespit etmişlerdir. Buna karşın kortizol düzeylerinde; gün içerisinde sabahdan akşama doğru artan bir azalma olduğunu belirtmişlerdir. Mevsimsel olarak ise kış ve sonbahar mevsimindeki kortizol düzeyinin yaz ve ilkbahardaki kortizol düzeyinden fazla olduğunu da belirtmişlerdir (211).

Kanaley ve ark.'nın (2001) gün içerisinde farklı saatlerde egzersize verilen kortizol tepkisine baktıkları çalışmalarında sabah 07:00'de en yüksek kortizol seviyesine ulaşıldığı gözlemlenmiştir (212). Florini ve ark 1987 diğer glukokortikoidlerin yanı sıra kortizolün de kas dokusunda katabolik bir durum oluşturduğunu rapor etmişlerdir. Kortizol konsantrasyonlarının sabah erken saatlerinde zirveye ulaşmasında en büyük etkenlerden bir tanesi de uyarılar tarafından tetiklenen adrenal kortikotropin (CG)'dir (213).

Veldhuis ve ark. (1989) gönüllülerde yapmış oldukları çalışmada, epizodik kortizol salınımının iyi tanımlanmış profillerini elde etmek için altı erkeğin her birinden 24 saat boyunca 10 dakikalık aralıklarla kan örnekleri alındı. Kortizol salgısının son derece ritmik olduğunu, gün boyunca seviyelerinin azalıp, gecenin ilk yarısında durağanlaştığını ve özellikle sabah erken saatlerde, uyanmadan birkaç saat önce ve hemen sonra akrofaza ulaştığını bildirmişlerdir. Buna göre sekretuar epizodların genliği sabah azalmaya başlar ve akşam minimumdur. Uykuya başladıktan yaklaşık 2 saat sonra en düşük noktaya ulaşılır (214).

Çalışmamızda öğleden sonraki hasta grubunda (Grup 3) belirgin derecede artmış ödem ve trismusun ortaya çıkmasında, literatürle paralel olarak serum kortizol seviyelerinin sirkadiyen ritminin, öğleden sonra düşük seviyede olmasıyla ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Bu durumun antienflamatuar etkinliğin azalmasına ve post operatif hasta konforunun Grup 3 hastalarda düşmesine neden olduğu saptanmıştır.

Alt gömülü 20 yaş dişi çekimleri sonrasında, sıkça rastlanan komplikasyonlardan biri de trismustur. Genellikle cerrahi müdahaleye bağlı olarak ortaya çıkan bu durum, ödemle birlikte görülür. Zamanla, ödemin azalmasıyla birlikte trismus da azalır ve hastanın ağız açıklığı eski haline geri döner. Trismusun temel nedeni cerrahi travma olmasına rağmen, çok sayıda veya kas içine yapılan enjeksiyonlar da trismusa yol açabilmektedir (215).

Trismus, ikinci günün sonunda en üst seviyeye ulaşır ve bir haftanın sonunda ödemin dağılmasıyla trismus tablosu da ortadan kaybolur. Trismus değerinin ölçümü; alt ve üst birinci kesici dişlerin insizal kenarlarının arasındaki mesafenin maksimum ağız açıklığı esnasında ölçülmesiyle gerçekleştirilir. Bamgbose (2005) tarafından yapılan çalışmada trismus kayıtları, 24 saat, 48 saat ve yedinci günün sonunda milimetrik olarak belirlenmiştir (216). Bu çalışmada, interinsizal mesafenin preoperatif ve postoperatif ikinci gün milimetrik ölçümleri esnek cetvel kullanılarak alınmıştır.

Kim ve ekibi (2006) tarafından yapılan araştırmada, alt çenedeki 20 yaş dişlerinin çekimini takiben ilk günün sonunda hastaların %79' unda trismus geliştiği gözlenmiştir (217).

Garcia ve ekibi (1997), cerrahi zorluğun trismus ve ağrıyla ilişkisini inceledikleri çalışmada, hastaları dört gruba ayırmışlardır. Grup 1'deki hastalarda alt gömülü 20 yaş dişlerinin çekimini elavator, forseps ve davyelerle, grup 2'de osteotomi uygulayarak, grup 3'te osteotomi yapıp kronu bölerek, grup 4'te ise kompleks uygulamaları içerecek şekilde gerçekleştirmişlerdir. 1. ve 5. gün yapılan trismus ölçümlerinde; grup 1 hastaların interinsizal açıklığının diğer gruplardan daha fazla olduğunu rapor edilmiştir. Ancak grup 2, 3 ve 4 arasında anlamlı bir fark bulunamadığı bildirilmiştir. Bu bulgular, cerrahi olarak çekilen 20 yaş dişlerinin, normal çekimlere göre anlamlı ölçüde daha fazla trismusla sebep olduğunu göstermektedir (218). Bizim çalışmamızda yapılan diş çekimlerinin “cerrahi” çekimler olması sebebiyle sonuçlar Garcia ve arkadaşlarının (1997) sonucuna paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda Grup 3 hastalarda anlamlı derecede artmış trismus gözlenmiştir.

Sirkadiyen genler, enfeksiyona yanıt olarak B hücrelerinin ve proinflatuar yanıtların gelişimine katkıda bulunur. Bu yol genleri aynı zamanda çeşitli inflammatuar sitokinleri düzenlemek ve inflammatuar reaksiyonlarda çeşitli yanıt moleküllerinin seviyelerini değiştirmek için NF- κ B transkripsiyon işlemleriyle de etkileşime girer (219, 220).

Song ve ark.'nın (2018) yaptıkları araştırmada, sirkadiyen düzenleyicilerin agonizmasının farelerde osteoklast farklılaşmasını engellediğini ve overektominin neden olduğu kemik kaybını iyileştirdiğini bulmuşlardır. Buda saat genleri üzerinden, anormal kemik metabolizması tablosuna sahip bireylerin regüle edilebileceğini göstermiştir. Sirkadiyen genler değişen kemik metabolizması ve osteoklast fonksiyonlarıyla ilişkilendirilmiştir (221, 222).

Ferreira ve ark. (2019) sirkadiyen saatin kardiyovasküler ve sinir sistemlerini, bağırsak mikrobiyotasını, kanseri ve yaşlanmayı kontrol etmedeki rolünü inceledikleri derlemede,

biyoritmik saatin bozulmasının, konak savunma tepkilerini ve bağışıklık sisteminin düzenini yok edebildiğini, bunun da çeşitli hastalıklara yol açan bir patogeneze mekanizması olabileceğini ifade etmişlerdir (223).

Kondratov ve ark. (2006) sirkadiyen transkripsiyon faktörü BMAL1'den (beyin ve kas ARNT benzeri protein) yoksun olan farelerde yaptıkları çalışmada, sirkadiyen davranışlar bozulmuş ve hedef genlerin ifadesinde ritmiklik kaybı gözlenmiştir. Sirkadiyen ritimler ile ROS (Reaktif Oksijen Türleri) metabolik sistemi arasındaki dengesizlik, oksidatif stresin neden olduğu hasarı artırabilir, bu da patogeneze ve yaşlanmaya yol açabilir veya bunları karmaşıklştırabilir (224).

Sirkadiyen ritim bozukluğu olan bireylerde hipoleptinemi, insülin direnci, bozulmuş kortizol ritmi ve hipertansiyon görülmektedir. Ayrıca, diyabetli bireylerde glikoz toleransı ve insülin salınımını baskıladığı da gözlenmektedir (225).

Organizmada bütün fizyolojik ve metabolik süreçler sirkadiyen ritim içinde gerçekleşir. Egzersiz sırasında kas sinir performansı, zihinsel durum, vücut ısısı, uyku, hormonlar, beslenme, oksijen tüketimi ve gün içi yapılan aktiviteler, sirkadiyen ritmi etkileyen ana etmenlerdir. Bu bağlamda, Tip 2 diyabetli bireylerin gün içinde değişen metabolik düzeylerine bakıldığında, sabahları glukoz toleransı ve glisemik kontrolün en yüksek olduğu, günün ilerleyen saatlerinde ise azaldığı saptanmıştır. Ayrıca, sabah saatlerinde kortizol hormonunun salgılanmasıyla birlikte metabolizma hızı artmaktadır. Akşam saatlerinde ise kortizol hormon seviyesi ve metabolizma hızı düşmektedir. Kan basıncı ise günün erken saatlerinde en yüksek seviyededir. Ek olarak, akşam saatlerinde kas gücü ve mitokondriyal aktivitenin en üst düzeyde olması, oksidatif metabolizmanın sirkadiyen ritimle ilişkisini göstermektedir (225).

Kanaley ve ark (2001) plazma kortizolü, 24 saatlik bir periyotta sirkadiyen bir ritme tabidir. Bu kortizol ritmi, gün içinde dalgalanan bir grafik sergilemektedir. Bu 24 saatlik süre zarfında, gece boyunca hormon salınımında belirgin bir değişiklik gözlenmektedir. Kortizol salınımı, dalgalı bir ritim içinde gerçekleşmektedir. Kortizol salınım miktarı ve frekansı, sirkadiyen ritme göre düzenlenir ve ayarlanır. Kortizol konsantrasyonu, sabahları uyanmadan hemen önce vücutta dolaşımının zirveye ulaştığı bir noktada bulunmaktadır. Bu, kortizolün gün içindeki en yüksek miktar ve frekansının biri olarak belirtilmektedir. Daha sonra, kortizol gün içinde aşamalı bir şekilde akşama kadar vücutta kademeli bir azalmaya geçmektedir. Uyku sırasında ve gece yarısından sonra, gün içindeki en düşük seviyeye ulaşmaktadır (212).

Yukarıdaki litaretürlerden de anlaşılacağı üzere özellikle ağız, diş ve çene cerrahisi alanında sirkadiyen ritimlerle alakalı yapılmış çalışma bulunmamakta ve yürüttüğümüz bu araştırma bir öncü niteliği taşımaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Gruplardan bağımsız olarak gömülü alt üçüncü molar dişlerin cerrahi çekimlerinden sonra gelişen enflamasyona bağlı ağrı, ödem ve trismus oluşumu gözlenmiştir.

2. Bu çalışmada lokal anestezi altında gömülü üçüncü molar diş ekstraksiyonu yapılan hastalarda post operatif hasta konforu üzerine sirkadiyen ritim etkileri araştırılmıştır. Gruplar arası ağrı skorları arasında; sabah ve öğlen hasta gruplarının ağrı skorları arasında bir fark gözlenmişse de istatistiksel olarak anlamlandırılmamıştır. Öğleden sonra opere edilen gruptaki hastaların ağrı değerlerinin, sabah ve öğlen opere edilen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu görülmüştür.

3. Gömülü üçüncü molar diş ekstraksiyonu yapılan hastalarda post operatif ağrı düzeylerinin operasyon günü, post operatif 4. saatte maksimuma çıktığı ve operasyon sonrası 48. saatte giderek azaldığı her üç grupta da görülmüştür.

4. Gömülü mandibular üçüncü molar diş çekimi sonrasında ikinci günde gelişen postoperatif ödem değerlerinin sabah ve öğlen grupları arasında farklılık olduğu tespit edilmiştir. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasının sebebinin, çalışma saatlerinin dilim olarak yakın olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Öğleden sonra opere edilmiş grup hastalarda sabah ve öğlen gruplarına göre artmış derecede ödem tespit edilmiştir.

5. Gömülü mandibular üçüncü molar diş çekimi sonrasında genellikle maksimum ikinci günde gelişen postoperatif trismusun, sabah saatlerinde opere edilmiş hastalarda daha az olduğu görülmüştür. Sabah ve öğlen opere edilmiş hastaların trismus değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Öğleden sonra opere edilmiş hasta grubunun trismus değerlerinin sabah ve öğlen grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür.

6. Bu sonuçlar günün sabah saatlerinde yapılan cerrahi işlemlerin, postoperatif hasta konforunu etkileyen ağrı, ödem ve trismusun şiddetini azalttığını göstermiştir.

7. Oral ve maksillofasiyal cerrahi işlemi uygulanacak hastaların günün erken saatlerinde tedavi edilmelerinin, postoperatif komplikasyonları azaltarak, iyileşme sürecinin daha konforlu geçmesini sağlayacağını düşünmekteyiz.

8. Bunlarla birlikte yara iyileşmesi ve post operatif komplikasyonlar birçok sistemin rol aldığı kompleks bir süreç olduğundan dolayı, bu alanlarda ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

9. Çalışmamızda, operasyon sonrası kısa dönemdeki ağrı, ödem ve ağız açıklığı parametrelerinin pre operatif dönemle arasındaki farklara odaklanılmıştır; ancak sirkadiyen ritimlerin iyileşme üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla histopatolojik incelemeler gerçekleştirilmemiştir. Gruplar arasındaki iyileşme açısından var olan farklılıkların değerlendirilmesi için ileri çalışmalar yapılabilir.

9. İntraoperatif olarak minimal travma, uygun steril şartlar, flep ve diğer yumuşak dokuların dikkatli ekartasyonu ile yapılan cerrahi uygulamalar postoperatif komplikasyonları azaltacaktır.

10. İntraoperatif ve postoperatif süreçleri etkileyen etkenler arasında hasta yaşı, kişisel inflamatuvar cevap, anksiyete durumu gibi kişisel faktörler bulunmaktadır. Bu konularda daha ileri çalışmalar yapılması gerektiği düşünülmektedir.

11. Melatonin, kortizol gibi antienflamatuvar yanıtta etkili olan faktörlerin pik yaptığı sabahın daha erken saatlerinde hastaların opere edilmesi, post operatif komplikasyonları minimuma indirebileceğini öngörmekteyiz.

12. Hasta gruplarının operasyon dilimleri arasındaki saat farkının arttırılması ile, oluşacak post operatif ağrı, ödem ve trismus değerleri arasındaki niceliksel farklar da artacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Türker M, Yücetaş Ş. Ağız, Diş, Çene Hastalıkları Ve Cerrahisi. Atlas Kitapçılık; 1997.
2. Sancho-Puchades M, Valmaseda-Castellón E, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Quality Of Life Following Third Molar Removal Under Conscious Sedation. *Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirugia Bucal* 2012;17(6):E994.
3. Jiménez-Martínez E, Gasco-García C, Arrieta-Blanco JJ, Gomez Del Torno J. Study Of The Analgesic Efficacy Of Dexketoprofen Trometamol 25mg. Vs. Ibuprofen 600mg. After Their Administration In Patients Subjected To Oral Surgery. *Medicina Oral: Organo Oficial De La Sociedad Espanola De Medicina Oral Y De La Academia Iberoamericana De Patologia Y Medicina Bucal* 2004;9(2):143-148, 138.
4. Spilka CJ. The Place Of Corticosteroids And Antihistamines In Oral Surgery. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1961;14(9):1034-1042.
5. Salerno A, Hermann R. Efficacy And Safety Of Steroid Use For Postoperative Pain Relief: Update And Review Of The Medical Literature. *JBJS* 2006;88(6):1361-1372.
6. Gersema L, Baker K. Use Of Corticosteroids In Oral Surgery. *Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 1992;50(3):270-277.
7. Waterhouse J. Introduction To Chronobiology In *Fundamentals Of Chronobiology And Chronotherapy*. Ankara: Palme Yayıncılık 1999.
8. Sadock BJ, Sadock VA, Levin Ze. Kaplan And Sadock's Study Guide And Self-Examination Review In Psychiatry. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
9. Vitale JA, Weydahl A. Chronotype, Physical Activity, And Sport Performance: A Systematic Review. *Sports Medicine* 2017;47:1859-1868.
10. Horne JA, Östberg O. A Self-Assessment Questionnaire To Determine Morningness-Eveningness In Human Circadian Rhythms. *International Journal Of Chronobiology* 1976.
11. Adan A, Archer SN, Hidalgo MP, Di Milia L, Natale V, Randler C. Circadian Typology: A Comprehensive Review. *Chronobiology International* 2012;29(9):1153-1175.
12. Haus E. Chronobiology In The Endocrine System. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2007;59(9-10):985-1014.
13. Başak PY, Ağalar F, Gültekin F, Eroğlu E, Altuntaş İ, Ağalar C. The Effect Of Thermal Injury And Melatonin On Incisional Wound Healing. 2003.
14. Ozdogan M, Oruk I, Renda N, Kaynaroglu V, Baykal A. The Effect Of Exogenous Melatonin On Experimental Colonic Anastomosis. *Acta Chirurgica Belgica* 2005;105(3):302-305.

15. Gribanov G, Guseva V, Volodina T, Kozel'tsev V, Bykov V. Phospholipid Composition Of Granulation And Fibrous Tissues In Rats After Local Application Of Melatonin. *Bulletin Of Experimental Biology And Medicine* 2003;135:46-47.
16. Pugazhenthii K, Kapoor M, Clarkson AN, Hall I, Appleton I. Melatonin Accelerates The Process Of Wound Repair In Full-Thickness Incisional Wounds. *Journal Of Pineal Research* 2008;44(4):387-396.
17. Agrawal M, Rahman QB, Akhter M. Extraction Of Asymptomatic Tooth With And Without Antibiotic Therapy. *Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University Journal* 2012;5(1):24-28.
18. Archer WH. *Oral And Maxillofacial Surgery*. WB Saunders 1975:1045-1087.
19. Syed KB, Alqahtani FHK, Mohammad AHA, Abdullah IM, Qahtani HSH, Hameed MS. Assessment Of Pain, Swelling And Trismus Following Impacted Third Molar Surgery Using Injection Dexamethasone Submucosally: A Prospective, Randomized, Crossover Clinical Study. *Journal Of International Oral Health* 2017;9(3):116.
20. Sarica İ, Derindag G, Kurtuldu E, Naralan M, Caglayan F. A Retrospective Study: Do All Impacted Teeth Cause Pathology? 2019.
21. Kirk DG, Liston PN, Tong DC, Love RM. Influence Of Two Different Flap Designs On Incidence Of Pain, Swelling, Trismus, And Alveolar Osteitis In The Week Following Third Molar Surgery. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontology* 2007;104(1):E1-E6.
22. Hupp JR, Tucker MR, Ellis E. *Contemporary Oral And Maxillofacial Surgery-E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2013.
23. Tagar H, Ng S. Diagnostic Difficulties Of Complex Root Morphology: Case Study Of A Lower Wisdom Tooth. *British Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 2005;43(2):177-179.
24. Sedaghatfar M, August MA, Dodson TB. Panoramic Radiographic Findings As Predictors Of Inferior Alveolar Nerve Exposure Following Third Molar Extraction. *Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 2005;63(1):3-7.
25. Susarla SM, Dodson TB. How Well Do Clinicians Estimate Third Molar Extraction Difficulty? *Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 2005;63(2):191-199.
26. John J, Nambiar P, Mani SA, Mohamed NH, Ahmad NF, Murad NA. Third Molar Agenesis Among Children And Youths From Three Major Races Of Malaysians. *Journal Of Dental Sciences* 2012;7(3):211-217.

27. Syed KB, Zaheer KB, Ibrahim M, Bagi MA, Assiri MA. Prevalence Of Impacted Molar Teeth Among Saudi Population In Asir Region, Saudi Arabia–A Retrospective Study Of 3 Years. *Journal Of International Oral Health: JIOH* 2013;5(1):43.
28. Veske S. Gömülü Alt 3. Büyük Azı Dişlerinin Klinik, Radyolojik Ve Cerrahi Açıdan Değerlendirilmesi. 2007.
29. Türker M. Yirmi Yaş Dişlerinin Patogenezi, Fokal Enfeksiyon Yönünden Tetkiki Ve Çenede Duruş Pozisyonlarına Göre İstatistik Değerlendirmeleri. Dok Tora Tezi, Ankara 1971.
30. Çina Aksoy M. Gömük Alt Yirmi Yaş Dişi Çekimlerinden Sonra Postoperatif Komplikasyonların Önlenmesinde Yağlı Kalsiyum Hidroksitin Etkilerinin Araştırılması. 2008.
31. Pell GJ. Impacted Mandibular Third Molars: Classification And Modified Techniques For Removal. *Dent Digest* 1933;39:330-338.
32. Pell GJ. Impacted Mandibular Third Molars, Classification And Modified Technique For Removal. *Dental Digest* 1933;39:330-338.
33. Winter GB. Principles Of Exodontia As Applied To The Impacted Mandibular Third Molar: A Complete Treatise On The Operative Technic With Clinical Diagnoses And Radiographic Interpretations. American Medical Book Company; 1926.
34. Macgregor AJ. The Radiological Assessment Of Ectopic Lower Third Molars. *Annals Of The Royal College Of Surgeons Of England* 1979;61(2):107.
35. Diniz-Freitas M, Lago-Méndez L, Gude-Sampedro F, Somoza-Martin JM, Gándara-Rey JM, García-García A. Pederson Scale Fails To Predict How Difficult It Will Be To Extract Lower Third Molars. *British Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 2007;45(1):23-26.
36. Renton T, Smeeton N, Mcgurk M. Factors Predictive Of Difficulty Of Mandibular Third Molar Surgery. *British Dental Journal* 2001;190(11):607-610.
37. De Carvalho R, Vasconcelos B. Pernambuco Index: Predictability Of The Complexity Of Surgery For Impacted Lower Third Molars. *International Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 2018;47(2):234-240.
38. Gray H. Osteology, Anatomy Of The Human Body. Philadelphia, Lea & Febiger 1969:107-293.
39. Sicher H, Dubrul E. The Skull. *Oral Anatomy* 1965:23-140.
40. Von Arx T, Lozanoff S. Clinical Oral Anatomy: A Comprehensive Review For Dental Practitioners And Researchers. 2016.
41. Sobotta J. Sobotta: Atlas De Anatomía Humana. Ed. Médica Panamericana; 2006.
42. Hölzle F, Wolff K-D. Anatomic Position Of The Lingual Nerve In The Mandibular Third Molar Region With Special Consideration Of An Atrophied Mandibular Crest: An

Anatomical Study. *International Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 2001;30(4):333-338.

43. Sobotta J, Paulsen F, Waschke J, Klonisch T, Hombach-Klonisch S. *Sobotta Atlas Of Human Anatomy: Head, Neck, And Neuroanatomy*. Elsevier/Urban & Fischer; 2011.

44. Hendy C, Smith K, Robinson P. *Surgical Anatomy Of The Buccal Nerve*. *British Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 1996;34(5):457-460.

45. Iwanaga J, Tubbs RS. Buccal Nerve Dissection Via An Intraoral Approach: Correcting An Error Regarding Buccal Nerve Blockade. *Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 2019;77(6):1154. E1151-1154. E1154.

46. Bruce RA, Frederickson GC, Small GS. Age Of Patients And Morbidity Associated With Mandibular Third Molar Surgery. *Journal Of The American Dental Association* (1939) 1980;101(2):240-245.

47. Lysell L, Rohlin M. A Study Of Indications Used For Removal Of The Mandibular Third Molar. *International Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 1988;17(3):161-164.

48. Nordenram Å, Hultin M, Kjellman O, Ramström G. Indications For Surgical Removal Of The Mandibular Third Molar. Study Of 2,630 Cases. *Swedish Dental Journal* 1987;11(1-2):23-29.

49. Gülşen U. Alt Gömülü 3. Molar Operasyonlarında, Trombositten Zengin Fibrin Uygulamasının İşlem Sonrası Ağrı Ve Ödem Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi. 2013.

50. Miloro M, Ghali G, Larsen PE, Waite PD. *Peterson's Principles Of Oral And Maxillofacial Surgery*. Springer; 2004.

51. Bodh R, Jain A. The Flap Design Of Third Molar Surgery: An Overview. *International Journal Of Medical And Health Research* 2015;1(3):32-35.

52. Alqahtani NA, Khaleelahmed S, Desai F. Evaluation Of Two Flap Designs On The Mandibular Second Molar After Third Molar Extractions. *Journal Of Oral And Maxillofacial Pathology: JOMFP* 2017;21(2):317.

53. Jakse N, Bankaoglu V, Wimmer G, Eskici A, Pertl C. Primary Wound Healing After Lower Third Molar Surgery: Evaluation Of 2 Different Flap Designs. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontology* 2002;93(1):7-12.

54. Yolcu Ü, Acar A. Comparison Of A New Flap Design With The Routinely Used Triangular Flap Design In Third Molar Surgery. *International Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 2015;44(11):1390-1397.

55. Alfotawi RA. *Flap Techniques In Dentoalveolar Surgery*. Oral Diseases 2020.

56. Hur Y, Ogata Y. Different Flap Designs Have No Impact On Periodontal Outcomes On Second Molars After Impacted Third-Molar Extraction. *The Journal Of The American Dental Association* 2017;148(11):849-852.
57. Ahmad M, Khan ZA, Khan TU, Alqutub MN, Mokeem SA, Almubarak AM, Et Al. Influence Of Surgical Flap Design (Envelope And Szmyd) For Removal Of Impacted Mandibular Third Molars On Clinical Periodontal Parameters: A Clinical Trial. *International Journal Of Environmental Research And Public Health* 2021;18(9):4465.
58. Szmyd L. Impacted Teeth. *Dental Clinics Of North America* 1971;15(2):299-318.
59. Suarez-Cunqueiro MM, Gutwald R, Reichman J, Otero-Cepeda XL, Schmelzeisen R. Marginal Flap Versus Paramarginal Flap In Impacted Third Molar Surgery: A Prospective Study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontology* 2003;95(4):403-408.
60. Marciani RD. Third Molar Removal: An Overview Of Indications, Imaging, Evaluation, And Assessment Of Risk. *Oral And Maxillofacial Surgery Clinics* 2007;19(1):1-13.
61. Gülşen U, Şentürk MF. Effect Of Platelet Rich Fibrin On Edema And Pain Following Third Molar Surgery: A Split Mouth Control Study. *BMC Oral Health* 2017;17:1-6.
62. Bux P, Lisco V. Ectopic Third Molar Associated With A Dentigerous Cyst In The Subcondylar Region: Report Of Case. *Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 1994;52(6):630-632.
63. Abu-El Naaj I, Braun R, Leiser Y, Peled M. Surgical Approach To Impacted Mandibular Third Molars—Operative Classification. *Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 2010;68(3):628-633.
64. Susarla SM, Blaeser BF, Magalnick D. Third Molar Surgery And Associated Complications. *Oral And Maxillofacial Surgery Clinics* 2003;15(2):177-186.
65. Pippi R, Perfetti G. Lingual Displacement Of An Entire Lower Third Molar. Report Of A Case With Suggestions For Prevention And Management. *Minerva Stomatologica* 2002;51(6):263-268.
66. Rafetto LK. Removal Of Asymptomatic Third Molars: A Supporting View. *Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 2006;64(12):1811-1815.
67. Vickers ER, Cousins MJ, Woodhouse A. Pain Description And Severity Of Chronic Orofacial Pain Conditions. *Australian Dental Journal* 1998;43(6):403-409.
68. Hyrkäs T. Effect Of Preoperative Single Doses Of Diclofenac And Methylprednisolone On Wound Healing. *Scandinavian Journal Of Plastic And Reconstructive Surgery And Hand Surgery* 1994;28(4):275-278.

69. Dionne RA, Gordon SM, Rowan J, Kent A, Brahim JS. Dexamethasone Suppresses Peripheral Prostanoid Levels Without Analgesia In A Clinical Model Of Acute Inflammation. *Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 2003;61(9):997-1003.
70. Chiriac G, Herten M, Schwarz F, Rothamel D, Becker J. Autogenous Bone Chips: Influence Of A New Piezoelectric Device (Piezosurgery®) On Chip Morphology, Cell Viability And Differentiation. *Journal Of Clinical Periodontology* 2005;32(9):994-999.
71. Hack CE, Aarden LA, Thus LG. Role Of Cytokines In Sepsis. *Advances In Immunology* 1997;66:101-195.
72. Van Der Poll T, De Waal Malefyt R, Coyle SM, Lowry SF. Antiinflammatory Cytokine Responses During Clinical Sepsis And Experimental Endotoxemia: Sequential Measurements Of Plasma Soluble Interleukin (IL)-1 Receptor Type II, IL-10, And IL-13. *Journal Of Infectious Diseases* 1997;175(1):118-122.
73. Wei Y, Shan L, Qiao L, Liu R, Hu Z, Zhang W. Protective Effects Of Huang-Lian-Jie-Du-Tang Against Polymicrobial Sepsis Induced By Cecal Ligation And Puncture In Rats. *Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine* 2013;2013.
74. Noronha I, Niemir Z, Stein H, Waldherr R. Cytokines And Growth Factors In Renal Disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1995;10(6):775-786.
75. Anderson MR, Blumer JL. Advances In The Therapy For Sepsis In Children. *Pediatric Clinics Of North America* 1997;44(1):179-205.
76. JAPARI HS, MCCracken JR GH. Sepsis And Septic Shock: A Review For Clinicians. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1992;11(9):739-749.
77. Perez EM, Weisman LE. Novel Approaches To The Prevention And Therapy Of Neonatal Bacterial Sepsis. *Clinics In Perinatology* 1997;24(1):213-229.
78. Aikawa N. Cytokine Storm In The Pathogenesis Of Multiple Organ Dysfunction Syndrome Associated With Surgical Insults. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1996;97(9):771-777.
79. Fourrier F. Severe Sepsis, Coagulation, And Fibrinolysis: Dead End Or One Way? *Critical Care Medicine* 2012;40(9):2704-2708.
80. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Et Al. Early Goal-Directed Therapy In The Treatment Of Severe Sepsis And Septic Shock. *New England Journal Of Medicine* 2001;345(19):1368-1377.
81. Khemraj Agarwal HKH, Sharma R, Chandrakala T. Assessment Of Complications Occurring After Third Molar Removal: A Retrospective Study. *Pain*;178:57.54.

82. Markiewicz MR, Brady MF, Ding EL, Dodson TB. Corticosteroids Reduce Postoperative Morbidity After Third Molar Surgery: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 2008;66(9):1881-1894.
83. García Aga, Sampedro FG, Rey JG, Vila PG, Martin MS. Pell-Gregory Classification Is Unreliable As A Predictor Of Difficulty In Extracting Impacted Lower Third Molars. *British Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 2000;38(6):585-587.
84. Nørholt SE. Treatment Of Acute Pain Following Removal Of Mandibular Third Molars: Use Of The Dental Pain Model In Pharmacological Research And Development Of A Comparable Animal Model. *International Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 1998;27:1-41.
85. Arteagoitia I, Diez A, Barbier L, Santamaría G, Santamaría J. Efficacy Of Amoxicillin/Clavulanic Acid In Preventing Infectious And Inflammatory Complications Following Impacted Mandibular Third Molar Extraction. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontology* 2005;100(1):E11-E18.
86. Larsen PE. Alveolar Osteitis After Surgical Removal Of Impacted Mandibular Third Molars: Identification Of The Patient At Risk. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1992;73(4):393-397.
87. Heasman P, Jacobs D. A Clinical Investigation Into The Incidence Of Dry Socket. *British Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 1984;22(2):115-122.
88. Mercier P, Precious D. Risks And Benefits Of Removal Of Impacted Third Molars: A Critical Review Of The Literature. *International Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 1992;21(1):17-27.
89. Amaratunga NDS, Senaratne C. A Clinical Study Of Dry Socket In Sri Lanka. *British Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 1988;26(5):410-418.
90. Bloomer CR. Alveolar Osteitis Prevention By Immediate Placement Of Medicated Packing. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontology* 2000;90(3):282-284.
91. Sorensen DC, Preisch JW. The Effect Of Tetracycline On The Incidence Of Postextraction Alveolar Osteitis. *Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 1987;45(12):1029-1033.
92. Berwick MJE, Lessin CME. Effects Of A Chlorhexidine Gluconate Oral Rinse On The Incidence Of Alveolar Osteitis In Mandibular Third Molar Surgery. *Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 1990;48(5):444-448.

93. Peng KY, Tseng YC, Shen EC, Chiu SC, Fu E, Huang YW. Mandibular Second Molar Periodontal Status After Third Molar Extraction. *Journal Of Periodontology* 2001;72(12):1647-1651.
94. Krausz A, Machtei E, Peled M. Effects Of Lower Third Molar Extraction On Attachment Level And Alveolar Bone Height Of The Adjacent Second Molar. *International Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 2005;34(7):756-760.
95. Andreasen JO, Petersen JK, Laskin DM. Textbook And Color Atlas Of Tooth Impactions: Diagnosis • Treatment • Prevention. (No Title) 1997.
96. Aitken RC. A Growing Edge Of Measurement Of Feelings [Abridged] Measurement Of Feelings Using Visual Analogue Scales. *Proceedings Of The Royal Society Of Medicine* 1969;62(10):989-993.
97. Troullos ES, Hargreaves KM, Butler DP, Dionne RA. Comparison Of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Ibuprofen And Flurbiprofen, With Methylprednisolone And Placebo For Acute Pain, Swelling, And Trismus. *Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 1990;48(9):945-952.
98. Üstün Y, Erdoğan Ö, Esen E, Karsli ED. Comparison Of The Effects Of 2 Doses Of Methylprednisolone On Pain, Swelling, And Trismus After Third Molar Surgery. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontology* 2003;96(5):535-539.
99. Harrison J, Nixon M, Fright W, Snape L. Use Of Hand-Held Laser Scanning In The Assessment Of Facial Swelling: A Preliminary Study. *British Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 2004;42(1):8-17.
100. Ghoddousi H, Edler R, Haers P, Wertheim D, Greenhill D. Comparison Of Three Methods Of Facial Measurement. *International Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 2007;36(3):250-258.
101. ÖZKORKMAZ EG, Yusuf Ö. Yara İyileşmesi Ve Yara İyileşmesinde Kullanılan Bazı Bitkiler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi* 2009(2):63-67.
102. Townsend C, Beauchamp R, Evers B, Mattox K. Sabiston Textbook Of Surgery 19th Edition. Philadelphia Pennsylvania: Elsevier 2004;811:1116-1117.
103. Stashak T. Principles Of Wound Healing. *Equine Wound Management* 1991;1:1-15.
104. PARSAK CK, SAKMAN G, ÇELİK Ü. Yara İyileşmesi, Yara Bakımı Ve Komplikasyonları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2007;16(2):145-159.
105. Nour S, Baheiraei N, Imani R, Khodaei M, Alizadeh A, Rabiee N, Et Al. A Review Of Accelerated Wound Healing Approaches: Biomaterial-Assisted Tissue Remodeling. *Journal Of Materials Science: Materials In Medicine* 2019;30:1-15.

106. Kalay Z. Topikal EGF Uygulamasının Dorsolateral Eksizyonel Yaralarda Oksidan Olaylara Etkisi. Fen Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi 2011.
107. Wild T, Rahbarnia A, Kellner M, Sobotka L, Eberlein T. Basics In Nutrition And Wound Healing. Nutrition 2010;26(9):862-866.
108. Kiliç Ö. Deneysel Diyabetik Sıçan Yara Modelinde Lucilia Sericata Larva Salgılarının Yara İyileşme Süreci İle İlişkilendirilmiş Mikrornaların Ekspresyon Seviyeleri Üzerine Etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
109. Witte MB, Barbul A. General Principles Of Wound Healing. Surgical Clinics Of North America 1997;77(3):509-528.
110. Enoch S, Leaper DJ. Basic Science Of Wound Healing. Surgery (Oxford) 2005;23(2):37-42.
111. Soybir G, Topuzlu C, Odabaş Ö, Dolay K, Bilir A, Köksoy F. The Effects Of Melatonin On Angiogenesis And Wound Healing. Surgery Today 2003;33:896-901.
112. Drobnik J, Dabrowski R. Melatonin Suppresses The Pinealectomy-Induced Elevation Of Collagen Content In A Wound. Cytobios 1996;85(340):51-58.
113. Barrère F, Van Blitterswijk CA, De Groot K. Bone Regeneration: Molecular And Cellular Interactions With Calcium Phosphate Ceramics. International Journal Of Nanomedicine 2006;1(3):317.
114. Eşrefoğlu M. Genel Histoloji. 2. Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul 2016.
115. Miller MD, Thompson SR. Miller's Review Of Orthopaedics. Elsevier Health Sciences; 2015.
116. Marsell R, Einhorn TA. The Biology Of Fracture Healing. Injury 2011;42(6):551-555.
117. KILIÇOĞLU SS. Mikroskopi Düzeyinde Kırık İyileşmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2002;55(2).
118. Tsiroidis E, Upadhyay N, Giannoudis P. Molecular Aspects Of Fracture Healing: Which Are The Important Molecules? Injury 2007;38(1):S11-S25.
119. Ahn J-J, Shin H-I. Bone Tissue Formation In Extraction Sockets From Sites With Advanced Periodontal Disease: A Histomorphometric Study In Humans. International Journal Of Oral & Maxillofacial Implants 2008;23(6).
120. Amler MH. The Time Sequence Of Tissue Regeneration In Human Extraction Wounds. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology 1969;27(3):309-318.
121. Guglielmotti M, Cabrini R. Alveolar Wound Healing And Ridge Remodeling After Tooth Extraction In The Rat: A Histologic, Radiographic, And Histometric Study. Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery 1985;43(5):359-364.

122. BALKANCI Z, SEVGİLİ A. Biyolojik Ritimler Ve Aneztezi. *Anestezi Dergisi* 2005;13(4).
123. Srivastava D, Shamim M, Kumar M, Mishra A, Maurya R, Sharma D, Et Al. Role Of Circadian Rhythm In Plant System: An Update From Development To Stress Response. *Environmental And Experimental Botany* 2019;162:256-271.
124. AKBAY GD. Sirkadiyen Ritim Ve Obezite. *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2020;5(2):83-90.
125. Sukumaran S, Almon RR, Dubois DC, Jusko WJ. Circadian Rhythms In Gene Expression: Relationship To Physiology, Disease, Drug Disposition And Drug Action. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2010;62(9-10):904-917.
126. Vitaterna MH, Shimomura K, Jiang P. Genetics Of Circadian Rhythms. *Neurologic Clinics* 2019;37(3):487-504.
127. SÖZLÜ S, ŞANLIER N. Sirkadiyen Ritim, Sağlık Ve Beslenme İlişkisi. *Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi* 2017;2(2).
128. Schibler U, Sassone-Corsi P. A Web Of Circadian Pacemakers. *Cell* 2002;111(7):919-922.
129. Binkley S. *Biological Clocks: Your Owner's Manual*. CRC Press; 2020.
130. Cheng H, Liu Z, Wu G, Ho C-T, Li D, Xie Z. Dietary Compounds Regulating The Mammal Peripheral Circadian Rhythms And Modulating Metabolic Outcomes. *Journal Of Functional Foods* 2021;78:104370.
131. Davidson AJ, Menaker M. Birds Of A Feather Clock Together–Sometimes: Social Synchronization Of Circadian Rhythms. *Current Opinion In Neurobiology* 2003;13(6):765-769.
132. Lowrey PL, Takahashi JS. Mammalian Circadian Biology: Elucidating Genome-Wide Levels Of Temporal Organization. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2004;5:407-441.
133. Ramachandran VS. *Encyclopedia Of The Human Brain*. Academic Press; 2002.
134. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian Regulation Of Glucose, Lipid, And Energy Metabolism In Humans. *Metabolism* 2018;84:11-27.
135. Apaydin S. Ofislerde Aydınlatma Tasarımının Sürdürülebilirlik Açısından Mekan Tasarımına Etkileri. *Fen Bilimleri Enstitüsü*; 2012.
136. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation Of Melatonin, The Pineal Gland Factor That Lightens Melanocytes¹. *Journal Of The American Chemical Society* 1958;80(10):2587-2587.

137. Brzezinski A. Melatonin In Humans. *New England Journal Of Medicine* 1997;336(3):186-195.
138. Witt-Enderby PA, Bennett J, Jarzynka MJ, Firestine S, Melan MA. Melatonin Receptors And Their Regulation: Biochemical And Structural Mechanisms. *Life Sciences* 2003;72(20):2183-2198.
139. Reiter RJ, Tan D-X, Manchester LC, Paredes SD, Mayo JC, Sainz RM. Melatonin And Reproduction Revisited. *Biology Of Reproduction* 2009;81(3):445-456.
140. Laposky AD, Bass J, Kohsaka A, Turek FW. Sleep And Circadian Rhythms: Key Components In The Regulation Of Energy Metabolism. *FEBS Letters* 2008;582(1):142-151.
141. Badar A. Circadian Rhythm In Health And Disease. *JPMMA: The Journal Of The Pakistan Medical Association* 2018;68:833-834.
142. Sezginer A. Sirkadiyen Ritme Bağlı Olarak Uyku Uyanıklık Durumunun Glukoz Metabolizması Üzerine Etkisi. *Sağlık Bilimleri Enstitüsü*; 2018.
143. Akıncı E, Orhan FÖ. Sirkadiyen Ritim Uyku Bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2016;8(2):178-189.
144. Ozenoglu A, Ünal G. Hunger And Violence. *Clinical And Experimental Health Sciences* 2015;5(2):115.
145. YÜKSEL A. Sirkadiyen Ritim Ile Yeme Zamanı İlişkisi. *Sağlık Profesyonelleri Araştırma Dergisi* 2019;1(1):38-43.
146. Kondratov RV. A Role Of The Circadian System And Circadian Proteins In Aging. *Ageing Research Reviews* 2007;6(1):12-27.
147. Coşpormac M, Lupuşor A, Vovc V. Retinohypothalamic Tract And The Circadian Rhythm. *Revista De Ştiinţe Ale Sănătăţii Din Moldova* 2022;29(3 An. 1):52-52.
148. Robinson I, Reddy A. Molecular Mechanisms Of The Circadian Clockwork In Mammals. *FEBS Letters* 2014;588(15):2477-2483.
149. Bunger MK, Wilsbacher LD, Moran SM, Clendenen C, Radcliffe LA, Hogenesch JB, Et Al. Mop3 Is An Essential Component Of The Master Circadian Pacemaker In Mammals. *Cell* 2000;103(7):1009-1017.
150. Xue T, Song C, Wang Q, Wang Y, Chen G. Investigations Of The CLOCK And BMAL1 Proteins Binding To DNA: A Molecular Dynamics Simulation Study. *Plos One* 2016;11(5):E0155105.
151. Tahara Y, Aoyama S, Shibata S. The Mammalian Circadian Clock And Its Entrainment By Stress And Exercise. *The Journal Of Physiological Sciences* 2017;67(1):1-10.

152. Froy O. The Relationship Between Nutrition And Circadian Rhythms In Mammals. *Frontiers In Neuroendocrinology* 2007;28(2-3):61-71.
153. Hofstra WA, De Weerd AW. How To Assess Circadian Rhythm In Humans: A Review Of Literature. *Epilepsy & Behavior* 2008;13(3):438-444.
154. Liebmann PM, Wölfler A, Felsner P, Hofer D, Schauenstein K. Melatonin And The Immune System. *International Archives Of Allergy And Immunology* 1997;112(3):203-211.
155. Atasoy ÖB, Erbaş O. Melatonin Hormonunun Fizyolojik Etkileri. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi* 2017;3(1):52-62.
156. Prough DS. “The Proper Study Of Mankind Is Man”^{*}—Rather, Men And Women Undergoing Anesthesia And Surgery. *The Journal Of The American Society Of Anesthesiologists* 2005;103(3):451-452.
157. Bin YS, Postnova S, Cistulli PA. What Works For Jetlag? A Systematic Review Of Non-Pharmacological Interventions. *Sleep Medicine Reviews* 2019;43:47-59.
158. Arendt J, Skene DJ. Melatonin As A Chronobiotic. *Sleep Medicine Reviews* 2005;9(1):25-39.
159. Bjorvatn B, Pallesen S. A Practical Approach To Circadian Rhythm Sleep Disorders. *Sleep Medicine Reviews* 2009;13(1):47-60.
160. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Speizer FE, Et Al. Prospective Study Of Shift Work And Risk Of Coronary Heart Disease In Women. *Circulation* 1995;92(11):3178-3182.
161. Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, Soyama Y, Ishizaki M, Kido T, Et Al. Shift Work And The Risk Of Diabetes Mellitus Among Japanese Male Factory Workers. *Scandinavian Journal Of Work, Environment & Health* 2005:179-183.
162. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, Et Al. Night-Shift Work And Risk Of Colorectal Cancer In The Nurses’ Health Study. *Journal Of The National Cancer Institute* 2003;95(11):825-828.
163. Scheiermann C, Kunisaki Y, Lucas D, Chow A, Jang J-E, Zhang D, Et Al. Adrenergic Nerves Govern Circadian Leukocyte Recruitment To Tissues. *Immunity* 2012;37(2):290-301.
164. Auvil-Novak S, Novak R, Sanadi NE. Twenty-Four-Hour Pattern In Emergency Department Presentation For Sickle Cell Vaso-Occlusive Pain Crisis. *Chronobiology International* 1996;13(6):449-456.
165. Cutolo M, Sulli A, Pincus T. Circadian Use Of Glucocorticoids In Rheumatoid Arthritis. *Neuroimmunomodulation* 2015;22(1-2):33-39.

166. Gupta A, Shetty H. Circadian Variation In Stroke—A Prospective Hospital-Based Study. *International Journal Of Clinical Practice* 2005;59(11):1272-1275.
167. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Et Al. Circadian Variation In The Frequency Of Onset Of Acute Myocardial Infarction. *New England Journal Of Medicine* 1985;313(21):1315-1322.
168. Edgar RS, Green EW, Zhao Y, Van Ooijen G, Olmedo M, Qin X, Et Al. Peroxiredoxins Are Conserved Markers Of Circadian Rhythms. *Nature* 2012;485(7399):459-464.
169. Dröge W. Free Radicals In The Physiological Control Of Cell Function. *Physiological Reviews* 2002.
170. Sack RL, Lewy AJ, Hughes RJ. Use Of Melatonin For Sleep And Circadian Rhythm Disorders. *Annals Of Medicine* 1998;30(1):115-121.
171. Haus E, Smolensky M. Biological Clocks And Shift Work: Circadian Dysregulation And Potential Long-Term Effects. *Cancer Causes & Control* 2006;17:489-500.
172. Berger J. A Two-Clock Model Of Circadian Timing In The Immune System Of Mammals. *Pathologie Biologie* 2008;56(5):286-291.
173. Maestroni GJ, Conti A, Pierpaoli W. Role Of The Pineal Gland In Immunity: Circadian Synthesis And Release Of Melatonin Modulates The Antibody Response And Antagonizes The Immunosuppressive Effect Of Corticosterone. *Journal Of Neuroimmunology* 1986;13(1):19-30.
174. Poeggeler B, Saarela S, Reiter RJ, TAN DX, CHEN LD, Manchester LC, Et Al. Melatonin—A Highly Potent Endogenous Radical Scavenger And Electron Donor: New Aspects Of The Oxidation Chemistry Of This Indole Accessed In Vitro A. *Annals Of The New York Academy Of Sciences* 1994;738(1):419-420.
175. Manev H, Uz T, Kharlamov A, Cagnoli C, Franceschini D, Giusti P. In Vivo Protection Against Kainate-Induced Apoptosis By The Pineal Hormone Melatonin: Effect Of Exogenous Melatonin And Circadian Rhythm. *Restorative Neurology And Neuroscience* 1996;9(4):251-256.
176. Gitto E, Karbownik M, Reiter RJ, Tan DX, Cuzzocrea S, Chiurazzi P, Et Al. Effects Of Melatonin Treatment In Septic Newborns. *Pediatric Research* 2001;50(6):756-760.
177. Baydas G, Gursu MF, Yilmaz S, Canpolat S, Yasar A, Cikim G, Et Al. Daily Rhythm Of Glutathione Peroxidase Activity, Lipid Peroxidation And Glutathione Levels In Tissues Of Pinealectomized Rats. *Neuroscience Letters* 2002;323(3):195-198.

178. Bulbulla N, Dogru O, Yekeler H, Cetinkaya Z, Ilhan N, Kirkil C. Effect Of Melatonin On Wound Healing In Normal And Pinealectomized Rats. *Journal Of Surgical Research* 2005;123(1):3-7.
179. Prigent H, Maxime V, Annane D. Clinical Review: Corticotherapy In Sepsis. *Critical Care* 2003;8(2):1-8.
180. Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, Huatan H, Campbell MJ, Newell-Price J, Et Al. Modified-Release Hydrocortisone To Provide Circadian Cortisol Profiles. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009;94(5):1548-1554.
181. Drouin J, Charron J, Gagner JP, Jeannotte L, Nemer M, Plante RK, Et Al. Pro-Opiomelanocortin Gene: A Model For Negative Regulation Of Transcription By Glucocorticoids. *Journal Of Cellular Biochemistry* 1987;35(4):293-304.
182. SAMANCI N, BALCI N. Kortikosteroidler Ve Klinikte Kullanımları. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2001;21(2):131-140.
183. Guyton A, Hall J. *Tıbbi Fizyoloji*. 10 Baskı. Nobel Kitapevi, Ankara 2001.
184. GEORGE JM, REIER CE, LANESE RR, ROWER JM. Morphine Anesthesia Blocks Cortisol And Growth Hormone Response To Surgical Stress In Humans. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1974;38(5):736-741.
185. Seymour R, Meehan J, Blair G. An Investigation Into Post-Operative Pain After Third Molar Surgery Under Local Analgesia. *British Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 1985;23(6):410-418.
186. Hita-Iglesias P, Torres-Lagares D, Flores-Ruiz R, Magallanes-Abad N, Basallote-Gonzalez M, Gutierrez-Perez J-L. Effectiveness Of Chlorhexidine Gel Versus Chlorhexidine Rinse In Reducing Alveolar Osteitis In Mandibular Third Molar Surgery. *Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 2008;66(3):441-445.
187. Kim K, Brar P, Jakubowski J, Kaltman S, Lopez E. The Use Of Corticosteroids And Nonsteroidal Antiinflammatory Medication For The Management Of Pain And Inflammation After Third Molar Surgery: A Review Of The Literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontology* 2009;107(5):630-640.
188. Landucci A, Wosny A, Uetanabaro L, Moro A, Araujo M. Efficacy Of A Single Dose Of Low-Level Laser Therapy In Reducing Pain, Swelling, And Trismus Following Third Molar Extraction Surgery. *International Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 2016;45(3):392-398.

189. Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Interpretation Of Visual Analog Scale Ratings And Change Scores: A Reanalysis Of Two Clinical Trials Of Postoperative Pain. *The Journal Of Pain* 2003;4(7):407-414.
190. Mease P. Fibromyalgia Syndrome: Review Of Clinical Presentation, Pathogenesis, Outcome Measures, And Treatment. *The Journal Of Rheumatology Supplement* 2005;75:6-21.
191. Wilhelmsen M, Amirian I, Reiter RJ, Rosenberg J, Gögenur I. Analgesic Effects Of Melatonin: A Review Of Current Evidence From Experimental And Clinical Studies. *Journal Of Pineal Research* 2011;51(3):270-277.
192. Patel S, Naeem S, Kesingland A, Froestl W, Capogna M, Urban L, Et Al. The Effects Of GABAB Agonists And Gabapentin On Mechanical Hyperalgesia In Models Of Neuropathic And Inflammatory Pain In The Rat. *Pain* 2001;90(3):217-226.
193. Woolf CJ. Pain: Moving From Symptom Control Toward Mechanism-Specific Pharmacologic Management. *Annals Of Internal Medicine* 2004;140(6):441-451.
194. Ambriz-Tututi M, Rocha-González HI, Cruz SL, Granados-Soto V. Melatonin: A Hormone That Modulates Pain. *Life Sciences* 2009;84(15-16):489-498.
195. Segal JP, Tresidder KA, Bhatt C, Gilron I, Ghasemlou N. Circadian Control Of Pain And Neuroinflammation. *Journal Of Neuroscience Research* 2018;96(6):1002-1020.
196. Willis W, Westlund K. Neuroanatomy Of The Pain System And Of The Pathways That Modulate Pain. *Journal Of Clinical Neurophysiology: Official Publication Of The American Electroencephalographic Society* 1997;14(1):2.
197. Markovic A, Todorovic L. Effectiveness Of Dexamethasone And Low-Power Laser In Minimizing Oedema After Third Molar Surgery: A Clinical Trial. *International Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 2007;36(3):226-229.
198. Zandi M, Amini P, Keshavarz A. Effectiveness Of Cold Therapy In Reducing Pain, Trismus, And Oedema After Impacted Mandibular Third Molar Surgery: A Randomized, Self-Controlled, Observer-Blind, Split-Mouth Clinical Trial. *International Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 2016;45(1):118-123.
199. Gabka J, Matsumura T. Measuring Techniques And Clinical Testing Of An Anti-Inflammatory Agent (Tantum). *Munchener Medizinische Wochenschrift* (1950) 1971;113(6):198-203.
200. Soley S. Değişik Anti-Enflamatuar Ajanların, Gömülü Alt Akıl Dişlerinin Cerrahi Çekimleri Sonrası Oluşan Post-Operatif Ödeme Karşı Etkilerinin Ultrasonografi Ile Karşılaştırılması. 1989.

201. Foschi D, Trabucchi E, Musazzi M, Castoldi L, Di Mattia D, Radaelli E, Et Al. The Effects Of Oxygen Free Radicals On Wound Healing. *International Journal Of Tissue Reactions* 1988;10(6):373-379.
202. Onay V. Ratlarda Gece Ve Gündüz Uygulanan Sevofluranın Melatonin Düzeyi Üzerine Etkisinin Araştırılması. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi*; 2011.
203. Fujimoto T, Nakamura T, Ikeda T, Takagi K. Potent Protective Effects Of Melatonin On Experimental Spinal Cord Injury. *Spine* 2000;25(7):769-775.
204. Li B, Zhang H, AKBAR M, KIM H-Y. Negative Regulation Of Cytosolic Phospholipase A2 By Melatonin In The Rat Pineal Gland. *Biochemical Journal* 2000;351(3):709-716.
205. Ostrowska Z, Kos-Kudla B, Marek B, Kajdaniuk D, Staszewicz P, Szapska B, Et Al. The Influence Of Pinealectomy And Melatonin Administration On The Dynamic Pattern Of Biochemical Markers Of Bone Metabolism In Experimental Osteoporosis In The Rat. *Neuroendocrinology Letters* 2002;23(1):104-110.
206. Suzuki N, Somei M, Seki A, Reiter RJ, Hattori A. Novel Bromomelatonin Derivatives As Potentially Effective Drugs To Treat Bone Diseases. *Journal Of Pineal Research* 2008;45(3):229-234.
207. Tresguerres IF, Tamimi F, Eimar H, Barralet JE, Prieto S, Torres J, Et Al. Melatonin Dietary Supplement As An Anti-Aging Therapy For Age-Related Bone Loss. *Rejuvenation Research* 2014;17(4):341-346.
208. Moldofsky H, Lue F, Davidson J, Gorczynski R. Effects Of Sleep Deprivation On Human Immune Functions. *The FASEB Journal* 1989;3(8):1972-1977.
209. Dickstein JB, Moldofsky H. Sleep, Cytokines And Immune Function. *Sleep Medicine Reviews* 1999;3(3):219-228.
210. Guignard MM, Pesquies PC, Serrurier BD, Merino DB, Reinberg AE. Circadian Rhythms In Plasma Levels Of Cortisol, Dehydroepiandrosterone, Δ 4-Androstenedione, Testosterone And Dihydrotestosterone Of Healthy Young Men. *European Journal Of Endocrinology* 1980;94(4):536-545.
211. King JA, Rosal MC, Ma Y, Reed G, Kelly T-A, Kelly T-A, Et Al. Sequence And Seasonal Effects Of Salivary Cortisol. *Behavioral Medicine* 2000;26(2):67-73.
212. Kanaley JA, Weltman JY, Pieper KS, Weltman A, Hartman ML. Cortisol And Growth Hormone Responses To Exercise At Different Times Of Day. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001;86(6):2881-2889.

213. Florini JR. Hormonal Control Of Muscle Growth. *Muscle & Nerve: Official Journal Of The American Association Of Electrodiagnostic Medicine* 1987;10(7):577-598.
214. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Lizarralde G, Johnson ML. Amplitude Modulation Of A Burstlike Mode Of Cortisol Secretion Suberves The Circadian Glucocorticoid Rhythm. *American Journal Of Physiology-Endocrinology And Metabolism* 1989;257(1):E6-E14.
215. López Carriches C, Martínez González JM, Donado Rodríguez M. The Use Of Methylprednisolone Versus Diclofenac In The Treatment Of Inflammation And Trismus After Surgical Removal Of Lower Third Molars. 2006.
216. Bamgbose BO, Akinwande JA, Adeyemo WL, Ladeinde AL, Arotiba GT, Ogunlewe MO. Effects Of Co-Administered Dexamethasone And Diclofenac Potassium On Pain, Swelling And Trismus Following Third Molar Surgery. *Head & Face Medicine* 2005;1:1-6.
217. Kim J-C, Choi S-S, Wang S-J, Kim S-G. Minor Complications After Mandibular Third Molar Surgery: Type, Incidence, And Possible Prevention. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontology* 2006;102(2):E4-E11.
218. Garcia AG, Sampedro FG, Rey JG, Torreira MG. Trismus And Pain After Removal Of Impacted Lower Third Molars. *Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 1997;55(11):1223-1226.
219. Mcalpine CS, Swirski FK. Circadian Influence On Metabolism And Inflammation In Atherosclerosis. *Circulation Research* 2016;119(1):131-141.
220. Kim S-M, Neuendorff N, Earnest DJ. Role Of Proinflammatory Cytokines In Feedback Modulation Of Circadian Clock Gene Rhythms By Saturated Fatty Acids. *Scientific Reports* 2019;9(1):8909.
221. Hilbert DA, Memmert S, Marciniak J, Jäger A. Molecular Biology Of Periodontal Ligament Fibroblasts And Orthodontic Tooth Movement: Evidence And Possible Role Of The Circadian Rhythm. *Journal Of Orofacial Orthopedics/Fortschritte Der Kieferorthopädie* 2019;80(6).
222. Song C, Wang J, Kim B, Lu C, Zhang Z, Liu H, Et Al. Insights Into The Role Of Circadian Rhythms In Bone Metabolism: A Promising Intervention Target? *Biomed Research International* 2018;2018.
223. Rijo-Ferreira F, Takahashi JS. Genomics Of Circadian Rhythms In Health And Disease. *Genome Medicine* 2019;11:1-16.
224. Kondratov RV, Kondratova AA, Gorbacheva VY, Vykhovanets OV, Antoch MP. Early Aging And Age-Related Pathologies In Mice Deficient In BMAL1, The Core Component Of The Circadian Clock. *Genes & Development* 2006;20(14):1868.

225. Froy O, Garaulet M. The Circadian Clock In White And Brown Adipose Tissue: Mechanistic, Endocrine, And Clinical Aspects. *Endocrine Reviews* 2018;39(3):261-273.



EK-A: ETİK KURUL KARARI



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
YEREL ETİK KURUL KARARLARI



ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	KARAR NO	ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ
30.10.2019	10	5	Dr.Öğr.Üyesi Utku Nezih YILMAZ Ağız, Diş Ve Çene Cerrahisi A.D

KARAR

Yürütücülüğünü Dr.Öğr.Üyesi Utku Nezih YILMAZ 'ın yaptığı 'lokal anestezi altında gömülü 3. molar diş ekstraksiyonu yapılan hastalarda post operatif hasta konforu üzerine sirkadiyen ritim etkilerinin araştırılması' başlıklı, 2019-45 protokol no.lu çalışma Etik Kurulumuz tarafından görüşülmüş olup, etik kurallara **UYGUN OLDUĞUNA**, **Ov Çokluğu -Ov Birliği** ile karar verilmiştir.

Görevi	Adı Soyadı	Birimi	Evet	Hayır	İmza
Başkan	Prof.Dr. Köksal BEYDEMİR	Diş.Hek.Fak. Protetik Diş Tedavisi A.D	✓		
Başkan Yrd.	Prof. Dr. Belgin GÜLSÜN	Ağız, Diş Ve Çene Cerrahisi A.D			
Raportör	Prof.Dr. Emin Caner TÜMEN	Diş.Hek. Fak. Çocuk Diş Kliniği A.D	✓		
Üye	Prof. Dr. Ahmet DAĞ	Diş. Hek.Fak. Periodontoloji A.D	✓		
Üye	Prof. Dr. Seher GÜNDÜZ ARSLAN	Diş.Hek.Fak. Ortodonti A.D	✓		
Üye	Prof.Dr. Nezahat AKPOLAT	Tıp Fak. Mikrobiyoloji A.D			
Üye	Prof.Dr. M.Zülfü AKDAĞ	Tıp Fak. Biyofizik A.D			
Üye	Prof.Dr. Ayfer ŞANLI AKTAŞ	D.Ü. Tıp Fak. Histoloji-Embriyoloji A.D			
Üye	Prof.Dr. Sadullah KAYA	Diş.Hek. Fak. Endodonti A.D	✓		
Üye	Dr. Öğretim Üyesi Ersin UYSAL	D.Ü. Teknik Bilimler Meslek Yük. Okulu	✓		
Üye	Av. Evin DAŞ	D.Ü Hukuk Müşavirliği	✓		

9- ORJİNALLİK RAPORU

Tez

ORJİNALLİK RAPORU

% **18**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **18**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **0**

YAYINLAR

% **2**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikerisim.dicle.edu.tr

İnternet Kaynağı

% **13**

2

acikerisim.dicle.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

% **2**

3

www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

% **1**

4

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

% **1**

5

hdl.handle.net

İnternet Kaynağı

% **1**