TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ORAL CERRAHİ İŞLEMLERİNDE UYGULANAN LOKAL HEMOSTATİK AJANLARIN TÜKÜRÜK VE DOKU PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

ONUR GÖNÜL

DOKTORA TEZİ

AĞIZ DİŞ ÇENE HASTALIKLARI ve CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Kamil GÖKER

İSTANBUL-2009

TEZ ONAYI

Kurum	: Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi	: Doktora
Anabilim Dalı	: Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi A. D.
Tez Sahibi	: Onur Gönül
Tez Başlığı	: Oral Cerrahi İşlemlerinde Uygulanan Lokal Hemostatik Ajanların Tükürük ve Doku Parametreleri Üzerine Etkilerinin İncelenmesi
Sınav Yeri	: M. Ü. Dişhek. Fak. Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi A. D.
Sınav Tarihi	: 30. 04. 2009

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman	**Kurumu**	**İmza**
Prof. Dr. Kamil Göker	Marmara Üniversitesi	
Sınav Jüri Üyeleri		
Prof. Dr. Selçuk Basa	Marmara Üniversitesi	
Prof. Dr. Ayşen Yarat	Marmara Üniversitesi	
Prof. Dr. Cengizhan Keskin	İstanbul Üniversitesi	
Prof. Dr. Çetin Kasapoğlu	İstanbul Üniversitesi	

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü yönetim Kurulu'nun 14./05./2009 tarih ve 7. sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof.Dr. Nimet GENÇOĞLU

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

I. BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

30.04.2009

Onur Gönül

II. TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince engin bilgi ve birikimlerinden keyifle faydalandığım, ilk günden itibaren beni kanatlarının altına alarak sevgi ve sabırla gözeten, koruyan, danışman hocam Prof. Dr. Kamil Göker başta olmak üzere Anabilimdalı'mızdaki bütün hocalarıma,

Tez çalışmam süresince ilgisini ve sabrını üzerimden eksik etmeyen, tezimin laboratuar aşamasını titizlikle takip eden ve yol gösteren, Prof. Dr. Ayşen Yarat başta olmak üzere Marmara Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi Temel Bilimler Anabilim Dalı Hocaları ve Araştırma Görevlileri'ne,

Tez calışmamın klinik safhası'ndaki samimi gayret ve yardımlarından dolayı Dt. Sertaç Aktop ve Dt. Gökhan Göçmen'e,

Beraber geçirdiğimiz onca yıl boyunca aralarında olmaktan gurur ve mutluluk duyduğum Ağız Diş Çene Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli çalışma arkadaşlarıma , ve tüm personele,

Yaşamımın her anında destek ve sevgilerini eksik etmeyen, bu noktaya gelmemde en büyük etkiye sahip sevgili aileme ve

Beni tanıdığı ilk günden bu yana , hayatımın her anına adını şefkat ve sevgiyle kazıyan eşime sonsuz teşekkürlerimle….

III. İÇİNDEKİLER

I. Beyan……...……..i

II. Teşekkür……ii

III. İçindekiler…….iii

IV. Kısaltmalar Listesi……v

V. Şekil, Resim ve Tablolar Listesi……...……v

I. Tabloların Listesi…….....v

II. Grafiklerin Listesi.....vi

III. Resimlerin Listesi…….……...…...…..vii

1. Özet…..……1

2. Summary…….2

3. Giriş ve Amaç…… …….3

4. Genel Bilgiler……..5

4.1. Yara Tanımı……..5

4.2. Yara Çeşitleri……5

4.3. Yara İyileşmesi…….7

4.3.1. Yumuşak Dokuda Yara İyileşmesi……7

4.3.2. Sert dokuda Yara İyileşmesi……...……10

4.3.3. Diş Çekim Yarasının İyileşmesi……..13

4.4. İyileşmeyi Etkileyen Faktörler……14

4.4.1. Genel Faktörler.....14

4.4.2. Lokal Faktörler.....16

4.5. Kan Dokusu.....17

4.5.1. Kanın Bileşimi…….....19

4.5.2. Hemostaz……..22

4.6. Tükürük……...27

4.6.1. Tükürük Akış Hızını Etkileyen Faktörler..... ……...29

4.6.2. Tükürük Akış Hızını Etkileyen Patolojik Nedenler…..…....30

4.6.3. Tükürüğün İçeriği…….……31

4.6.4. Tükürüğün Fonksiyonları…….33
4.7. Biyomateryaller.....34
4.7.1. Biyomateryallerin Taşıması Gereken Özellikler.....35
4.7.2. Biyomateryallerin Sınıflandırılması…….35
4.7.3. Hemostatik Ajanlar……..……..…36
4.7.3.1Hemosttaik AjanlarınSınıflandırılması.....…. ...37
4.8. Deney Parametreleri Hakkında Genel Bilgi.....39
4.8.1. Doku Faktörü……..39
4.8.2 Lipid Peroksidasyon…….40
4.8.3.Glutatyon…….……42
5. Gereç ve Yöntem……44
5.1. Hasta Seçimi……44
5.2. Çalışma Grupları……..45
5.3. Çalışma Planı……...45
5.4. Kullanılan Kimyasal Maddeler……46
5.5. Kullanılan Araç ve Gereçler……....46
5.6. Biyokimyasal Değerlendirme……..47
5.6.1. Tükürük ve Dişeti Örneklerinin Hazırlanması…….47
5.6.1.2.Doku ve Tükürük Süpernatantında Protein Tayini…...…48
5.6.1.3. Doku Homojenatında ve Tükürükte TrATayini.....50
5.6.1.4. Tükürük ve Doku Süpernatantında GSH Tayini.....51
5.6.1.5. Tükürük veya Doku Süpernatantında LPO Tayini.....52
5.6.1.6. Kollajen Tayini…….....…53
5.7. Histolojik Değerlendirme……...…..…….…….54
5.5.1. Histolojik Preperatların Hazırlanması……..54
5.8. İstatistiksel Değerlendirme……..56

6. Bulgular…….57
6.1. Biyokimyasal Değerlendirme……..57
6.1.1.TükürükVerilerineİlişkinDeğerlendirmeler……...…….57
6.1.2. Diseti Verilerine İlişkin Değerlendirmeler…….73
6.2. Histolojik Değerlendirme.....81

6.2.1. Dişeti Örneklerinin Histolojik Olarak Değerlendirilmesi....81
6.2.2. Tükürük Örneklerinin Histolojik Olarak Değerlendirilmesi97

7. Tartışma ve Sonuç……...……..….114
8. Kaynaklar……...……126
9. Özgeçmiş…….....136

IV. KISALTMALAR

GSH: İndirgenmiş Glutatyon
LPO: Lipid Peroksidsayon
mm: Milimetre
mg: Miligram
mL: mililitre
ss: Standart sapma
TAH: Tükürük Akış Hızı
TK: Tamponlama Kapasitesi
TrA: Tromboplastik Aktivite

V. ŞEKİL, RESİM ve TABLOLAR LİSTESİ

I.Tabloların Listesi:

Tablo 1: Tükürük Akış Hızına İlişkin Değerlendirmeler
Tablo 2: pH Düzeyine İlişkin Değerlendirmeler
Tablo 3: Tamponlama Kapasitesine İlişkin Değerlendirmeler
Tablo 4: Tromboplastik Aktivite' ye İlişkin Değerlendirmeler
Tablo 5: Total Protein Düzeyine İlişkin Değerlendirmeler
Tablo 6: GSH Düzeyine İlişkin Değerlendirmeler
Tablo 7: LPO Düzeyine İlişkin Değerlendirmeler
Tablo 8: Total Protein Düzeyine İlişkin Değerlendirmeler

Tablo 9: GSH (ug/mgpr) Düzeyine İlişkin Değerlendirmeler
Tablo 10: LPO (nmol MDA/mg-Pr) Düzeyine İlişkin Değerlendirmeler
Tablo 11: TrA (san/ug Pr)'ye İlişkin Değerlendirmeler
Tablo 12: Kollajen Oranlarına İlişkin Değerlendirmeler
Tablo 13: Kollajen Parametresine İlişkin Değerlendirmeler
Tablo 14: Grupiçi Kollajen Değişimlerine İlişkin Değerlendirmeler
Tablo 15: Lökosit İnfiltrasyonu Parametrelerine İlişkin Değerlendirmeler
Tablo 16: Grupiçi Lökosit İnfiltrasyonu Değişimlerine İlişkin Değerlendirmeler
Tablo 17: Vazokonjesyon Parametrelerine İlişkin Değerlendirmeler
Tablo 18: Grupiçi Vazokonjesyon Değişimlerine İlişkin Değerlendirmeler
Tablo 19: Kollajen Lif Yapısı Parametrelerine İlişkin Değerlendirmeler
Tablo 20: Grupiçi Kollajen Lif Yapısı Değişimlerine İlişkin Değerlendirmeler
Tablo 21: Epitel Parametresine İlişkin Değerlendirmeler
Tablo 22: Grupiçi Epitel Değişimlerine İlişkin Değerlendirmeler
Tablo 23: Bakteri Parametresine İlişkin Değerlendirmeler
Tablo 24: Grupiçi Bakteri Değişimlerine İlişkin Değerlendirmeler
Tablo 25: Lökosit Parametresine İlişkin Değerlendirmeler
Tablo 26: Grupiçi Lökosit Değişimlerine İlişkin Değerlendirmeler
Tablo 27: Maya Parametresine İlişkin Değerlendirmeler
Tablo 28: Grupiçi Maya Değişimlerine İlişkin Değerlendirmeler

İİ. Grafiklerin Listesi

Grafik 1: Tükürük Akış Hızına İlişkin Değerlendirmeler
Grafik 2: pH Düzeyine İlişkin Değerlendirmeler
Grafik 3: Tamponlama Kapasitesine İlişkin Değerlendirmeler
Grafik 4: Tromboplastik Aktivite' ye İlişkin Değerlendirmeler
Grafik 5: Total Protein Düzeyine İlişkin Değerlendirmeler
Grafik 6: GSH Düzeyine İlişkin Değerlendirmeler
Grafik 7: LPO Düzeyine İlişkin Değerlendirmeler
Grafik 8 :Total Protein Düzeyine İlişkin Değerlendirmeler

Grafik 9 : GSH Düzeyine İlişkin Değerlendirmeler
Grafik 10: LPO Düzeyine İlişkin Değerlendirmeler
Grafik 11: Tromboplastik Aktivite' ye İlişkin Değerlendirmeler
Grafik 12: Kollajen Oranlarına İlişkin Değerlendirmeler

İİİ.Resimlerin Listesi

Resim 1: I. Grup Operasyon Öncesi
Resim 2 : I. Grup Operasyon Sonrası
Resim 3 : II. Grup Operasyon Öncesi
Resim 4 : II. Grup Operasyon Sonrası
Resim 5 : III. Grup Operasyon Öncesi
Resim 6 : III. Grup Operasyon Sonrası
Resim 7 : IV. Grup Operasyon Öncesi
Resim 8 : IV. Grup Operasyon Sonrası
Resim 9 : I. Grup Operasyon Öncesi
Resim 10: I. Grup Operasyon Sonrası 1. Saat
Resim 11: I. Grup Operasyon Sonrası 3. Gün
Resim 12: I. Grup Operasyon Sonrası 8.Gün
Resim 13: II. Grup Operasyon Öncesi
Resim 14: II. Grup Operasyon Sonrası 1. Saat
Resim 15: II. Grup Operasyon Sonrası 3. Gün
Resim 16: II. Grup Operasyon Sonrası 8. Gün
Resim 17: III. Grup Operasyon Öncesi
Resim 18: III. Grup Operasyon Sonrası 1. Saat
Resim 19: III. Grup Operasyon Sonrası 3. Gün
Resim 20: III. Grup Operasyon Sonrası 8. Gün
Resim 21: IV. Grup Operasyon Öncesi
Resim 22: IV. Grup Operasyon Sonrası 1. Saat
Resim 23: IV. Grup Operasyon Sonrası 3. Gün
Resim 24: IV. Grup Operasyon Sonrası 8. Gün

1. Özet

Çalışmamızın amacı, oral cerrahi işlemlerinde uzun yıllardan beri kanamayı kontrol altına almak, kemik içi kaviteleri doldurarak oluşacak pıhtının organize olmasına matriks teşkil etmek ve sekonder kanama riskini ortadan kaldırmak amacıyla kulanılmakta olan üç farklı lokal hemostatik ajanın kısa dönem yumuşak doku iyileşmesi ve tükürük parametreleri üzerine etkisinin biyokimyasal ve histolojik olarak incelenmesidir. Çalışmamıza katılan toplam 41 hasta, dört ayrı gruba ayrılarak, üç gruptaki hastalara lokal hemostatik ajan olarak gelatin , kollajen, granül halde bulunan kitosan esaslı ajanlar ağızda yarı gömük olarak bulunan üçüncü molar dişlerin çekimini takiben çekim soketlerine uygulanmış, kontrol grubundaki hastaların çekim soketlerine herhangi bir ajan uygulanmamıştır. Hastalardan, çekimi takiben ve çekim sonrası 8. sekizinci günde elde edilen atıl dişeti dokusu parçaları ve çekimden hemen önce, çekim sonrası 1. saatte, çekim sonrası 3. günde ve 8. günde elde edilen tükürük örnekleri biyokimyasal ve histolojik olarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, yapılan biyokimyasal ve histolojik incelemelerde uygulanan ajanların doku ve tükürük parametreleri üzerinde kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar oluşturdukları tespit edilmiştir. Uygulanan üç farklı lokal hemostatik ajan da vücut tarafından iyi tolere edilmiş olup klinik uygulamalardaki yararları göz önünde bulundurulduğunda oral cerrahi işlemlerinde uygulama amaçları doğrultusunda kullanılabilecekleri, bu ajanlar arasında iyileşme sürecine en iyi etkinin kitozan esaslı lokal hemostatik ajan tarafından sağlandığı kanısına varılmıştır. Kullanılan ajanların yara iyileşmesi üzerine pozitif etkilerinin artırılabilmesi için farklı çalışmaların yapılması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Glutatyon, hemostatik, peroksidasyon, tromboplastin, tükürük

2. Summary

Effects of Local Hemostatic Agents Used in Oral Surgery Procedures on Saliva and Gingiva Parameters

The aim of this study was to evaluate and to compare biochemically and histologically the effect of three different local hemostatic agents, used to maintain hemostasis, to help organisation of granulation tissue by filling bony cavities, to prevent secondary bleeding in oral surgery procedures on short term soft tissue healing and saliva parameters. In our study, totally 41 patients are divided in to four groups. Gelatine sponge, collagen fibril and granular formed chitosan are applied to alveol sockets after extraction of partially erupted third molars' extraction sockets as local hemostatic agents in three groups and no agents applied to extraction sockets in control group. Soft tissue particles which would be thrown away were taken from patients just after extraction and 8 days after extraction, saliva samples were taken from patients just before extraction, 1 hour after extraction, 3 days after extraction and 8 days after extraction and evaluated biochemically and histologically. As a result of our study, biochemical an histological analyzes showed that there are significantly important differences at some parameters of local hemostatic agent groups compared with control group. All three different local hemostatic agents especially chitosan based local hemostatic agent, induce healing process positively more than others, were well tolareted by organism and could be freely used to achieve application goals in oral surgery procedures. Further studies need to be held to improve the positive effects of these agents on wound healing.

Key Words: Glutathione, hemostatic, peroxidation, saliva, thromboplastin

3. Giriş ve Amaç

Oral cerrahi işlemlerinde doku bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak damar içinde dolaşan kanın damar dışına çıkmasıyla kanama meydana gelir. Kanamanın kontrol altına alınması vücudun hemostaz mekanizması sayesinde gerçekleşir. Oluşan kanamanın durdurulmasında vasküler sistem, ilgili damarın konstrükte olmasını ve kan akımının yavaşlamasını sağlayarak, trombositer sistem, trombositlerin zarar gören damar endoteline yapışmalarını ve kümeleşerek sabit olmayan bir tıkaç meydana getirerek , koagülasyon sistemi ise oluşan pıhtının fibrin yapıya dönüşmesini sağlayarak etki ederler. Oral cerrahi işlemlerinde, anahatlarıyla değindiğimiz bu mekanizmaya yardımcı olmak ve gereksiz kan kaybını önlemek amacıyla çeşitli yöntem ve ilaçlar uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. İlgili bölgeye pozitif basınç uygulamak, suturasyon ve çeşitli lokal hemostatik ilaçların uygulanması oral cerrahi pratiğindeki rutin uygulamalardır.

En sık kullanılan lokal hemostatik ilaçlar jelatin sünger, kollajen esaslı hemostatik ajanlar, sellülozik yapıda olanlar, traneksamik asit içerenler ve fibrin yapıştırıcılar gibi ajanlardır. Bu maddelerin hemostatik etkinlikleri ve doku üzerine etkilerini değerlendiren ve kıyaslayan çalışmalar mevcuttur.

Cerrahi işlemlerde lokal hemostatik ajanlar uzun yıllardan beri kulanılmaktadır. Oral cerrahi girişimlerinde lokal hemostatikler, kanamayı kontrol altına almak, kemik içi kaviteleri doldurarak oluşacak pıhtının organize olmasına matriks teşkil etmek ve sekonder kanama riskini ortadan kaldırmak amacıyla rutin olarak uygulanmaktadır.

Blinder ve ark. 1999 yılında 150 kişilik bir hasta grubunda yaptıkları çalışmada, oral antikoagülan kullanan hastalarda diş çekimi sonrasında oluşan kanamanın kontrol altına alınmasında antikoagülan tedavinin kesilmesine gerek

olmadığını çekim boşluğunun içine jelatin köpük uygulanması ve suturasyonun yeterli olduğunu bildirmişlerdir. Wayne ve ark. 2001 yılında yaptıkları başka bir çalışmada oral antikoagülan kullanan ve INR değeri terapötik değerler içinde yeralan 26 hastada çekim boşluklarına lokal olarak fibrin adezivi ve okside sellüloz uygulanarak hemostazın sağlandığını bildirmişlerdir. Piot ve ark. 2002 yılında yaptıkları çalışmalarında kanama bozukluğu olan 93 hastadan 103 adet diş çekimi yapmışlar ve sistemik önlemlerle beraber çekim boşluklarına kollajen esaslı hemostatik uygulamışlar ve sadece iki hastada cerrahi müdahale gerektiren sekonder kanama rapor etmişlerdir. Tomizawa 2005 yılında yaptığı araştırmasında üç faklı hemostatik ajanı (jelatin köpük, kollajen fibril, oksidize sellüloz) birbirlerine oranla klinik faydaları ve istenmeyen doku reaksiyonları geliştirmeleri açısından değerlendirmiş ve kollajen esaslı hemostatikleri daha güvenilir olduğunu bildirmiştir. Carter ve ark. 2003 yılında yaptıkları çalışmalarında oral antikoagülan kullanan hastalarda diş çekimi sonrası traneksamik asit gargarası ve fibrin yapıştırıcının lokal hemostatik etkisini incelemişler ve her iki materyalin de yeterli hemostazı sağladığını bildirmişlerdir.

Alpaslan ve ark. 1997 yılında yaptıkları başka bir çalışmada jelatin köpük, oksidize sellüloz ve kollajen esaslı hemostatik ajanları deney hayvanlarının subkutan dokularına implante etmişler ve materyalleri doku iyileşmesi açısından değerlendirip sonuçları kabul edilebilir bulmuşlardır. Mattsson ve ark. 2005 yılında yaptıkları çalışmada üç farklı hemostatik ajanı deneysel kemik kavitelerine uygulamışlar, hemostatik özellikleri ve doku reaksiyonları açısından değerlendirmişlerdir. Biyouyumluluk açısından materyalleri ideal olarak tanımlamasalar da klinik yararları dolayısıyla kabul edilir bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızın da amacı farklı yapıdaki lokal hemostatik ilaçların kanama durdurucu özelliklerinin, tükürük üzerine ve erken dönem yumuşak doku iyileşmesi üzerine etkilerinin araştırılması ve birbirlerine kıyasla değerlendirilmesidir.

4. Genel Bilgiler

4.1. Yara Tanımı:

Cildi ve/veya mukozayı oluşturan yapıların farklı nedenlerle bütünlüğünün bozulması ya da bu yapıların kaybı ile, var olan fizyolojik özelliklerinin geçici veya kalıcı olarak kısmen ya da tamamen kaybolmasına yara adı verilir. Yaranın oluşumunda etkenlerin farklılığı hasar gören dokunun bu etkene olan cevabını da değiştirmektedir. Bu nedenle yara bölgesinin vermiş olduğu farklı cevaplarla ortaya çıkan değişik tabloların tedavilerinde farklılıklar vardır. Yaralanmanın başlangıç anından itibaren başlayan iyileşme süreci günler, aylar ve hatta yıllarca sürebilmektedir (3,66). Her yara türünün tedavisinin kendine özel birtakım özellikleri vardır ve bu özellikler yaranın etiyolojisi, lokalizasyonu, dokunun yıkım miktarı, kontaminasyon miktarı ve yaralanmanın olusundan tedavi başlangıcına kadar geçen süre gibi bir çok faktörün etkisi ile belirlenmektedir (3,38,66). Yaraların sınıflandırılmasında yaralanma tiplerinin çeşitliliği nedeniyle farklı güçlükler ortaya çıkmaktadır. Öncelikle yara oluşumu sırasında cildin alt katlarının dış ortamla temasına göre yara tipleri, açık yaralar ve kapalı yaralar olmak üzere iki temel grupta değerlendirilirler. Bununla birlikte yaraları aşağıdaki gibi sınıflamak uygun olabilir (54).

4.2. Yara Ceşitleri:

A. Yarayı olusturan etkenlere göre yara tipleri

1. Travmatik yaralar
2. Vasküler nedenli yaralar
    i. Arteriyel yetmezlik yaraları
        a. Arteroskleroza bağlı yaralar
        b. Vaskülitisler sonucu oluşan yaralar
        c. Embolizme bağlı yaralar
        d. Damar anomalileri sonucu ortaya çıkan yaralar

ii. Venöz yetmezlik yaraları

iii. Lenfatik yaralar

3. Nörojenik yaralar

4. Basınç yaraları

i. Hava

ii. Kimyasal maddeler

5. Termal yaralar

i.Yanık Yaraları

ii. Donuk Yaraları

6. Hayvan ısırıkları ile oluşan yaralar

7. Hastalıklar sırasında ortaya çıkan yaralar

i. Malign tümörler

ii. Metabolik hastalıklar

iii. Enfeksiyon hastalıkları

iv. Hematolojik hastalıklar

B. Yaranın derinliğine göre yara tipleri

1.Yüzeyel yaralar

2. Derin yaralar

C. Yaranın oluşma zamanına göre yara tipleri

1. Akut yaralar

2. Kronik yaralar

Travmatik yaralar fiziksel ya da kimyasal nedenlerle oluşabilir. Doku yaralanmasında etken olan fiziksel nedenler arasında; insizyon ya da ezikler, aşırı ısı ya da radyasyon, kuruma, arteriyel akımın ya da venöz dönüşün bozulması da sayılabilir. Kimyasal nedenler arasında da protein bütünlüğünü bozan fizyolojik olmayan pH ve vasküler tıkanıklık ya da trombüs sayılabilir (80).

4.3. Yara İyileşmesi:

4.3.1. Yumuşak Dokuda Yara İyileşmesi:

Hasar görmüş epitel dokunun, bütünlüğünü tekrar sağlamak üzere genetik olarak programlanmış rejeneratif kabiliyeti vardır. Bu rejenerasyon; proliferasyon, migrasyon ve kontak inhibisyon gibi olaylar yoluyla meydana gelmektedir. Genel olarak epitelyumun serbest ucu, epitelin diğer ucuyla temasa gelinceye kadar migrasyona devam eder (80).

Henüz açıklayıcı kanıtlar olmamasına rağmen çeşitli kimyasal mediatörlerin bu olayları düzenlediği teorisi vardır. Sadece yüzey epitelinin hasar gördüğü yaralanmalar (abrazyonlar gibi) retepegler ve adeneksal dokular içeren epitelin yara yatağına doğru proliferasyonuyla iyileşir. Çünkü epitel dokuda normal kan akımı bulunmaz, subepitelyal dokunun da aynı zamanda zarar gördüğü yaralanmalarda da epitel dokusu vaskülerize doku yatağına uygun olarak ve yüzeyel kan pıhtısının bir kısmının altında kalarak diğer epitelyal kenara ulaşana kadar prolifere olur. Yara tamamen epitelize olduğunda yara kabuğu incelir ve kaybolur (81). Yara iyileşmesinde yangısal (iltihapsal) safha, fibroblastik safha ve yeniden şekillenme safhası olmak üzere üç temel safha vardır (80).

Yangısal safha, doku yaralanmasının meydana geldiği andan itibaren başlar, üç ile beş günde sonlanır. Kendi içinde vasküler ve hücresel olmak üzere iki safhaya ayrılır. Vasküler olaylar yangı sırasında ortaya çıkar ve bütünlüğü bozulan kan damarlarının vazokonstrüksiyonuyla baslar. Vazokonstrüksiyon yaralanma bölgesine doğru olan kan akımını yavaşlatarak kanın koagülasyonunu arttırır. Dakikalar içinde beyaz kan hücreleriyle birlikte histamin, prostoglandin E1 ve E2, vazodilatasyona neden olur ve endotelyal hücreler arasında küçük boşluklar açar. Böylelikle interstisiyal dokuya lökositlerin migrasyonu ve plazmanın sızması da sağlanmış olur. Plazmadan kaynaklanan fibrin lenfatik obstrüksiyona neden olur ve lenfatik obstrüksiyona yardımcı olan transuda yaralanma alanında toplanır. Bu sıvı birikimine ödem adı verilir. Yangının kardinal semptomları kızarıklık, şişlik, ısı artışı, ağrı ve fonksiyon kaybıdır. Isı artışı ve eritem vazodilatasyondan; şişlik sıvı geçişinden; ağrı ve

fonksiyon kaybı lökositler ve mast hücreleri tarafından salgılanan histamin, kinin, prostoglandinler ve ödemden kaynaklanan basınçtan dolayı meydana gelir (66).

Yangının hücresel safhası doku travması sonucu serum komponentlerinin aktivasyonuyla tetiklenir. C3a ve C5a gibi kompleman ürünleri kemotaktik faktör gibi davranış gösterirler, polimorfonükleer lökositlerin kan damarlarının kenarlarına yapışmasını sağlarlar ve sonra da damar duvarları boyunca göç etmesine neden olurlar. Yabancı materyallerle karşılaştıklarında nötrofiller lizozom içeriklerini ortama bırakırlar. Lizozomal enzimler bakteri ve diğer yabancı materyalleri tahrip edecek şekilde çalışırlar ve nekrotik dokuyu sindirirler. Debrisin ortadan kaldırılmasına makrofajlar da yardımcı olurlar. Makrofajlar, yabancı ve nekrotik materyalleri fagosite ederler. Zamanla lenfositler doku hasarının olduğu bölgeye hareket ederler. Lenfositler B ve T lenfositler olarak iki gruba ayrılırlar. B lenfositler antijenik materyali tanıyabilirler, antikor üreterek immün sistemin yabancı materyali tanımasını sağlarlar ve yabancı hücrelerin lizisi için komplemanlarla ilişki haline geçerler. T lenfositler üç alt gruba ayrılırlar. Yardımcı T lenfositler, B lenfosit proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu stimüle ederler, baskılayıcı T hücreleri, yardımcı T hücrelerinin fonksiyonlarını düzenlerler, sitotoksik T hücreleri de yabancı antijen taşıyan hücreleri lizise uğratırlar. Yangısal safhada yara dayanıklılığında önemli bir kazanç meydana gelmez. Çünkü az miktarda kollajen birikimi söz konusudur. Yarayı yangısal safha boyunca bir bütün halinde tutan az miktarda gerilme dayanıklılığı sağlayan materyal fibrindir(66).

Kanın koagülasyonundan elde edilen fibrin iğcikleri, yara üzerinde fibroblastların zemin maddesi ve tropokollajen üzerinde yayılmaya başlayabilecekleri çapraz çizgili bir kafes şeklini alırlar. Bu, yara tamirinin fibroblastik safhasıdır. Ana madde, kollajen liflerin birarada durmasını sağlayan farklı mukopolisakkaritlerden oluşur. Fibroblastlar mezenşimal hücrelerden farklılaşırlar ve doku yaralanmasından üç ya da dört gün sonra tropokollajen üretimine geçerler. Fibroblastlar aynı zamanda birkaç fonksiyonu olan fibronektin salgılarlar. Fibronektin fibrini stabilize etmeye yardımcı olur, immün sistem tarafından ortadan kaldırılacak olan yabancı materyalin tanınmasında rol oynar, fibroblastlar için kemotaktik

faktör görevi yapar ve makrofajlar tarafından fibrin adacıkların fagosite edilmesinde rehberliğe yardımcı olur (66).

Fibroblastlar kollajen üretmek üzere tropokollajeni ortaya çıkarırlar. Başlangıçta kollajen fazla miktarda üretilir ve gelişigüzel bir biçimde dizilir. Kollajen liflerin zayıf yerleşimi yara dayanıklılığı için gereken miktardaki kollajenin etkisini azaltır, bunun için başlangıçta iyileşen yaranın dayanıklılığının sağlanabilmesi için kollajenin bol miktarda olması gereklidir. Kollajenin zayıf organizasyonuna karşın, fibroblastik safhada yara dayanıklılığı hızlı bir şekilde artar, bu süreç normalde iki ile üç hafta kadardır. Klinik olarak fibroblastik safhanın sonunda yara, kollajenin fazla miktarda olmasından, eritemden, yüksek derecede vaskülarizasyondan dolayı serttir ve hasarlı dokunun gerilme direnci %70 ile %80 kadardır.

Yara tamirinin son safhası yeniden şekillenme safhasıdır. Bazı kaynaklarda bu terim yerine yara olgunlaşması terimi de kullanılır. Bu safhada daha önceden dizilmiş olan kollajen lifleri yarada gerilme kuvvetlerine daha iyi direnç gösterecek şekilde yeni kollajen lifleriyle yer değiştirirler. Yaranın sağlamlığı yavaş olarak artar ancak bu fibroblastik safha sırasında görülen artış miktarı kadar değildir. Yara dayanıklılığı yaralanmamış doku dayanıklılığının %80-85'ini geçmez. Yara metabolizması azaldıkça damarlanma azalır, yara eritemi de azalmış olur. Yara iyileşmesi sırasında ligamentler ve normal deride bulunan elastin yer değiştirmez. Bundan dolayı bu dokulardaki yaralanmalarda skarlı alanda esneklik kaybı görülür. Fibroplazinin sonunda başlayan ve yeniden şekillenme safhasının erken dönemlerinde devam eden diğer bir olay da yara kontraksiyonudur. Çoğu vakada yara kontraksiyonu, kontraksiyonun mekanizması tam olarak açıklanamamasına rağmen yara tamirinde yararlı rol oynar. Yara kontraksiyonu sırasında yara kenarları birbirlerine doğru hareket eder (80).

Genel olarak 4 tip yara iyileşmesi vardır: Bunlar primer, gecikmiş primer (tersiyer), sekonder ve parsiyel kalınlıktaki yaraların iyileşmesi olarak ele alınabilir (75). Primer yara iyileşmesinde yara kenarları doku kaybı olmaksızın önceki anatomik pozisyonlarına yerleştirilir ve stabilize edilerek iyileşmeye bırakılır (80). İyileşme minimal ödem, çok ince bir

skar formasyonu varlığında ve enfeksiyon olmadan tamamlanır. İyileşme sonrası yara, yaralanma olmadan önceki gücünün %85-90'ını geri kazanır. Bu tip iyileşme en çok tercih edilendir (80). Gecikmiş primer iyileşme tersiyer iyileşme olarak da bilinir. Bu tip iyileşmede kontamine olan veya olabileceği düşünülen yara, enfeksiyonu engellemek için açık bırakılır. Enfeksiyonu engellemek için normal yara bakımı ve debridmanı yapılır. Yeterli granülasyon dokusu gelişince yara kapatılır. Bu yaralarda da kollajen metabolizması bozulmaz ve yara bölgesi primer iyileşme ile kapanır (75).

Sekonder iyileşmede, yaranın, özellikle doku defekti olan vakalarda, açık bırakılarak, granülasyon dokusunu takiben yara kontraksiyonu ve epitelizasyonu ile iyileşmesi sağlanır. Bu yaralara dikiş konulmaz. Sekonder iyileşme yavaş isleyen bir süreçtir ve epitelizasyonun gelişmesi 4-8 hafta alabilir (75). Parsiyel kalınlıktaki yaraların iyileşmesinde epitel ve yüzeyel dermisi içeren parsiyel kalınlıktaki yaralar esasen epitelizasyonla iyileşirler. Yağ bezleri, saç folikülleri ve deri ekleri çevresindeki epitelin ilerlemesi ile yara kapanır. Bunlarda kollajen birikimi minimaldir ve kontraksiyon yoktur (75).

4.3.2. Sert Dokuda Yara İyileşmesi:

Organizmada herhangi bir nedenle hasar gören dokular birbirlerinden farklı oranlarda kendilerini yenileyebilmektedirler. Kemik dokusu bu onarım olgusunu en iyi şekilde yapan dokulardan biridir. Kemik defektlerinin ve kemik kırıklarının iyileşmeleri yaralanmayı takip eden dönemde oluşan bir dizi karmaşık fizyolojik süreçle gerçekleşir. Bu karmaşık sürecin en önemli özelliklerinden biri, yumuşak doku iyileşmelerinde görülen skar dokusunun meydana gelmemesidir. iyileşme sürecindeki evreler birbirlerinden zamanlama olarak kesin sınırla ayrılamaz. Kemik dokusunda oluşan hasarlar genel olarak iki şekilde iyileşir: Primer iyileşme olarak tanımlanan ilk tipte, kırık parçalar birbirine temas eder. İntramembranöz kemik oluşumu ile kortikal tabakaların doğrudan yeniden şekillenmesi gerçekleşir. Bu şekilde gerçeklesen iyileşme kırık bölgesinde kesin hareketsizlik gerektirdiğinden ikinci tipe göre

daha az rastlanır. Klinik uygulamalarda kırık bölgesinin kompresyon tabakaları, miniplaklar stabilizasyon vidaları gibi çeşitli mekanizmalarla tespitinin sağlandığı durumlarda primer kırık iyileşmesi elde edilir. Sekonder iyileşme adı verilen tipte ise endokondral kemik oluşumu görülür. Bu tip iyileşme değişik özelliklere sahip hücre topluluklarının çoğalarak, farklılaşarak ve bir matriks oluşturarak birlikte işlev görmelerini gerektirir. Sert dokuda meydana gelen yara iyileşmesi de yumuşak dokudaki iyileşmeye benzer olarak iltihapsal, onarım ve yeniden şekillenme olarak tanımlanan üç evrede gerçekleşir (21,46,51,92).

Kemik dokuda oluşan kırığı kemik matriksinde hasara, hücrelerde ölüme, periostal ve endostal yırtıklara ve kırık kemik uçlarında yer değişimine neden olur. Tüm doku travmalarında, dolayısıyla kırıklarda, ilk verilen yanıt "enflamasyon" yani "iltihap"dır. Travmanın şiddetine bağlı olarak, kırık uçları komşuluğundaki periost ve çevre yumuşak dokular yırtılarak, damarlar yaralanır. Kırık uçlarını karşılıklı çaprazlayan kan ve lenf damarlarının yaralanmasıyla bu uçlar arasındaki kemik iliğinde ve etrafında kan ve lenf sıvısı toplanır. Bu sıvı birikerek periostu kaldırır.

Kanamanın durmasını ve pıhtılaşmayı sağlamak için trombosit ve trombotik faktörlerin toplanmasıyla moleküler aracılar yaralanma bölgesine salınır. Kanın pıhtılaşması ile kırık uçları arasında, periost altında ve periost yırtılmışsa bunun etrafında hematom oluşur. Hematom sağlam yumuşak dokular tarafından sarılır. Kırık hematomunun sekonder kırık iyileşmesinde önemli bir rolü vardır. Hematomun basıncı kırık uçlarının bir arada tutulmasına yardım eder. Açık kırıklarda kırık hematomunun dışarıya boşalması ile kırık iyileşmesi gecikir veya hiç olmaz. Deneysel olarak hematom organize olduktan sonra çıkarıldığında osteojenik uyarının büyük bir kısmının yok olduğu öne sürülmüştür. Olasılıkla, kırık hematomu onarım hücrelerinin gücünü kolaylaştıracak fibrin esaslı bir yapı iskeleti sağlamaktadır. Ayrıca kırık hematomu ortamındaki trombositler ve hücrelerden büyüme faktörü ve diğer proteinler salınır. Bunlar, kırık onarımında yeri olan hücre göçünde, periostal hücre çoğalmasında ve onarım dokusu matriksinin sentezinde aracıdırlar. Kırık meydana geldikten sonra geçici bir arteriyol daralmayı, arteriyol, kılcal damar ve venüllerin genişlemesi izler. Bunun nedeniyse dokudaki mast hücrelerinin kırık bölgesine histamin salgılamasıdır. Ayrıca kılcal damar zar geçirgenliği

artar. Vazodilatasyon ve plazma eksudasyonuna bağlı olarak, kırık bölgesinde ilk 24 saat içinde ödem oluşur. Polimorf çekirdekli lökositler, monosit ve lenfositleri içeren akut iltihap hücreleri, ödemli bölgeye doğru göç eder. Komşu Haversiyen sistemler arasında fazla anastomoz olmadığından, kırık hattının her iki tarafında belirli bir mesafeye kadar olan bölgede dolaşım durur. Sonuçta kırık uçlarında, kemik dokuda nekroz alanları oluşur. Kırık ve çevre dokudan prostoglandinlerin salınımı yanısıra nekrotik materyalin varlığı akut iltihabın başlatılmasında önemli rol oynar(12,21,51,104).

Kırık bölgesindeki hematom 48 saat içinde organize olup fibrinden bir yapı oluşturur. Fibrinojen eklenen lizin, fenilalanin, gamaglobin ve albuminle fibrine dönüşür. Polimorf çekirdekli lökositler ve makrofajların diyapedezi ile fibrin matriks oluşur. Makrofaj, histiosit ve fibroblastların yaptığı kollajen de fibrin matriksi oluşumunda etkilidir. Fibrin ağından da kemik yapımı için hücre çoğalması başlar.Bu dönemde fibrin matriksi içindeki öncü hücreler, lokal biyolojik etkilerle değişik dokuları oluşturmak için farklılaşmaya hazırdır. Kırık bölgesi pH'sı asitken, daha sonra yavaş yavaş nötrale döner ve ılımlı bir alkali seviyede kalır. Büyük kırıklarda makrofaj monositler, bütün vücudu etkileyen bir sitokin olan IL-1 salgılar. IL-1 yaralanma bölgesinde lenfositlerin göçünü, kemik geri emilimini (rezorbsiyon) sağlar ve ayrıca kaslardan PG-E2 oluşumunu arttırır (12,21,51,104).

Organize olan hematom dokusunun çevresinde kılcal damarların genişlemesi ile hiperemik ve hızlı bölünen hücreleri içeren granülasyon dokusu oluşur ve hematomun yerini alır. Bu evrede rol alan hücreler mezenkimal kaynaklı, çok yönlü gelişebilme özelliği (pluripotent) olan hücrelerdir. Büyük bir kısmı granülasyon bölgesinden, periostun yeni kemik oluşturma yeteneğine sahip olan tabakasından ve endosttan salgılanır. Kırık bölgesindeki mezenkimal hüce çoğalması ilk 16 saatte saptanmıştır. Bu çoğalma, kırık sonrası 32 saatte en üst düzeye çıkar. Onarım evresi, kırık oluşumundan sonraki saatlerde başlasa da yapısal olarak tipik hale gelmesi 7-12 gün sürer. Periost ve endostun osteojenik hücreleri ve fibrin matriksin içindeki fibroblastların granülasyon dokusu oluşumunda önemli rolleri vardır. Fibroblastlar kollajen sentezlerken, kondroblastlar kollajen ve glikoaminoglikanları, osteoblastlar ise osteoid maddeyi salgılarlar(21,51,73,92).

Kallus adı verilen bu karmaşık yapı; fibröz dokudan, kıkırdaktan ve olgunlaşmamış kemik dokusundan oluşur. Yara bölgesini bir kılıf gibi çevreleyen bu oluşumun, bölgenin hareket etmemesini sağlayarak iyileşmeye yardımcı olduğu düşünülmektedir. Başlangıçta, içeriği nedeniyle yumuşak kallus adını alan bu yapının içindeki damarlanma artarak osteoblastik aktiviteyi destekler. Osteoid maddenin mineralizasyonu dayanıklılık açısından gereklidir. Osteoblastlar, tropokollajen salgılayarak kollajen liflerinin dizilimini düzenlerler. Bunların üzerine kalsiyum iyonlarını çökmeye başlamasıyla sert kallus oluşur. Kallusun etkisiz kısımlarının rezorbsiyonu ve trabeküler kemiğin stres çizgileri boyunca uzanması ile yeniden şekillenme evresi baslar. Yaralanmadan sonra kallus oluşması ve mineralizasyonu 4-16 hafta arasında zaman gerektirir. Onarım evresi esnasında bölgedeki damarlanma ve buna bağlı oksijen tutulumu önem taşır. İyileşmenin ilk döneminde periost damarları, geç dönemde ise besleyici damarlar kanlanmayı sağlar. Her iki dönemin de damarsal yapılarının temelini kılcal damarlanma oluşturur. Buna karşılık, yeni kılcal damar oluşumu, yeni kemik oluşturma işlemi kadar hızlı değildir. Bu nedenle damarlanmanın daha iyi olduğu yara kenarlarında osteoblastlar oluşurken yara bölgesinin ortalarına doğru kondroblastlar ve kondrositler oluşurlar (21,53,73,92).

Yeniden şekillenme evresi, kemik iyileşmesinin en uzun süren evresidir. Onarım evresi sırasında oluşan, mekanik olarak kuvvetli ancak mikroskobik olarak düzensiz kallusun, normal kemiğin lameller içeriğiyle değişmesi bu evrede gerçekleşir. Kalsifiye kıkırdak doku, osteoklastların rezorbsiyonu sonucu trabeküler kemik dokusuna dönüşür. Daha sonra lameller kemik oluşur ve kas kuvvetleri ile mekanik etkenlere paralel olarak dizilen osteonlar içerir. Kemik iliğinin bulunduğu bölgedeki kallus dokusu osteoklastlar tarafından rezorbe edilir ve kemik dokusu olağan görünümünü kazanır. Yeniden şekillenme evresi, onarım evresinin ortasında başlayıp, normalde 4-16 hafta sürerken, yıllar boyunca da devam edebilir (21,51,73).

4.3.3. Diş Çekim Yarasının İyileşmesi:

Diş çekim yarasının iyileşmesi kırık iyileşmesine benzer aşamalar gösterir. Bu aşamalar kısaca çekim boşluğunun hematom ile dolması, pıhtının organizasyonu , yara

yüzeyinin epitelizasyonu , çekim boşluğunun içinde bulunan bağ dokusunda örgü (woven) kemiğinin oluşumu , örgü kemiğinin trabeküler kemik ile yer değiştirmesi ve alveolün yeniden şekillenmesidir. Diş çekiminden hemen sonra kanama meydana gelir. Bu aynı zamanda debrisin yara bölgesinden uzaklaşmasını sağlar. Doku hasarı orta derecede enflamatuar yanıtı beraberinde getirir. Alveol soketinin etrafındaki kan damarları önce konstrükte sonra dilate olur. 1. günde periferden pıhtıya doğru lökosit göçü olur. 3. günden itibaren pıhtı granülasyon dokusu ile yer değiştirene dek çevre bağ dokusundan fibroblast ve kapillerler gelişmeye başlar. Proccessus alveolarislerde, osteoklastik aktivite sonucu rezorbsiyon meydana gelir. 5. günde yara kenarlarından epitel proliferasyonu baslar ve 7 . günde fibroblastların organizasyonu yanında çekim esnasında zarar gören küçük alveol parçacıkları ya rezorbe olur ya da sökestr olarak atılır. 14. günde pıhtının yerini granülasyon dokusu almaktadır. Kalsifiye olmamış kemik dokusu iyileşen alveolün çevresinde oluşur. Alveolün orijinal sekli 14. günde oluşmaya baslar. 21. günde alveol soketi depozisyon sonucu tam kalsifiye olmayan kemikle dolar. Yaklaşık bir ayda çekim kavitesini dolduran örgü(woven) kemik, sırasıyla önce rezorbe olur, daha sonra normal seklini alana dek trabeküler kemik ile dolar (2,14,15,33,76).

4.4. İyileşmeyi Etkileyen Faktörler

Pratikte; yara iyileşmesinin etkileyen faktörler lokal ve sistemik olmak üzere iki gruba ayrılır.

4.4.1. Genel Faktörler

Yaş

Yara iyileşmesi gençlerde hızlıdır fakat iskemi veya metabolizmayı zayıf düşürücü bazı rahatsızlıklar olmadığı sürece ilerleyen yaşlarda normal hızla seyreder (56,102).

Beslenme

a- Protein Yetersizliği: Açlık veya protein yokluğunda granülasyon dokusu ve kollajen oluşumunda meydana gelen bozulma yara iyileşmesinde aşırı gecikmeye neden olur (56).

b- C Vitamini: C vitamini eksikliğinde (örneğin: skorbüt hastalığı) yara iyileşmesi önemli ölçüde yavaştır ve hatta iyileşen yaralar ve kırıklar tekrar oluşabilir. Askorbik asit, kollajen sentezinde prolinin oksidasyonu ile hidroksiproline dönüşmesi için gereklidir, bununla birlikte eksikliğinde kollajen sentezi durur. Kılcal damarlar aşırı derecede kırılgandır ve kanamalar meydana gelir (56,102).

c- Çinko: Kollajen sentezinde gerekli bir kofaktördür. Çinko seviyesinde oluşacak azalma kollajen sentezinde azalmaya neden olur (56,102).

Hormonlar

a- Glukokortikoidler: Yüksek dozdaki glukokortikoid varlığında az miktarda granülasyon dokusu oluşur, fibroblastlar küçük kalır ve az miktarda kollajen oluşur. (54,102)

b- Deoksikortikosteron Asetat (DOCA) ve Testesteron gibi anabolik steroidlerin yara iyileşmesinin hızını artırdıkları iddia edilmektedir (56,102).

Isı

Yaraların düşük ısıda daha yavaş iyileştiği bilinmektedir ve soğukkanlı hayvanlar (timsah) üzerinde yapılan deneylerde, yara iyileşme hızının hayvanların içinde yaşadıkları ortamla doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (102).

4.4.2. Lokal Faktörler

Kanlanmanın Zayıf Olması: Zayıf kan akımının olduğu yaralar yavaş iyileşir; bu durumda, örnek olarak pretibial bölgedeki bir yaralanma kanlanmanın göreceli olarak daha iyi olduğu bir bölgeye oranla daha yavaş iyileşir. Baskıya bağlı sekonder iskemi, yatmaktan kaynaklanan yaraların geç iyileşmesinde ve oluşumunda önemli bir faktördür. Kronik iltihaplı herhangi bir durum endoarteritis obliterans (arter iç duvarındaki tıkanma) ve dolayısıyla zayıf kanlanma ile karşı karşıyadır. Buna en iyi örnek daha önceden X ışınına maruz kalınan durumlardır (56,79,102).

Alt Dokulara Yapışma: Yara kenarlarının kemik gibi sert alt dokulara yapışması yara kontraksiyonunu engeller.

Yaranın Yönü ve Yeri: Crease çizgilerine (katlanma nedeniyle oluşan kıvrım) paralel veya içinde olan yaralar en iyi iyileşen yaralardır. Aynı şekilde, konkav alanlardaki yaralar konveks alanlardakilere oranla daha iyi iyileşir. Bu özellikle yüzde yapılacak ensizyonları planlarken önemlidir (56,102).

Hareket: Hareket yara iyileşmesini iki yolla geciktirir; yarayı sürekli travmatize ederek ve akut enflamasyona neden olarak ya da sürekli egzersiz sistemik olarak metabolizmayı yorgun düşürerek etki edebilir. Hareket halinde tutulan hayvanlarda epidermisin az sayıda mitoza uğradığı gösterilmiştir (56,102).

Kurumanın Etkileri: Açık bırakılan yaralar, kurumaya ve iyileşmeyi geciktiren sert bir kabukla kaplanmaya eğilimlidir. Nemli bir örtünün bulunması tekrar epitelize olmasına yardım eder. Bu nedenle ikinci derece yanıklarda kabarcıkların temizlenmesi açığa çıkan dermisin kurumasına neden olur. Dermisin kuruması, yara iyileşmesinin gecikmesine sebep olan doku yıkımı ile sonuçlanır (56,79,102).

Neoplazi: İyonize radyasyona maruz kalınması. Daha önce X ışını alınmış olması bölgenin damarlanmasını etkileyebilir fakat bundan ayrı olarak X ışınları yaralanma ile aynı dönemde verilirse yara kontraksiyonunu engeller (102).

Ultraviyole Işık: Yaraya ultraviyole ışık uygulanması klinik olarak iyileşme hızını artırmaktadır (56,102).

Steroidler ve Vitamin A: Bunlar, klinik olarak yara iyileşmesini geciktirmede ve hızlandırmada katkıda bulunurlar. Yara iyileşmesinin ilk günlerinde verilen antienflamatuar steroidler tamirin enflamatuar fazını geciktirirler ve bu yüzden de diğer aşamalar olan fibroplazi ve epitelizasyon aşamaları da gecikir. Vitamin A ise steroidlerin ters etkilerini telafi edecek biçimde enflamatuar cevabı teşvik eder. Lokal veya sistemik olarak verilen vitamin A steroidler tarafından inhibe edilen enflamasyon ve sonradan gelişen fibroplazi ve epitelizasyonu teşvik eder. Steroidlerin alınmadığı zamanlarda bile normal yara iyileşmesi için vitamin A oldukça gereklidir (56,102).

Aşırı Travma: Aşırı ve uzun süreli travma, bölgenin kanla beslenmesini zayıflatır dolayısıyla fibroplazi gecikir. Perfüzyondaki düzenleme yaranın kanlanmasına yardımcı olur (56,102).

Antineoplastik İlaçlar: Yara oluşumu ile aynı döneme denk gelen antineoplastik ilaç kullanımı yara iyileşmesi üzerinde ters etki oluşturur. Genel olarak enflamatuar cevabı baskılar, protein sentezini inhibe eder ve hücre gelişimini engeller (56,102).

Radyasyon: Bölünebilen hücrelerde ölümcül krozomal sorunlar yaratarak yara iyileşmesini engeller. Çoğunlukla fibroblastlar olmak üzere ilk 7-10 gün arasında yarada çoğalan hücrelerdeki en büyük etkidir. Bu dönemi takiben, radyasyonun yaradaki etkisi çok daha azdır, çünkü gerekli olan hücre bölünmelerinin bir çoğu tamamlanmış olmaktadır (56,102).

4.5. Kan Dokusu:

Kan,atardamar, toplardamar ve kılcal damarlardan oluşan damar ağının içinde dolaşan; akıcı, plazma ve hücrelerden (alyuvar, akyuvar ve kan pulcukları) meydana gelmiş kırmızı

renkli hayati sıvıdır. Kan ile ilgili tıbbi terimler genellikle *hemo* ve *hemoto* sözcükleri ile başlar. Kolloit bir madde olup homojen görünse bile, heterojen bir karışımdır(35).

Organizmadaki kan, vücut ağırlığının %7-8'ini oluşturur. Kanınsa yarısı, sıvı olan bölümden yani plazmadan gelir. Diğer yarısı ise kanın içinde çeşitli görevler üstlenmiş olan hücreler veya moleküllerden oluşur. Eğer kanın pıhtılaşmasına izin verilirse, tüpün üstünde kalan sıvıya serum denir. Serumda fibrinojen ve pıhtılaşma ile ilgili diğer proteinler, pıhtılaşmada kullanıldığı için yoktur. Diğer bir deyişle plazma, fibrinojen ve serumdan oluşur(35).

Kanın en önemli görevi kalpten dokulara metabolik hadiseler için gerekli oksijeni taşımaktır. Bazı ufak ve basit yapılı canlılarda kanın yapısı deniz suyuna çok benzer. Bu canlıların vücut parçalarının gerek duyduğu oksijen bu sıvıda çözünmüş olarak taşınır. Daha karmaşık yapılı canlılarda dokuların oksijen ihtiyacı çok fazla olup, çözünmüş halde taşınan oksijen yeterli olamaz. Bunlarda "solunum pigmentleri" denilen renkli maddeler oksijeni bağlayarak dokulara taşırlar. Bu pigmentlerin kanda yaygın halde bulunmaları kanı kıvamlı ve akışkanlığı az bir hale getireceğinden insan ve diğer memelilerde pigment taşıyıcı özel hücreler vardır(35).

İnsanlarda kan, birçok canlı hücrenin bulunduğu karmaşık bir ortamdır. Her vücut kilosunda 70 mililitre kan bulunduğu kabul edilir. Bu hesaba göre 70 kg'lık normal yapılı bir erişkinde yaklaşık 5000 ml (5 litre) kan bulunur (35).

Kan, kalbin pompa vazifesi yaptığı bir kapalı sistemde dolaşır. Bu sistem kalp ile dokular arasında ve kalp ile akciğer arasında olmak üzere iki bölümdür. Bunlardan birincisine "büyük dolaşım sistemi", ikincisine de "küçük dolaşım sistemi" denilir. Toplardamarlardan gelen kan kalbin sağ kulakçığına dökülür. Buradan sağ karıncığa geçen kan, kalbin kasılmasıyla akciğere yollanır. Akciğerde temizlenen kan, kalbin sol kulakçığına gelir,

buradan da karıncığa geçtikten sonra vücuda pompalanır. Kan kılcal damarlardan geçerken oksijenini bırakır ve karbondioksit alır (35).

Dokuların oksijen ihtiyacını karşılamak ve artıkları almaktan başka kanın birçok önemli görevi daha vardır. Besin maddelerini taşır. Vitaminler, enzimler ve hormonların gitmeleri gereken yerlere ulaşmalarını sağlar. Kan aynı zamanda, enfeksiyonlara karşı vücudun savunmasında önemli bir role sahiptir. Bir iltihabi olaya karşı savaşırken, bir takım kan hücreleri direkt olarak mikrobu tahribe çalışır, diğer bazıları antikor yaparak mikrobu etkisizleştirir (35).

Kanın bir diğer önemli vazifesi de, iç dengeyi sağlamaktır. "Hemostazis" adı verilen bu dengedeki en ufak değişiklik vücut için tehlikeli durumlar ortaya çıkarır. Vücut sıcaklığını ayarlamada önemli rol oynayan kan, metabolizması hızlı organlardan aldığı ısıyı, yüzeydeki damarlardan geçerken verir. Ayrıca kan ihtiva ettiği maddelerle vücudun sıvı-elektrolit dengesini de sağlar (35).

4.5.1. İnsan Kanının Bileşimi

Bir sıvı topluluğu gibi göründüğü halde, kan aynı zamanda bir vücut dokusudur. Bu vücut dokusunun ara maddesini diğer dokulardan farklı olarak bir sıvı meydana getirir. Plazma kanın % 55'ini teşkil eder. Kalan kısmı ise alyuvarlar, akyuvarlar ve pıhtılaşmada rol oynayan trombositlerden meydana gelmiştir(35).

Kan hücreleri kolaylıkla plazmadan ayrılabilir, santrifüj denilen cihazlarla yüksek süratle döndürme sağlanarak, kan hücreleri dibe çöktürülüp, plazmadan ayrılır. Kanın vizkozitesi sudan 5 - 8 defa daha fazladır(35).

Her gün kanın belli kısmı yenilenir. Yaklaşık % 1 kadar kırmızı kan hücresi ölürken, yerlerine aynı miktar genç hücre kemik iliğinden kana verilir. Plazma miktarı da en ufak bir değişiklikte hemen dengelenir. Bir kan kaybı durumunda vücut denge mekanizmaları ile

hemen hacmi sabit tutmaya çalışır. Önce dokulardan kana sıvı geçişi olur. Daha sonra hızla genç alyuvarlar kana verilmeye başlanır. Büyük miktarlarda kanın kaybedildiği durumlarda şok ortaya çıkar. Kaybolan kan yerine konmazsa şok durumu atlatılamaz (35).

Plazma: Kan plazması, % 91 su, % 8 organik maddeler ve % 1 inorganik maddelerden oluşmuştur. Organik bileşenlerin tamamına yakını, proteindir ve plazma proteinlerin suda çözünmesiyle meydana gelir. Plazmanın üç temel proteini albumin, globulin ve fibrinojendir. 100 mililitre plazmada 4,5 gr albumin, 2,5 gr globulin ve 0,3 gr fibrinojen bulunur (35).

Albumin: Proteinlerin en küçük moleküllü olanlarından biridir. Kanın osmotik basıncının dörtte üçünü albumin sağlar. Osmotik basınç sayesinde kan-plazma oranı korunur. Albumin karaciğerde yapılır. Karaciğer bozukluğu olanlarda hipoalbuminemi denilen plazma albumin seviyesi düşüklüğü ortaya çıkar (35).

Globulin: Plazma globulinleri birçok değişik türdedir. Elektroforez metoduyla globulinler alfa, beta ve gamma parçalarına ayrılabilir. Alfa ve beta globulinler çeşitli proteinleri bağlayarak, çeşitli yerlere taşırlar. Gama globulinlerden ise hastalıklarda bağışıklık sağlayan savunma maddeleri yapılır (35).

Fibrinojen: Kan pıhtılaşma mekanizmasının en son basamağını oluşturan proteindir. Fibrinojen molekülleri fibrin liflerine dönerek katılaşırlar ve pıhtılaşma meydana gelir(29). Proteinlerden başka plazmada alınan gıdaların metabolizma ürünleri olan ürik asit, kreatinin, amino asitler gibi bir takım organik moleküller de bulunur. Diğer organik maddeler ise glikoz, yağlar ve kolesteroldür. Plazmanın başlıca inorganik bileşenleri elektrolitlerdir. Bunlar sodyum (Na+), klor (Cl-), kalsiyum (Ca++), fosfat (PO4)-3, sulfat (SO4)-2 ve mağnezyum (Mg++)dur.

Alyuvarlar: Kırmızı kan hücreleri kanın hücre kısmının tamamına yakınını meydana getirirler. Kanın her milimetre kübünde yaklaşık beş milyon alyuvar bulunur. Mikroskopta alyuvarlar, ortası çökük tavla pulu şeklinde görülür. Ortalama çapları 7,5 mikron olup, merkezdeki kalınlıkları bir mikrondur (35).

Hemoglobin: Her kırmızı kan hücresinde oksijen bağlama yeteneğindeki bir proteinli boya (pigment) olan hemoglobin bulunur. Oksijenle dolu olan hemoglobine "oksihemoglobin" denir. Bu, kana parlak kırmızı rengini verir. Dokulara oksijen getirdikten sonra bir miktar karbondioksiti alarak akciğerlere getirir. Buna da "karbaminohemoglobin" denir (35).

Akyuvarlar: Alyuvarlardan ayrı olarak tam hücre özelliği gösterirler. Bir çekirdekleri ve diğer hücre organelleri vardır. 10-20 mikron çaplarıyla da alyuvarlardan daha büyüktür. Hareketleri amipsi şekildedir. Bir milimetreküp kanda yaklaşık 7000 kadar akyuvar bulunur. Beyaz hücreler ailesinin en önemli fertleri "granülositler" (parçalı nüveliler), "lenfositler" ve "monositler"dir. Akyuvarların % 60-70'ini granülositler, % 30-45'ini lenfositler % 10'dan az kısmını da monositler teşkil eder. Granülositler de aralarında "nötrofil", "bazofil" ve "eozinofil" olmak üzere üç çeşide ayrılırlar. Bunların büyük çoğunluğunu nötrofiller teşkil eder(22). Beyaz kan hücreleri iki yolla vücudun infeksiyonlara karşı savunmasını üstlenirler. Granülositler ve monositler mikroorganizmayı yutarak (fagositozla) yok ederken lenfositler antikor meydana gelmesine sebeb olarak mikroorganizmaya karşı çalışırlar. Akyuvarların en büyükleri olan monositler de bakteri ve ölü hücre kırıntılarını yerler. Ömürleri çok kısadır. (insanda 4 gündür). Mikrobik hastalıklarda sayıları artar (35).

Kan pulcukları: Çapları sadece 1-2 mikron olan kanın en küçük hücreleri olan trombositler, pıhtılaşmada önemli rol oynarlar. Kırmızı kemik iliğindeki dev hücrelerin (megakaryosit) parçalanmasıyla meydana gelen oval veya yuvarlak, renksiz ve çekirdeksiz parçacıklardır.Trombosit olarak da bilinirler. Her milimetreküp kanda yaklaşık 150-400 bin trombosit bulunur. Kanda 9 gün sağ kalırlar. Yağ, protein ve karbonhidratlardan hariç bir takım enzimleri de vardır. Damar yaralanmalarında, damarın iç yüzüne yapışarak tıkaç oluştururlar. Salgıladıkları trombokinaz enzimiyle pıhtılaşmada rol oynarlar. Pıhtı meydana geldiğinde katılaşarak yaranın ağzını büzerler ve kanamayı durdururlar. Trombositlerin pıhtılaşmadaki çok önemli görevlerinin dışında serotonin, adrenalin, noradrenalin ve histamin maddelerini taşıma görevleri de vardır (35).

Kan Yapıcı Organlar: Kan yapan organlar olarak, kemik iliği, lenf nodülleri (bezeleri) ve dalak sayılabilir. Anne karnında karaciğer, dalak ve kemik iliği tarafından

yapılan akyuvar yapımını doğumdan bir süre sonra tamamiyle kemik iliği üstlenir. Dalak ve lenf bezleri "Lenfatik doku"nun en önemli kısımları olup lenfosit ve monositleri üretirler (35).

Lenfatik Doku: Bademcikler, timus, bağırsak mukozasında da bulunmasına rağmen, lenfatik dokunun iki büyük merkezi lenf bezleri ve dalaktır. Bu doku, lenfositleri meydana getiren lenfoblastlar ve monositleri yapan histiositlerden meydana gelmiştir. B-Lenfositlerinden meydana gelen "plazma hücreleri" antikor yapımında görev alırlar(35).

4.5.2. Hemostaz

Hemostaz, travma sırasında ve/veya sonrasında damar bütünlüğünün bozulmasıyla oluşan ve kanamayı durdurmak için organizmanın geliştirdiği bir dizi reaksiyonlar bütünüdür (17,35,48,78,91,106). Normal hemostaz üç aşamada gerçekleşir:

A. Vasokonstriktif faz (damar spazmı)
B. Trombositer faz (trombosit agregasyonu)
C. Koagülasyon faz (kanın pıhtılaşması)

A. Vazokonstriktif Faz

Damar kesildikten veya yırtıldıktan hemen sonra, travmanın etkisiyle damar duvarı kasılarak, daha fazla kan kaybının oluşması engellenir. Sinirsel refleksler, lokal kas spazmı ve hasarlanan dokular ile trombositlerden gelen lokal hümoral faktörler damar kasılmasında rol oynamaktadır. Damar hasarını takiben çevre dokularda oluşan ağrı uyarısı da sinirsel refleksleri başlatarak vazokonstrüksiyona eşlik eder. Vasokonstrüksiyonun büyük kısmı, travma sonucu vasküler düz kasların kasılmasıyla sağlanırken, küçük damarların konstrüksiyonundan vazokonstrüktör bir madde olan tromboksan A2 (thromboxane A2 (TxA2)) sorumludur. Hasarlı damardaki bu vazokonstrüksiyonun süresi 5 ile 20 dak. arasındadır (35,78,105,106).

B. Trombositer Faz

Trombositler yuvarlak veya oval, 1-4 μ çapında küçük diskler olup, kemik iliğinde megakaryositlerden köken alır. Hematopoetik sistemin büyük hücreleri olan megakaryositler, kemik iliğinde ya da kana geçtikten sonra parçalanarak trombositleri oluşturur. Trombositlerin kandaki normal konsantrasyonu mm3' te 150.000 ile 300.000 arasındadır. Sitoplazmalarında çeşitli aktif faktörler bulunmaktadır; aktin ve miyozin molekülleri ile trombostenin, trombositlerin kasılmasını, endoplazmik retikulum ve Golgi apareyi kalıntıları çeşitli enzimlerin sentezlenmesini ve kalsiyum iyonlarının (Ca+2) depolanmasını, adenozin tri fosfat (ATP) ve adenozin di fosfat (ADP) oluşumunu, prostaglandini sentezleyen enzim sistemleri, birçok damarsal ve lokal doku reaksiyonlarının gelişmesini sağlar. Fibrin stabilize edici faktör ise pıhtılaşma mekanizmasında görev alır. Büyüme faktörleri, damar endotel ve düz kas hücrelerinin ve fibroblastların büyümelerinde etkindir. Bu faktörler, hasarlı damar duvarının tamiri için gerekli hücresel büyümeyi sağlar. Trombositlerin normal endotel duvarına yapışmasını engelleyen hücre zarındaki glikoprotein örtüsü, damar hasarı oluştuğunda trombositlerin çepere yapışmasına imkan sağlar. Hücre zarında bulunan fosfolipidler, pıhtılaşma mekanizmasında aktive edici görev alır. Endotel hücrelerinden salınan gevşetici faktör (endothelium derived relaxing factor (EDFR)) ve prostosiklin trombositlerin adezyonunu önleyen doğal inhibitörlerdir(106). Hücre zarında bulunan glikoprotein reseptörleri damar yüzeyindeki kollajen liflere ve hasarlı endotel hücrelerine yapışarak trombositlerin aktive olmasını sağlar (18,30,35). Bu adezyon, trombositlerin normal oval şekillerini küresel bir görünüme değiştirir, yüzeylerinden çok sayıda psödopodlar uzanır ve kontraktil proteinlerin kasılmasıyla, alfa ve dense granüllerin salınımını gerçekleştirir. Bu granüller koagülasyon ve adezyondan sorumlu çok sayıda protein içerir (35,39,78). Bu granüllerin serbestleşmesi trombositleri daha yapışkan hale getirerek, dokudaki kollajene ve von Willebrand faktörü (vWF) olarak adlandırılan proteine tutunmasını sağlar. Kollajen ve trombin gibi maddeler, trombositlerin hücre zarındaki fosfolipidleri aktive ederek, siklooksijenaz ve tromboksan sentezi yolu ile araşidonik asitten TxA2 oluşumuna neden olur (10). Alfa ve dens granüllerindeki enzimler TxA2'yi oluşturur ve çok sayıda ADP salgılar. ADP ve TxA2 çevredeki trombositleri etkileyerek aktive eder ve bu aktiflenen trombositlerde

yapışkanlıkları sayesinde, diğer aktiflenen trombositlere yapışmasıyla trombosit faz tamamlanır. ADP'nin trombosit agregasyonunda önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Damarın herhangi bir noktasındaki yırtılma, damar duvarı ya da damar dışı dokuların etkisiyle, trombositlerin aktive olmasına ve bu aktiflenen trombositlerinde yeni trombositleri aktive etmesiyle, gelişen bir kısır döngüyü başlatarak, trombosit tıkacının oluşmasını sağlar (35,78,48,112).

C .Koagülasyon Fazı

Koagülasyon mekanizmasının temeli, 1872 yılında Schmidt tarafından trombinin keşfi ve 1905 yılında Morawitz tarafından basit koagülasyon şemasının formüle edilmesi ile gösterilmiştir (48). Bu basit formül günümüzdeki koagülasyon mekanizmasının temelini oluşturmaktadır (48). Kan ve dokularda kan pıhtılaşmasını etkileyen maddelerin bir kısmı pıhtılaşmaya yardımcı olurken (prokoagülan), diğerleri ise pıhtılaşmayı inhibe etmektedir (antikoagülan) (35). Pıhtı mekanizmasının işlevini prokoagülan ve antikoagülan maddeler arasındaki denge belirler. Normal vasküler sistemde antikoagülanlar baskındır ve kan pıhtılaşmaz, ancak damar hasarlandığında bu bölgedeki prokoagülanlar aktiflenerek, antikoagülanlara baskın hale gelir ve pıhtıyı oluşturur (35). Pıhtılaşma mekanizmasında etkili olan faktörlere kan-pıhtılaşma faktörleri adı verilir. Çoğunlukla proteolitik enzimlerin inaktif formları olan bu faktörler, aktive edildiklerinde enzimatik etkileri ile pıhtılaşma mekanizmasında seri reaksiyonlara yol açarlar . Pıhtılaşma faktörlerinin çoğu Romen rakamıyla gösterilir (Pıhtılaşma faktörleri uluslararası komite, 1958) ve aktif formları için Romen rakamının ardına "a" harfi konulur; örneğin faktör VIII aktif formu, faktör VIIIa olarak gösterilir (35,48,90,106). Protrombin 68.700 molekül ağırlığında alfa2-globülin özellikte bir plazma proteinidir ve normalde plazmada yaklaşık olarak 15 mg/dl konsantrasyonda bulunur (35,86). Stabil olmayan bir proteindir ve kolaylıkla daha küçük bileşiklere parçalanabilir. Bu bileşiklerden biri 33.700 molekül ağırlığında olan trombindir. 340.000 molekül ağırlığında ve plazmada normal konsantrasyonu 100-700 mg/dl olan fibrinojen ise karaciğerde sentezlenir (35).

Koagülasyon üç basamakta gerçekleşir; i. Damarın yırtılması ve/veya hasarlanması, kanda bulunan pıhtılaşma faktörlerinin aktive olmasına ve protrombin aktivatörü olarak adlandırılan bir kompleksin oluşturulmasına yol açar. ii. Protrombin aktivatörü, protrombinin trombine dönüşümünü katalizler. iii. Trombin enzimi fibrinojeni fibrin ağına çevirir ve bu fibrin ağı trombositleri, kan hücreleri ve plazmayı da içine alarak pıhtıyı oluşturur (4,35,48,106).

Damar duvarı ve/veya damar içi yapıların travmaya uğraması, hasarlanmış endotel hücrelerinin, damar endoteli dışında bulunan kollajene ve diğer doku elemanlarıyla teması pıhtılaşma mekanizmasını aktive eder. Bu aktivasyonda protrombin aktivatörü iki yol ile gerçekleşir; i. Kanın kendi içinde başlayan intrensik yol ii. Damar duvarı ve çevre dokuların travmaya uğraması sonucu başlayan ekstrensik yoldur (35,48,87,90,106).

Protrombin aktivatörü oluşumunu başlatan ekstrensik yol, damar duvarı ve ekstravasküler sıvıların travmaya uğraması ile başlar . Hasarlı dokudaki doku membranından gelen fosfolipidler ve proteolitik enzim içeren doku faktörü (doku tromboplastini) olarak adlandırılan çeşitli faktör kompleksi serbestlenir. Doku faktör kompleksi, faktör VII ile kompleks oluşturur ve ortamdaki Ca+2 iyonları ile faktör X üzerine enzimatik etki göstererek faktör Xa'yı oluşturur. Faktör Xa doku faktöründeki fosfolipidler ve/veya trombositlerden serbestlenen fosfolipidlerle birlikte, faktör V ile birleşerek protrombin aktivatörü kompleksini oluşturur ve birkaç saniye içinde protrombin trombine parçalanır İntrensik yol, kan elemanlarının travmaya uğraması ve hasarlı damar duvarındaki kollajenle teması sonucu aktive olur. Bu aktivasyon, kanda bulunan faktör XII'yi ve trombositleri aktive eder. Faktör XII kollajenle temas ederek faktör XIIa olarak adlandırılan proteolitik bir enzime dönüşür. Bu aşamada, trombositlerde kollajene yapışarak trombosit faktör 3 olarak adlandırılan ve lipoprotein içeren trombosit fosfolipidleri ortama serbestlenir. Faktör XIIa faktör XI'i enzimatik olarak aktive edebilmesi için, ortamda yüksek molekül ağırlıklı kininojen ve prekallikreine gereksinim vardır. Faktör XIa enzimatik etki ile faktör IX'u aktive eder. Faktör XI, faktör VII, trombosit fosfolipidleri ve travmaya uğramış trombositlerden salınan faktör 3'ün aktivasyonu sonucu, faktör X aktive edilir (30,72,75). Faktör Xa, faktör V, trombosit ve

doku fosfolipidlerinin birleşmesi ile oluşan protrombin aktivatörü kompleksi, protrombinin trombine parçalanmasını başlatır. Trombin fibrinojeni etkileyerek, her bir fibrinojen molekülünden dört düşük molekül ağırlıklı bir peptid olan fibrin monomerini oluşturur. Bu her bir monomer birbirleriyle kendiliğinden polimerize olma yeteneğini sahiptir. Böylece fibrin monomer molekülleri, saniyeler içinde pıhtının retikulumunu meydana getiren uzun fibrin ağına polimerize olur. Polimerizasyonun ilk aşamasında, fibrin monomer molekülleri zayıf kovalent olmayan hidrojen bağlarıyla bir arada tutunur ancak yeni oluşan her bir ağ, diğerleriyle çapraz bağlar yapmaz. Bu özelliğinden dolayı oluşan pıhtı zayıftır ve kolayca çözünebilir. Plazma globulinlerinde az miktarda bulunan ve pıhtı içindeki trombositlerden de salınan fibrin stabilize edici faktör, trombinle aktive edilir ve fibrin monomer molekülleri ve komşu fibrin ağları arasında çok sayıda çapraz bağların kurulmasına imkan sağlar (35,68,87,90).

Pıhtı oluştuktan sonra birkaç dakika içinde kasılmaya başlar ve genellikle 20 ile 60 dak. içinde pıhtıdaki sıvının çoğu ayrılarak serumu oluşturur. Serumu plazmadan ayıran özelliği, içinde fibrinojen ve diğer birçok pıhtılaşma faktörlerinin bulunmamasıdır. Pıhtı retraksiyonunda trombositler önemli rol oynar ayrıca pıhtının kasılamaması dolaşımdaki trombosit sayısındaki azalmanın bir göstergesidir (35). Elektron mikrografi çalışmalarında, trombositlerin farklı fibrin ağlarının bağlanmasında etkili olduğu bildirilmektedir (35). Trombositlerin yapısında bulunan kontraktil proteinler (trombostenin), aktin ve miyozin moleküllerini aktive ederek, pıhtının kasılmasında etkili olur (35). İntrensik yolun ilk iki basamağı dışında, bütün reaksiyonların başlaması ve aktive olması için ortamda Ca+2 iyonlarına ihtiyaç vardır (35). Plazma proteinleri plazminojen (profibrinolizin) olarak adlandırılan bir öglobülin içerir ve bu proteinin aktivasyonu, plazminin (fibrinolizin) oluşumunu sağlar. Yaralanan dokular ve damar endoteli, doku plazminojen aktivatörünü (t-PA) yavaş olarak salgılar ve bu aktivatör plazminojeni plazmine çevirerek pıhtının ortadan kalkmasına neden olur. Çevre kanda bulunan fibrinojen, faktör V, faktör VIII, protrombin ve faktör XII gibi maddelerde plazminle ortamdan kaldırılır (35,17,48,87).

Endotel yüzey faktörleri, fibrin antitrombin etkinliği ve antitrombin III (ATIII), heparin normal vasküler sistemde pıhtılaşmanın önlenmesinde etkili doğal intravasküler antikoagülanlardır. Endotel yüzeyinin düzgünlüğü, intrensik pıhtılaşma sisteminin

aktivasyonunu önler. Glikokaliks tabakası endotelin iç yüzüne absorbe olan pıhtılaşma faktörlerini ve trombositleri iterek pıhtılaşmanın aktivasyonunu engeller. Trombomodülin ile trombin kompleksi endotel yüzeyine bağlı bulunur. Bu kompleksle trombin ortamdan uzaklaştırılır ve protein C, faktör V, VIII inaktive olur (35,90). Pıhtılaşma işlemi sırasında oluşan fibrin ağları ve heparin kofaktörü kanda bulunan en önemli antikoagülanlar olup, trombinin kandan uzaklaşmasını sağlar. Heparinin tek başına antikoagülan etkinliğinin olmaması ya da az olmasına rağmen, ATIII'le birleşerek ATIII'ün trombini uzaklaştırma etkinliğini yüz kattan bin kata kadar arttırmasıyla güçlü bir antikoagülasyon sağlar. Heparin ATIII kompleksi, diğer bazı aktif pıhtılaşma faktörlerinide (XIIa, XIa, IXa, Xa) ortamdan uzaklaştırarak antikoagülan aktiviteyi artırır. Heparin vücutta birçok farklı hücrelerde üretilmesine rağmen, özellikle büyük bir kısmı perikapiller bağ dokusunda bulunan bazofilik mast hücreleri tarafından sürekli salınır ancak az miktardaki heparin dolaşım sistemine geçer. Akciğer ve karaciğer kapillerlerinde farklı miktarlarda bulunan mast hücrelerinin ortama salgıladıkları heparin, bu organların kapillerlerinde oluşan embolinin büyümesini önler (34,90,111).

4.6. Tükürük

Tükürük, ağız içindeki birleşik sıvının genel adıdır. Hafif asidik mukoseröz yapıda berrak görünümlü bu sıvı değişik bezlerin salgılarını, gıda artıklarını, mikroorganizmaları ve oral epitel artıklarını içerir (42,83,94)

Parotis ,submandibuler ve sub lingual bezler ana tükürük kaynaklarıdır. Bunlara major bezler denir . Ayrıca dudak, yanak, damak molar ve retromolar bölge ile tonsiller bölgedeki pek çok minör bez ile de tükürük salgılanmaktadır. Bu kadar çok bezden salgılanan tükürüğün içeriği de içerdiği protein ve elektrolitlere bağlı olarak değişir. Bu bezler, salgılarına göre de seröz müköz ve karışık salgı olarak adlandırılan salgılarını yaparlar. Değişik tükürük bezlerinin salgıları ağıza değişik bölgelerden girerler. Örneğin parotis salgısı molar bölgeden , lingual bez salgısı alt ön gurup dişlerin lingual yüze bakan kısmından girer her bezin salgısı farklı olduğuna göre her bölgeye etkide farklı olacaktır ancak, kapiller

kuvvetlerin etkisi, diffüzyon dil dudak ve yanak kaslarının etkisiyle tükürük hem karışır hem de her bölgeye yayılır.

Her ne kadar farklı bölgelerden salgılanan tükürük karışsa da belli gurup dişler temel olarak belli tükürük bezlerinin etkisi altındadır ve ayrıca bu etki kişiden kişiye değişir . Şöyle ki dil ve dudak kalınlığı, morfolojisi, bölge kaslarının tonusu , paralizisi gibi nedenlerle her bireyde tükürük karışım miktarı farklı şekilde olabilir. Aynı bölgeler örneğin stenon civarı bile bu nedenle kişiden kişiye değişen bir içeriğe sahiptir. Ancak ortak temel özellik olarak tükürük 1-10 mikron kalınlığında yüzeyleri örter ve bir seferde uyaransız ortamda ağızda 0.5 ml' den fazla bulunmaz (58,69,74).

Tükürük düşük konsantrasyonlarda protein ve elektrolitleri içerir. Proteinlerin konsantrasyonu % 0.1-0.2 arasında değişir ki kan serumunda bu oran % 7 dir. Tükürükteki elektrolit konsantrasyonu ise % 0.05 kadardır ve serumun 1/3'ü kadardır. Tükürük komponentlerinin miktarları uyaranın cinsi ve uyarı derecesine göre değişmektedir. Ayrıca çiğneme,gıda ve nörolojik stimülasyonlarda komponentlerin miktarını etkiler. Genel olarak parasempatik uyarı sonucu su ve elektrolit salgısı artarken sempatik uyaranlar sonucu protein sekresyonunda artış olmaktadır.

Normal erişkin bireylerde günlük salgı miktarı 1-1.5 litre arasındadır. Tükürük salgılanması uyaran ile salgılanma ve dinlenim halinde salgılanma olarak farklılık gösterir.

Uyaran ile salgılanma : Bunun için ideali parafin çiğnetilerek hastanın belli bir zaman aralığında tükürüğü toplanır. İlk iki dakikada toplanan tükürük atılır çünkü ağızdaki debris bu tükürükte yer alacaktır. 2 dakikadan sonra tükürük toplanır . Bunun için belli bir hızda çiğnetilir ritmi sağlamak için metronom kullanılabilir yada saatin saniye kolu kullanılmalıdır. Bu standardizasyonu sağlayacaktır. Bu işlem en az 2 dak. sürmelidir ve dakikada salgılanan miktar zaman değeri olarak güne orantılanarak günlük salgı miktarı tespit edilir. Eğer sadece akış hızı değil de başka komponentlere bakılacaksa, komponentin tükürükte belirme hızına göre (örneğin bazı proteinler parotisten 4-5 dakika sonra salgılanır) sürede tükürük toplanır. Dinlenim halinde salgılama: Bu rest pozisyon tabir edilen durumdur. Ancak standardı

sağlamak zordur. Çünkü hastanın tam relaks halde olduğunu anlamaya imkan yoktur ayrıca bu tükürük toplama biçimini bir çok hasta kabul etmez. Bu teknikte hasta rahat bir koltuğa oturtulur. Kollar ve omuz serbestçe salınmış olmalı ve önkol ellere kadar bacak ile temasta olmalıdır. Dil ucu alt dişlerin arka yüzüne yaslanmalı ve hareketsiz olmalıdır. Dudaklar hafifçe açık bulunmalı ve tükürük kendi kendine ağız köşesinden akmalıdır. Bu akan tükürüğe hastanın müdahale etmemesi gerekir. Tükürük miktarı için ya belli bir hacim örneğin 0.5 ml yada belli bir süre örneğin 5 dak. esas alınmalıdır.

Gerek uyaran ile gerek uyaransız tükürük toplanması yapılabilir, ancak standart şartları sağlamak uyaran ile daha kolaydır . Günlük hesap yapıldığında 750 ml den az salgı bulunuyorsa akış hızı tekrar kontrol edilmeli ve yine aynı değerlere yakın değerler elde ediliyorsa, tıbbi incelemeye alınmalı çiğneme ile uyumlu salgılanmaya bakılması için nörolojik stimülasyona bakılmalıdır. Tersi olarak 1500 ml den fazla sekresyon elde ediliyorsa bu seferde dental işlemlerde hekimi sıkıntıya sokacağından belki de premedikasyon yapmak gerekecektir.

Tükürük akışının önemli kısmı dinlenim tipi salgı ile olur ve bu akış mukozayı ıslatarak oral kavitenin sağlıklı olmasını sağlar. Gece boyu uyumadan bağımsız olarak minimum seviyededir(7,25,34,47).

4.6.2. Tükürük akış hızını etkileyen fizyolojik nedenler

Işık : Karanlıkta dinlenimde akış hızı düşer, ışık bu hızı arttırır.

Harekete Geçiş: Oturur vaziyetteyken kalkmak yada hızlanmak gibi durum değişiklikleri akış hızını arttırır .

Hidrasyon: Vücut su kaybı akış hızını azaltır. Total suyun %8'inden fazlasının kaybında tükürük akış hızı durur.

Egzersiz: Vücudun normal temposu dışında çalışması akış hızını düşürür.

Stres ve Korku: Akış hızını düşürür.

Psikolojik Uyarı: Sevilen bir yiyeceği hayal etmek, görmek ondan söz etmek akış hızını arttırır.

Çiğneme: refleks olarak çiğneme hareketi tükürük akışını uyarır ve akış hızı 3 kat artar

Tat: 10 kat kadar artış sağlar (en fazla ekşi sonra tatlı ve tuzlu sonra acı)

Gebelik:hafif bir arma görülür

4.6.3Tükürük akış hızını etkileyen patolojik nedenler:

Bu nedenler sonucu genellikle tükürük akış hızında ağız kuruluğu ile karakterize azalmalar görülür. Buna xerostomia denir. Tükürük akış hızındaki azalma aşağıdaki nedenlerle olabilir.

Sarcoidosis: Daha çok lenf bezleri, karaciğer ,dalak ,deri , gözler, el, ayak ve kemik dokuda epitel hücre tüberkülleri ile karakterize bir hastalık olup tükürük bezi fonksiyonlarını azaltır.

Sjögren Sendromu. Bu sendromun iki belirtisi vardır xerostomia ve xerophytalmia

Radyoterapi: Baş ve boyun bölgesindeki radyoterapilerin tükürük bezlerini etkilemesi sonucu ağız kuruluğu ve buna bağlı olarak ramphant caries (yaygın atipik çürükler) görülebilir.

Tümör Operasyonları: Tümör nedeniyle tükürük bezlerinin çıkarılması.

İlaçlar: Uzun süre kullanıldığında ağız kuruluğu yapan ilaçlar mevcuttur. Antikolinerjik ilaçlar, antihistaminikler, parkinson ilaçları, narkotik analjezikler, barbitüratsız sedatif hipnotikler ve psikiyatride kullanılan bir takım ilaçlar kullanıldıkları süreyle orantılı olarak ağız kuruluğuna neden olurlar.

Diabetes Mellitus: Ağız kuruluğu ile beraber özel bir diabet ağız kokusu vardır.

Parkinson Hastalığı: Akış hızı azalır ayrıca yutma zorluğu vardır**.**

Konjenital Eksiklik: Görülme sıklığı çok az olmakla birlikte tükürük bezlerinin doğuştan eksikliği söz konusu olabilir**.**

Kronik Korku ve Depresyon: Doğal afetler savaş yada depresyon akış hızını azaltır.

Akut Viral Hastalıklar: Tükürük bezini de tutan viral hastalıklarda akış hızı azlığı ile beraber ağız kokusu (halitosis) görülür. (42,50,94).

4.6.3. Tükürüğün İçeriği

Tükürük kimyasal içerik olarak organik kısım, elektrolitler ve sudan oluşan bir bileşiktir. Organik kısmı oluşturan proteinler % 0.1-% 0.2 oranında bulunurlar. Ayrıca tükürükte eser miktarlarda lipid ve serbest karbonhidratlar vardır. Bir çalışmaya göre organik madde miktarları şu sekildedir.

	Bez tipi	
% mg	Submandibular	Parotis
Lipid	2-6	2.8-7
Protein	100-300	100-300
Amilaz	-	30-60
Histidin-(zengin protein)		3
Proline-(zengin protein)		50-20
Tirozin-(zengin protein)		1-5
IgA	5-30	10-50
IgG	<4	<10
IgM	0	0-30

Non-Ig aglitünin	<1	1
$Beta_2$ mikroglobülin	20-60	20-90
Lizozim	30*	20*
Laktoferrin	-	1

*=mikrogram/mL

İnorganik kısmı oluşturan moleküller ise elektrolit haldedirler ve temel elektrolitlerin ortalama değerleri Thylstrup ve Fejerskov' a göre şu şekildedir.

Elektrolit	Parotis salgısı		Sub mand. salgısı		Karışık tükürük	
	ortalama	sınırlar	ortalama	sınırlar	ortalama	sınırlar
Potasyum	37,0	30-80	17	10-17	20	15-25
Sodyum	2,5	05,-0,6	10	10-53	6	1-26
Klorit	33,0	17-40	25	10-42	14	0-28
Fosfat	8,0	4-20	6	0,2-7,5	5	2-10
Bikarbonat	1,0	0,5-5,0	4	3-25	1	6-70
Kalsiyum	1,3	0,5-2,1	2,1	0,7-3,8	1,5	1-2
Magnezyum	0,1	0,07-0,5	0,07	0,05-0,5	0,1	0,05-0,6

Bunların dışında alınan gıdalara ilaçlara ve çevreye bağlı olarak eser miktarlarda da olsa tükürük yapısında birçok elektrolit bulunabilir. Bu elektrolitlerin temel işlevleri de şu şekilde sıralanabilir.

Kalsiyum: Çözünürlük ürünüdür, diş yapısının temelini oluşturur, remineralizasyona katılır, bazı enzimlerin aktivatörüdür (alfa amilazın ES kompleksi formasyonunda aktivatördür).

İnorganik Fosfat: Çözünürlük ürünüdür, diş fosfat yapısının esasını oluşturur, remineralizasyona katılır, tampon sistem olarak pH dengelenmesinde rol alır ve bir osmoregülatördür.

Florit: Diş yapısını güçlendirir. remineralizasyona katılır. plak floritinin kaynağıdır

Klorit: Alfa amilazın ozmoregülatör aktivatörüdür. Ki bu peroksidaz oksidasyonu ile tiyo siyanatın antibakteriyel etki yapan hipotiyosiyanata dönüşmesini sağlar

İyodit: Tiroid fonksiyonundan bağımsız olarak iyot peroksidaz oksidasyonuyla birlikte antibakteriyel etki gösterir.

Tiyosiyanat: Bu iyon peroksidaz oksidasyonu ile hipoyitosiyanat .($OSCN^{-)}$ iyonu haline döner ki ,bu da önemli antibakteriyel defans mekanizmalarından biridir.

Bikarbonat: İyonu pH tampon sisteminin esasını oluşturur, ozmoregülatördür.

Sodyum ve potasyum: Ozmoregülatörlerdir, membrandan geçişi düzenleyen sistemde yer alırlar.

Magnezyum: Diş yapısına etki eden enzimlerin aktivasyonunda rol oynar (58,59,60).

4.6.4. Tükürüğün Fonksiyonları

Tükürük lokmanın ıslatılması, çiğneme, konuşma ve yutma eylemlerinin yapılabilmesi, ağız mukozasının kurumasının önlenmesi ve ağız içinin yıkanması, özofagusun yıkanması, nemlendirme ve hidrasyon, nişastanın amilaz fermentiyle parçalanmasının başlaması birtakım maddelerin tükürük yoluyla atılması,koruma ve lubrikasyon, karbondioksit'in uzaklaştırılması, kalsiyum fosfat, flor gibi elektrolitleriyle demineralizasyon - remineralizasyon dengesinin sağlanması, yara iyileşmesine pozitif katkı sağlama ve

antimikrobik etki gibi fizyolojik fonksiyonları içerir. Tampon sistemi olarak da görev görür. Bu özelliğini bikarbonat ve fosfat tampon elektrolitlerinden alır proteinlerin tampon olarak ihmal edilebilecek kadar az rolleri vardır ve bu kandan tükürüğü ayıran en önemli farklardan biridir. Yine içerdiği elektrolitler ile enzim aktivasyonunda rol oynar. Defans sistemi ile ilgili fonksiyonları vardır (27,28,39,64,65).

4.7. Biyomateryaller

Biyomateryal tanımlaması oldukça geniş bir sahayı kaplar. Ancak, canlı doku ve/veya vücut sıvıları ile işbirliği yapan herhangi bir materyal, biyomateryal olarak tanımlanabilir (20, 97). Vücutta kullanılması planlanan bölgeye göre biyomateryallerin değişik özelliklere sahip olması beklenir. Örneğin, kemik implantı olarak kullanılacak bir materyalin yüksek basınç direncine sahip olması gerekirken, ligament replasmanında kullanılacak bir materyalin yüksek esneklik ve gerilme direncine sahip olması gerekir. Hangi amaçla kullanılırsa kullanılsın, vücutta kullanılan bir materyalin biyouyumluluğu ve bazı durumlarda biyoaktivitesi, materyalin başarısında temel unsurlardır (20,97). Biyouyumlu bir materyal in vivo uygulandığında ;

- Trombojenik, toksik veya allerjik enflamatuar cevaba neden olmaz.
- Plazma proteinlerinde ve enzimlerinde değişimi stimüle etmez ve immünojenik reaksiyona neden olmaz.
- Karsinojenik, mutajenik veya teratojenik değişimlere neden olmaz.

Biyoaktivite ise, biyouyumlu bir materyalin çevre dokularla etkileşime girebilme, dokulara bağlanabilme ve doku rejenerasyonunu hızlandırıcı etki gösterebilme özelliğidir (20,98).

4.7.1. Biyomateryallerin Taşıması Gereken Özellikler

- Kimyasal olarak sabit, biyouyumlu olmalı, allerjik ve karsinojenik olmamalı,
- Antibiyotikler, steroidler ve kemik morfojenik proteinleri gibi diğer materyallere matriks görevi gösterebilmeli,
- Kemik gelişiminde yapı iskeleti gibi hizmet edebilmeli,
- Mikroorganizmaların üremesini engelleyici özelliğe sahip olmalı,
- Vücut sıvılarının kolayca girişi için hidrofilik olmalı,
- Doku geçişine izin verecek şekilde poröz yapıya sahip olmalı,
- Kolayca uygulanabilmeli, uygulama esnasında minimum travmaya neden olmalı,
- Kolay biçimlendirilebilmeli ve yeni formunu koruyabilmeli,
- Kimyasal olarak bozulmadan sterilize edilebilmeli,
- Otojen veya diğer alloplastik materyallerle birlikte geniş greft uygulamalarına elverişli olmalı,
- Ogmentasyonda ve replasman tedavisinde, konak dokuyu taklit edecek fiziksel özelliklere sahip olmalı,
- Saklanması ve depolanması kolay olmalı,
- Ucuz ve kolay elde edilebilir olmalı,
- Başarısız olması halinde doku içinden kolayca çıkartılabilmelidir.

Bu özelliklerin tümüne birden sahip olan biyomateryal günümüzde henüz mevcut değildir. İdeal bir biyomateryalin bu özelliklerin çok önemli bir kısmına sahip olması gereklidir (20,98).

4.7.2.Biyomateryallerin Sınıflandırılması

Biyomateryaller kemik kaynaklı ve kemik kaynaklı olmayanlar (alloplastikler) olmak üzere 2'ye ayrılırlar. Kemik esaslı biyomateryaller otogreftler, homogreftler ve ksenogreftler olmak üzere 3 grupta incelenirler. Kemik esaslı olmayan biyomateryaller ise; doku kaynaklılar, metaller, seramikler, polimerler, kalsiyum sülfat, kalsiyum karbonat, kalsiyum

fosfat ve jelatin film olmak üzere 7 grupta incelenebilir (20,98). Bu sınıflamada özellikle ağız, diş ve çene cerrahisinde en sık kullanılan materyaller metaller, polimerler ve seramiklerdir.

Metaller; rekonstrüktif ve ortognatik cerrahide yaygın olarak kullanılmaktadır. Titanyum, vitalyum, tantalyum, paslanmaz çelik bu gruba örnek materyallerdir .

Seramikler; inorganik, çeşitli iyonik ve kovalent bağlarla meydana gelen, metalik olmayan bileşiklerden oluşur. Hidroksiapatit ve kalsiyum fosfat bu gruba örnek materyallerdir.

Polimerler; tekrarlayan kimyasal birimlerin veya izomerlerin uzun zincirler halinde dizilimi ile oluşurlar. Polimerler; biyomedikal alanda, ilaç taşıyıcı sistemlerde, immobilize enzim ve hücre taşıyıcı sistemlerde, biyoadeziv materyallerin üretiminde, cerrahi aletlerde, implantlarda, cerrahi sütür materyallerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Metal ve seramik biyomateryallerle karşılaştırıldığında polimerlerin avantajı, kolayca modifiye edilerek değişik özellikler kazandırılabilme yeteneğine sahip olmalarıdır (20,61).

Polimer esaslı biyomateryaller doğal ve sentetik polimerler olarak iki grupta incelenebilir (20,72). Doğada bulunan polimer esaslı biyomateryaller biyopolimer olarak isimlendirilir. Biyopolimerler, protein veya polisakkarit esaslı olarak ikiye ayrılır. Protein esaslı biyopolimerler; kollajen, albümin ve poliaminoasitlerdir. Polisakkarit esaslı biyopolimerler ise; bitkisel ve insan-hayvan kökenli olarak iki alt grupta incelenir. Bitkisel polisakkarit esaslı biyopolimerlere örnek olarak, karboksimetil sellüloz, sellüloz sülfat, agaroz ve aljinat gösterilebilir. İnsan-hayvan kökenli polisakkarit esaslı biyopolimerlere örnek olarak ise; heparin, hyaluronik asit, dekstran ve kitozan gösterilebilir (20,22,53,71).

4.7.3. Hemostatik Ajanlar

Travma, trombositopeni, trombosit disfonksiyonu, pıhtılaşma faktörlerinin edinsel veya kalıtsal eksiklikleri, vitamin eksiklikleri ve hiperfibrinoliz gibi nedenlere bağlı olarak meydana gelen kanamayı durdurmak amacı ile kullanılan ilaçlara hemostatik ilaçlar denir.

4.7.3.1. Hemostatik Ajanların Sınıflandırılması

Lokal Hemostatikler

Toz, gaz bezi, sünger, tampon veya yaprak şeklinde olan ve kapillerlerin veya ufak damarların zedelenmesi sonucu kanama oluşmuş organ ve dokuların yüzeyine lokal olarak uygulanan maddelerdir. Bir çok farklı yapıda biyomateryalden lokal hemostatik ilaç olarak faydanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılanlar, jelatin sünger, kollajen sünger, oksitlenmiş sellüloz tampon , oksitlenmiş rejenere edilmiş sellüloz tampon, granül halinde kitozan, %0.1'lik adrenalin solüsyonu, alum, gümüş nitrat, demir-3-klorür gibi bazı astrenjen maddeler olarak sıralanabilir. Bu maddeler kanamalı bölgeye hemostaz sağlayacak minimal miktarlarda uygulanırlar ve ilgili bölgeden birkaç hafta içinde rezorbe olurlar. Özellikle; karaciğer, dalak, böbrek ve pankreas gibi karın organlarının rezeksiyon veya yaralanmaları, sindirim kanalı üzerinde yapılan rezeksiyonlar, meme, tiroid veya prostat rezeksiyonları, safra yolları ameliyatları, kulak-boğaz-burun cerrahisi, ağız cerrahisi, amputasyonlar ve bazı beyin cerrahisi türlerinde yararlı olurlar(37,55,91).

Antifibrinolitik İlaçlar:

Doğal plazminojen aktivatörlerini inhibe edip, plazmin (fibrinolizin) oluşumunu azaltarak ve ayrıca plazmini antagonize ederek primer hiperfibrinoliz ve ağır karaciğer hastalığına sekonder fibrinoliz durumlarındaki kanamaları durduran ilaçlardır. Trombolitik ilaçların spesifik antidotudur (İnönü Üniversitesi İnternet sitesi (ağustos 2008)).

Hemofilide ve benzer durumlarda replasman için kullanılan kan ürünleri:

Hemofili A (faktör VIII eksikliği) olgularının tedavisinde dondurarak çöktürülmüş (kryopresipite) plazma ve antihemofilik faktör konsantratı kullanılır.
Esas olarak Hemofili A'ya benzeyen ve faktör VIII:C ve von Willebrand faktörünün otozomal kalıtsal eksikliği hastalığı olan, hemofili kadar sık görülen von Willebrand hastalığında tedavi

için gerekli plazma miktarı azdır ve taze dondurulmuş plazma veya dondurularak-çöktürülmüş plazma kullanılır. Bu iki hastalıkta, bir vazopresin türevi plan desmopresin de etkilidir. Hemofili B (faktör IX eksikliği) olgularında eksik olan faktör IX' u yerine koymak için, taze dondurulmuş veya dondurarak çöktürme işleminden sonra arta kalan plazma kullanılır; bu olgularda antihemofilik faktör konsantratları etkisizdir. Bu hastalıkta yararlı olan kurutulmuş ve arıtılmış faktör IX kompleksi ilaç olarak bazı ülkelerde pazarlanmıştır. Faktör VIII, DNA rekombinasyonu teknolojisi ile üretilmiş ve rekombinant faktör VIII bazı ülkelerde pazarlanmıştır. Sözkonusu ürünler AİDS ve hepatit B virüslerini yokedecek şekilde hazırlanmaktadır, intravenöz infüzyonla uygulanırlar.(İnönü Üniversitesi İnternet sitesi (ağustos 2008)).

Trombosit Bozukluklarında Kullanılan Ürünler

Bu durumlarda trombosit konsantratı kullanılır. Sitratlı tam kanın, donörden alınışından itibaren 4 saat içinde santrifügasyonu ile veya hücre ayırıcıdan ("cell-separator") geçirip trombosit forezis yapmak suretiyle elde edilir. Bir ünite (500 ml) kandan elde edilen trombosit konsantratı bir konsantrat ünitesi olarak kabul edilir ve genellikle 5.5x1010'dan fazla trombosit içerir. Aşırı trombosit yıkımı, trombosit yapımının yetersizliği ve disfonksiyonu durumlarındaki ve aspirin ve benzeri ilaçlarla antitrombositik tedavi durumundaki kanamalara karşı kullanılır.

Diğer Hemostatik İlaçlar

Desmopresin, bir vazopresin türevidir; sadece antihemofilik değil, genel sistemik bir hemostatiktir. Normal kimselerde ve hafif veya orta şiddetteki hemofili A olgularında ve von Willebrand hastalığı olgularında, önceden sentez edilip depolanmış olan faktör VIII ve von Willebrand faktörünün, karaciğer ve endotel hücreleri gibi depo yerlerinden salıverilmesini artırarak, bu faktörlerin kan düzeyini 3-4 katına yükseltir. Bu faktörlerin eksikliğine bağlı yukarıdaki durumlardaki kanamalarda 0.3 µg/kg i.v. verilir. Ayrıca, üremi, siroz, trombosit

disfonksiyonu kanamalarında, menoraji ve postoperatif kanamada etkilidir. Yan tesirleri genellikle hafiftir. Etamsilat, sistemik hemostatik olarak, bazı cerrahi girişimlerden (prostatektomi gibi) sonra veya ufak damarların yırtılmasına bağlı kanamaları önlemek için ve kulak, burun ve boğaz cerrahisinde ya da menoraji, hematüri ve hematemez olgularında kapiller kanamaları azaltmak amacıyla kullanılır.

Bazı incelemelerde, hemostatik etkinliği plasebonunkinden pek farklı bulunmamıştır. Trombosit adezivitesini artırır ve lokal tromboplastin oluşumunu stimüle eder. Kanamaya karşı parenteral 750-1000 mg ; sonra 4-6 saatte bir parenteral veya ağızdan 500 mg verilir.

K vitamini ve askorbik asid eksikliğine bağlı kanamaların tedavisi için bu vitaminler ağızdan veya parenteral verilir. K vitamininin etkisi geç başladığı için, ciddi kanamalarda onu verirken taze veya taze dondurulmuş plazma transfüzyonu yapılır. Vazopressin ve somatostatin özel durumlarda kanamayı durdurmak için kullanılabilir. (İnönü Üniversitesi İnternet sitesi (ağustos 2008)).

4.8.Deney Parametreleri Hakkında Genel Bilgi

4.8.1. Doku faktörü (DF)

DF, Faktör III adı ile koagülasyon faktörleri arasında yer alan DF veya tromboplastin olarak isimlendirilir. Transmembran glikoproteini olup sitokin reseptor süper ailesinin bir üyesi ve FVII(a) için bir reseptör ve kofaktördür. DF, koagülasyon sisteminin başlıca fizyolojik aktivatörü olarak kabul edilmektedir. DF elde edildiği kaynağa göre değişik oranlarda protein, fosfolipid ve karbonhidrat içerir. Türe spesifik bir kompleks olduğundan çeşitli preparasyonlarının molekül ağırlıkları 10-425 kDa arasında değişmektedir (109,112).

Düz kas hücreleri, monositler, lenfositler, granulasitler, trombositler ve endotel hücreleri gibi çok çeşitli hücreler tarafından sentez edilir ve ekspresyonu yapılır. DF' nün ekspresyonu farklı transkripsiyonel yollarla kontrol edilir (107,110).

Fizyolojik şartlarda DF pekçok ekstravasküler dokuda oluşurken, kan ile temas eden vasküler hücrelerde oluşmaz. Subendotel tabakada ise yapısal olarak mevcuttur. Düz kas hücreleri ve fibroblastlar DF yapısal olarak eksprese ederler. Hasar meydana geldiğinde vasküler bütünlüğün korunmasında yardımcı olur. Normal şartlarda lökositler doku faktörü aktivitesine sahip değillerdir. Damar mediası veya kollajenine maruz kalınca doku faktörü sentez edebilirler. Miyeloid hücreler ve endotel hücreler sadece uyarıldıklarında DF ekspresyonu yaparlar. İntravaskuler doku faktörü enflamasyon ve enfeksiyonunun neden olduğu prokoagülan duruma yardımcı olur (41,43,107,101).

DF, hemostatik fonksiyonları yanı sıra hücrenin biyolojik özelliğini direkt veya indirekt olarak etkileyen, hemostatik olmayan fonksiyonlara da sahiptir. Embriyogenez, yara iyileşmesi, enflamatuvar cevap, tümör büyümesi metastaz ve anjiogenezde rol oynadığı belirtilmektedir (84,85). Endotel hücreleri, monositler ve diğer hücre tiplerinde, sitokinler, büyüme faktörleri, endotoksin, ileri glikozilasyon son ürünleri, hipoksi şartları gibi uyarılarla veya hücre bölünmesi sırasında DF' nün oluştuğu ve monositik farklılaşma sırasında arttığı gösterilmiştir (31). DF; hücresel özellikleri hücre içinde sinyaller oluşturarak etkiler, pek çok büyüme faktörünün, pro-enflamatuar sitokinlerin, transkripsiyon faktörlerinin ve genlerin transkripsiyonuna ve ekspresyonuna neden olur (62). Aktif hücreler membran mikropartiküllerini dolaşıma verebilir. Bu mikropartiküller yüzeylerinde DF ihtiva edebilir. Bu mikropartiküller koagülasyondan çok sinyal iletimi ve anjiogenezde rol alırlar (62,70,84,85,108,110).

4.8.2 Lipid peroksidasyonu (LPO)

Lipid peroksidasyonu (LPO); serbest radikaller tarafından başlatılan ve membran yapısındaki poliansature yağ asitlerinin oksidasyonu ile membran yapısını değiştirerek hücre yapı ve fonksiyonlarını bozan, kimyasal bir olaydır. Olay otokatalitik zincir reaksiyonu ile başlar, ilerler ve hücrede hasar bırakarak sonlanır.

Organizmada lipid peroksidasyonu; kuvvetli oksitleyici bir radikal etkisiyle zar yapısındaki konjuge olmayan çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) zincirindeki α-metilen gruplarından bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile başlamaktadır.

LPO' yu başlatan radikaller; süperoksit radikali ($O_2^{\cdot -}$), hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$), peroksil radikali ($ROO^{\cdot}$) ve alkoksil radikali ($RO^{\cdot}$)'dir.

1. Başlama :

$$ROOH + metal^{(n)} \rightarrow ROO^{\cdot} + metal^{(n-1)} + H^{+}$$

$$X^{\cdot} + RH \rightarrow R^{\cdot} + XH$$

Serbest radikal etkisiyle yağ asidi zincirinden hidrojen atomunun uzaklaşması ile bu yağ asidi zinciri radikal özeliği kazanır. Oluşan bu karbon merkezli lipid radikali ($R^{\cdot}$) dayanıksız bir bileşik olup, bir takım değişikliklere uğrar. Öncelikle, molekül içi çift bağ aktarılması (rezonans) ile dien konjugatları oluşur. Daha sonra, dien konjugatları moleküler oksijen ile reaksiyona girer ve lipid peroksil radikali ($ROO^{\cdot}$) meydana gelir.

2. İlerleme :

$$R^{\cdot} + O_2 \rightarrow ROO^{\cdot}$$

$$ROO^{\cdot} + RH \rightarrow ROOH + RO^{\cdot} \text{ ,vb.}$$

Oluşan $ROO^{\cdot}$, zar yapısında bulunan başka poliansature yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumunu sağlamakta, bu arada açığa çıkan hidrojen atomlarını ise kendisi alarak lipid hidroperoksitlerine (ROOH) dönüşmektedir. Böylece reaksiyonun oto-katalitik biçimde yürümesi sağlanmaktadır.

2. Sonlanma:

$$ROO^{\cdot} + ROO^{\cdot} \rightarrow ROOR + O_2$$

$$ROO^{\cdot} + R^{\cdot} \rightarrow ROOR$$

$$R^{\cdot} + R^{\cdot} \rightarrow RR$$

LPO zincirleme bir şekilde devam ettikten sonra; son ürünler olan aldehitlerin [malondialdehit (MDA) ve 4 hidroksinonenal (4-HNE)], alkol ve diğer karbonil bileşiklerinin, etan ve pentan gibi uçucu gazların oluşumu ile sonlanmaktadır.

LPO'nun; zar işlevinin bozulması, oluşan serbest radikallerin enzimler ve diğer hücre bileşenleri üzerine etkisi ve son ürünler olan aldehitlerin; sitotoksik, hepatotoksik, mutojenik ve genotoksik özellikleri ile hücre hasarına neden olduğu düşünülmektedir (23,44,45,49,50,52,77).

4.8.3 Glutatyon (GSH)

Glutatyon (GSH); başta karaciğer olmak üzere organizmada tüm hücrelerde bulunan, hücrenin protein yapısı dışındaki sülfıdril grubu içeriğinin %90 kadarını oluşturan, glutamik asid, sistein ve glisinden, γ-glutamil sistein sentetaz ve glutatyon sentetaz enzimleri aracılığı ile oluşturulan, bir tripeptitdir.

$$Glu + Cys \xrightarrow{\gamma\text{-glutamil sistein sentetaz}} \gamma\text{-Glu-Cys}$$

$$\gamma\text{-Glu-Cys} + Gly \xrightarrow[ATP \rightarrow ADP+P]{\text{GSH-sentetaz}} GSH$$

GSH; dokularda birbiriyle dengede olan, redükte glutatyon (GSH) ve okside glutatyon (GSSG) olmak üzere iki şekilde bulunur. Önemli bir indirgeyici ajan ve antioksidan olan glutatyon, hücrenin oksido-redüksiyon dengesini sürdürüp, hücreleri endojen ve eksojen kaynaklı oksidanların zararlı ve toksik etkilerinden korumaktadır.

Serbest bir sülfidril grubuna sahip olan GSH, hücre içi bir sülfidril tamponu olarak etkilidir. Eritrositlerde, hemoglobinin sistein gruplarını ve diğer hücre proteinlerinin tiol gruplarını indirgenmiş halde tutarak hemoglobini peroksidlerin neden olacağı hasardan koruyarak hücrenin bütünlüğünü sağlar. Pek çok proteinin ve enzimin inaktivasyonunu engeller. Aminoasitlerin membran transportunu sağlar. Ksenobiotiklerin detoksifikasyonunda rol oynar.

Nükleofılik bir yapıya sahip olan indirgenmiş glutatyon elektrofilik karakterdeki karbon atomları ve ağır metallerin vücuttan atılmasına yardımcı olur.

GSH; H_2O_2, lipid peroksid, disülfür, askorbat ve serbest radikalleri indirgeyebilir. GSH'in peroksitlerle ve disülfürlerle reaksiyonu sonucu GSSG oluşur. GSSG'nin konstrasyonundaki artış oksidan stresin göstergesidir. Hücresel radikal stres belirtisi; NADPH azalması, GSSG artmasıdır.

GSSG'nin GSH'a indirgenmesi esas olarak pentoz fosfat yolundan elde edilen NADPH' a bağlıdır. GSSG, tiol içeren proteinlerin konformasyon ve aktivitesi üzerine zararlı olan bir maddedir.

GSH; GSH peroksidaz, GSH redüktaz ve GSH-S-transferaz gibi enzimlerin substratı veya kofaktörü olarak da görev yapar. (5,6,99).

5.GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Hasta Seçimi

Bu araştırmada yer alan bireyler Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Kliniği'ne , yarı gömük üçüncü molar dişlerin sebep olduğu ağrı, enfeksiyon, ağız açmada kısıtlılık, halitozis gibi şikayetlerle başvuran gönüllüler arasından seçildi.

Bu bireylerin seçiminde aşağıdaki kriterlere uygunluk arandı:

- Mandibulada yarı gömük 3. büyük azı dişinin bulunması
- Herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan, sağlıklı birey olması
- Sistemik olarak ilaç kulanmaması
- 18-35 yaş arasında olması
- Kullanılacak ilaçlara bilinen allerjisinin bulunmaması
- Araştırmaya katılmayı kabul etmesi

Seçim kriterlerine uygun olan hastalara herhangi bir işlem yapılmadan önce, gerçekleştirilecek cerrahi işlem ve oluşabilecek komplikasyonlar, kullanılacak ilaçlar, elde edilecek dişeti ve tükürük örnekleri hakkında detaylı bilgiler verildi, çalışma planı anlatılarak katılımları için onay alındı ve hasta onam formları imzalatıldı.

Çalışmamızın klinik aşamaları Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda, biyokimyasal incelemeleri Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Anabilimdalı Biyokimya Bilim Dalı'nda, histolojik incelemeleri Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi ve Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Histoloji ve Embriyoloji Bilimdalları'nda, istatistiksel değerlendirmeleri İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bilimdalı'nda gerçekleştirildi.

Çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Komitesi'ne MAR-YÇ-2006-0138 protokol numarası ile sunuldu ve 21.07.2006 tarih ve 286 sayı ile onaylandı.

5.2. Çalışma Grupları

1.Grup: Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye herhangi bir lokal hemostatik ajan uygulanmayan grup.

2. Grup: Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye kollajen fibril esaslı lokal hemostatik ajan (Lyostypt® , B. Braun Almanya) uygulanan grup.

3. Grup: Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye jelatin sünger esaslı lokal hemostatik ajan (Gelatamp®, Roeko Almanya) uygulanan grup.

4.Grup: Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye granül halde kitozan esaslı lokal hemostatik ajan (Celox®, Medtrade İngiltere) uygulanan grup.

5.3. Çalışma Planı

Çalışmaya alınma kriterlerine uygun bulunan gönüllülerden oluşturulan hasta gruplarına operasyondan hemen önce, bir dakika boyunca distile su ile ağız gargarası yaptırıldıktan sonra hastalardan toplama süresi ve hacmi dikkate alınarak tükürük örnekleri toplandı. Antisepsi ve asepsi şartları sağlandıktan sonra lokal anestezi altında, yarı gömülü, ağız ortamıyla ilişkili yirmi yaş dişleri cerrahi operasyonla çekilip taze yara kenarı oluşturabilmek için alveol soketine bakan yüzden yumuşak doku uzaklaştırıldıktan sonra lokal hemostatik ajan olarak gruplara göre jelatin sünger, kollajen fibrin ve granül halde kitozan uygulanıp yara bölgesi sütüre edildi. Post operatif 1.saate hastalardan yine tükürük örneği alındı. Postoperatif 3. günde hastalardan tekrar 1 ml tükürük örneği alındı ve post operatif 8. günde yine 1 ml tükürük örneği alındı. Aynı seans sütür alımı ve yara debridmanı sırasında rutin olarak yapılan küretaj işlemi sırasında yara bölgesinden uzaklaştırılan ve normalde atılan doku parçaları da biyokimyasal ve histolojik olarak değerlendirilmek üzere uygun şartlarda saklandı. Alınan tükürük örnekleri tromboplastik aktivite, pH, tükürük akış hızı, tükürük sitolojisi ve tükürük proteinleri açısından değerlendirildi.

Operasyon esnasında taze yara kenarı oluşturmak amacıyla çıkarılan yumuşak doku ve postoperatif 8. günde debridman sırasında yara kenarından kürete edilerek uzaklaştırılan atıl dişeti dokusu parçaları ise doku proteinleri, tromboplastik aktivite (TrA), indirgenmiş glutatyon (GSH), lipid peroksidasyonu (LPO), immunohistokimyasal yöntemle kollajen tayini ve histolojik incelemeye tabi tutuldu. Elde edilen sonuçlar değerlendirilip uygun istatistiksel yöntemlerle analiz edildi.

5.4. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmamaızda kullandığımız kimyasal maddeler analitik saflaıktadır. Kullanılan kimyasal maddelerden aşağıda belirtilenler; Sigma, Merck ve Mp-Biomedisis firmalarından, diğerleri ise Merck firmasından elde edilmiştir.

- Albumin [Sigma - A-2153]
- DTNB (5-5'-ditiyobis 1-2 nitrobenzoik asit) [Sigma - D8130]
- GSH (Glutatyon) [Sigma - G-6529]
- TBA (tiyobarbutrik asit) [Merck – 1.0818]
- Siklohekzanon [Merck – K38620488]
- Fast Gren FCF[Merck–FN1030122]
- Sirus Red [Sigma–F–365548]

5.5. Kullanılan Araç ve Gereçler

Vortex	JANKE & KUNKEL, IKA LABOR TECHNIK
Manyetik karıştırıcı	JANKE & KUNKEL, IKA LABOR TECHNIK
Santrifüj	HERAEUS – CHRIST - GmbH, 00902
Distile su cihazı	SCHOTT GERATE
Derin dondurucu	SOĞUK TEKNİK, yerli, - 28 °C ve – 70 ˚C
Homojenizatör	IKA – WERKRW - 14H

Hassas terazi	SARTORIUS
Otomatik pipetler	GILSON
Spektrofotometre	SHIMADZU UV – 120 - 02
Su banyosu (37° C)	BOEHRINGER - MANNHEIM
Su banyosu (100 °C)	NUVE, BT 400
pH-metre	LCS, DIGITAL PH METER LD - II

5.6. Biyokimyasal Değerlendirme

5.6.1. Tükürük ve Dişeti Örneklerinin Hazırlanması

5.6.1.1.Doku Homojenatının Hazırlanması

Çalışma gruplarından elde edilen toplam 80 adet dişeti dokusu örneği derin dondurucuda kalma süreleri eşit olacak şekilde saklandı. Örnekler deneylerin yapılmasından 2 gün önce -80°C'den -24°C'deki derin dondurucularа alındı. Deneyin yapılacağı gün derin dondurucudan çıkarıldı, +4°C'de bekletilerek çözülmeleri sağlandı. Doku örnekleri ayrı ayrı serum fizyolojik ile yıkanıp kan ve damarlarından temizlendikten sonra bir süzgeç kağıdı ile kurutularak tartıldı ve tartım kaydedildi. Bir makas yardımıyla küçük parçalara ayrıldı. Gerekli miktarda serum fizyolojik ile cam homojenizatörde çok çabuk olarak homojenize edildi. Şartlar kaydedildi (homojenizasyon süresi ve devir hızı). Doku homojenatları küçük kısımlara ayrılarak Eppendorf tüpleri içine konuldu. Tromboplastik aktivite tayini için bir miktar doku homojenatı ayrıldıktan sonra kalan doku homojenatı 4000 rpm'de 10 dak.santrifüj edildi. Elde edilen süpernatantlarda biyokimyasal parametreler tayin edildi.

5.6.1.1.1. Tükürük Örneklerinin Hazırlanması

Çalışma gruplarından elde edilen toplam 160 adet tükürük örneği – 80^{o}C'lik derin dondurucuda çalışmanın yapılacağı güne kadar saklandı. Çalışmanın yapılacağı günden 2 gün önce – 80^{o}C' den – 24^{o}C' deki derin dondurucuya aktarıldı. Çalışmanın yapılacağı gün + 4 ^{o}C' ye alındı. 1 saat bekletildi. Ardından oda

sıcaklığında buz üzerinde bekletildi. Tromboplastik aktivite tayini için bir miktar tükürük örneği ayrıldıktan sonra kalan tükürük örneği 4000 rpm'de 10 dak. Santrifüj edilerek süpernatant elde edildi ve diğer biyokimyasal prametrelerin tayini için kullanıldı.

5.6.1.2. Doku ve Tükürük Süpernatantında Protein Tayini

Bu metodda önce proteinler alkali ortamda bakır iyonları ile reaksiyona sokuldu. Daha sonra fosfomolibdik - fosfotungstik asit reaktifi (folin reaktifi) ile indirgendi. Oluşan mavi rengin şiddeti spektrofotometrik olarak değerlendirildi. Oluşan mavi rengin şiddeti protein konsantrasyonu ile orantılıdır(64) .

5.6.1.2.1. Gerekli Çözeltiler

A çözeltisi : Sodyum karbonat çözeltisi (% 2 g, 0.1 N NaOH'teki); 0.4 g NaOH biraz suda çözülür ve hacmi 100 ml'ye distile su ile tamamlanır. 2 g sodyum karbonat hazırlanan 0.1 N NaOH çözeltisinde çözülür ve hacmi 100 ml'ye 0.1 N NaOH çözeltisi ile tamamlanır.

Bakır sülfat çözeltisi (% 1 g) : 1 g bakır sülfat biraz distile suda çözülür ve hacmi distile su ile 100 ml'ye tamamlanır.

Sodyum potasyum tartarat çözeltisi (% 2 g): 2 g sodyum potasyum tartarat biraz distile suda çözülür ve hacmi distile su ile 100 ml'ye tamamlanır.

B çözeltisi : %1 g lık Bakır sülfat çözeltisi ile % 2 g lık Sodyum potasyum tartarat çözeltisi eşit hacimde (1/1) karıştırılarak kullanılır (kullanılacağı zaman **taze hazırlanır**).

C çözeltisi : 50 ml A çözeltisi ve 1 ml B çözeltisi karıştırılarak kullanılır (kullanılacağı zaman **taze hazırlanır**).

Folin çözeltisi : 100 g sodyum tungstat, 25 g sodyum molibdat .$2H_2O$, 50 ml % 85 g lik fosforik asid, 100 ml derişik HCl ve 700 ml distile su bir balona konularak 10 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Soğutulur. Üzerine 150 g Li_2SO_4 ilave edilip, geri soğutucu altında 15 dak. daha kaynatılır. Soğuduktan sonra, 5-6 damla Brom katılır. (çözelti bozuksa renk siyahlaşır, bu durumda çözelti tekrar hazırlanır, bozuk değilse

renk sarı yeşil olur). Çözelti distile su ile 1000 ml'ye tamamlanır ve kullanılır. Koyu renkli şişede saklanır, uzun süre dayanır.

Serum fizyolojik (% 0.9 g NaCl) : 0.9 g NaCl biraz suda çözülür ve hacmi 100 ml'ye distile su ile tamamlanır.

Protein stok standart çözeltisi (% 100 mg lık albumin çözeltisi):100 mg albumin biraz serum fizyolojik de çözüldükten sonra hacmi 100 ml'ye serum fizyolojik ile tamamlanır. hazırlanır.

Protein çalışma standart çözeltileri : Stok çözeltiden uygun hacimler alınarak % 5, 15, 25 mg albumin ihtiva edecek şekilde serum fizyolojik ile seyreltilerek hazırlanır (Deneyin yapılışına bakınız).

5.6.1.2.2. Deneyin Yapılışı

5 deney tübü alınarak numune (N), standart 1 (St1), standart 2(St2), standart 3(St3) ve kör (K) olmak üzere işaretlenir ve aşağıdaki gibi çalışılır.

	Numune (N)	St1 % 5 mg Albumin	St2 % 10 mg Albumin	St3 % 15 mg Albumin	Kör (K)
Albumin (%100mg)	-	25 µl	50 µl	75 µl	-
Doku veya tükürük süpernatantı	10 µl	-	-	-	-
Serum fizyolojik	490 µl	475 µl	450 µl	425 µl	0.5 ml
Toplam hacim	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml
Vortekste karıştırılır.					
C çözeltisi	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml
Vortekste iyice karıştırılır ve oda sıcaklığında 10 dak. bekletilir.					
Folin ayıracı	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml

Vortekste iyice karıştırılır, oda sıcaklığında 30 dak.. bekletilir. 30 dak.. sonunda 500 nm de köre karşı absorbanslar kaydedilir. Standart grafiği çizilir. Grafikten doku protein miktarı hesaplanır.

5.6.1.3. Doku Homojenatında ve Tükürükte Tromboplastik Aktivite Tayini

Tükürük ve doku örneklerinin tromboplastik aktiviteleri sağlıklı kişilerden alınan plazma kullanarak Quick metoduna göre tespit edildi. Tromboplastin kaynağı olarak doku homojenatı kullanıldı. $CaCl_2$ ilavesinden sonra fibrin oluşumu için geçen süre tayin edildi. Aktivitenin süre ile ters orantılı olarak değişitiği göz önünde bulunduruldu.

5.6.1.3.1.Gerekli Çözeltiler:

Sodyum sitrat çözeltisi (%3.8 g) : 3.8 g sodyum sitrat biraz distile suda çözülür ve hacmi distile su ile 100 ml'ye tamamlanır.

Plazma : Sağlıklı kişiden sitratlı kan (9 mL kan + 1 mL % 3.8g lık sitrat) alınarak plazması ayrılır.

Stok Kalsiyum klorür çözeltisi (0.2 M) : 2.22 gram $CaCl_2$ biraz distile suda çözülerek hacmi 100 mL'ye distile su ile tamamlanır.

Seyreltik Kalsiyum klorür çözeltisi (0.02 M) : 1 mL stok kalsiyum klorür çözeltisi üzerine 9 ml distile su konur ve karıştırılır. 37 ^oC de tutulur (**taze hazırlanır**).

5.6.1.3.2.Deneyin Yapılışı

37ºC lik su banyosunda :

	Küçük bir deney tüpü içine
Doku homojenatı veya tükürük örneği	0.1 mL
İlave edilir ve 2 dak. inkübe edilir.	
Plazma	0.1 mL
İlave edilir ve karıştırılır 30 saniye inkübe edilir	
0.02 M lık $CaCl_2$ çözeltisi	0.1 mL
İlave edilir ve karıştırılır. Pıhtı oluşumu için geçen süre kronometre ile tayin edilir.	

5.6.1.4. Tükürük ve Doku Süpernatantında İndirgenmiş Glutatyon (GSH) Tayini

GSH seviyesi tayini, *Elmann* ayıracı (5,5' dithio-bis (2 nitro) benzoik asit=DTNB) ile sülfhidril gruplarının reaksiyonu sonucu oluşan rengin absorbansının spektrofotometrik olarak değerlendirilmesi prensibiyle gerçekleştirildi .

5.6.1.4.1.Gerekli Çözeltiler

Sodyum sitrat çözeltisi (% 1 g) : 1 g sodyum sitrat tartılır, biraz distile suda çözülerek hacmi distile su ile 100 ml'ye tamamlanır.

Elmann ayıracı (% 40 mg DTNB) : 40 mg DTNB (5-5' ditiyobis 1-2 nitrobenzoik asit) tartılır, biraz sodyum sitrat çözeltisinde (% 1 g) çözülür. Hacmi %1g lık sodyum sitrat çözeltisi ile 100 ml'ye tamamlanır.

Proteinsizleştirme çözeltisi : 1.67 g metafosforik asit, 0.2 g etilen diamin tetra asetik asit sodyum tuzu (EDTA-Na), 30 g sodyum klorür ayrı ayrı biraz distile suda çözülür. Hepsi birleştirilir ve hacmi 100 ml'ye distile su ile tamamlanır.

Disodyum fosfat çözeltisi (0.3 M) : 4.26 gram Na_2HPO_4 veya (5.34 gram Na_2HPO_4. $2H_2O$) biraz distile suda çözülür ve hacim distile su ile 100 ml'ye tamamlanır.

5.6.1.4.2. Deneyin Yapılışı

Bir deney tüpüne 0.2 ml tükürük veya doku süpernatantı konur, vorteks ile karıştırılır. Üzerine 0.3 ml proteinsizleştirme çözeltisinden ilave edilir, vorteksle karıştırılır. 5 dak.. oda sıcaklığında bekletilir. 4000 rpm'de 10 dak. santrifüj edilir. Çökelti atılır. Süpernatant alınır. İki tane deney tübü alınır. Numune ve kör olarak işaretlenerek aşağıdaki gibi çalışılır.

	Numune	Kör
Distile su	-	0.2 ml
Süpernatant(tükürük veya dokudan elde edilen)	0.2 ml	-
Na_2HPO_4	0.8 ml	0.8 ml
Elmann ayıracı	0.1 ml	0.1 ml

Tüpler vortekste karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 5 dak.. bekletilir. Köre karşı 412 nm'de absorbanslar kaydedilir. Sonuçlar seyreltme faktörü ve oluşan sarı renkli ürünün 412 nm'de ekstinksiyon katsayısı ($13600/m^{-1}cm^{-1}$) kullanılarak hesaplanır.

5.6.1.5. Tükürük veya Doku Süpernatantında Lipid Peroksidasyon (LPO) Tayini

Bu deneyde malondialdehit (MDA) basta olmak üzere LPO ürünleri ile tiyobarbitürik asit (TBA) arasındaki reaksiyon sonucu oluşan pembe-kırmızı rengin absorbansı spektrofotometrik olarak değerlendirildi.

5.6.1.5.1. Gerekli Çözeltiler

TBA çözeltisi (0.047 M) : 500 mg TBA ile 6 ml 1 M lık NaOH ile karıştırılır. Üzerine 69 ml distile su ilave edilir.

NaOH (1 M) : 4 gram NaOH tartılır, biraz distile suda çözülür, hacmi 100 ml ye distile su ile tamamlanır.

Triklorasetik asit (TCA) çözeltisi (1.22 M, 0.6 M HCl deki): 20 ml TCA (%100 g TCA) ile 5 ml HCl (% 37 g lık, d=1.19 g/dl lik HCl) karıştırılır ve hacmi distile su ile 100 ml ye tamamlanır.

n-butanol : Orijinal şişesinden kullanılır.

5.6.1.5.2.Deneyin Yapılışı

2 tane deney tübü alınarak numune ve kör olmak üzere işaretlenir ve aşağıdaki gibi çalışılır.

	Numune	Kör
Süpernatant(tükürük veya dokudan elde edilen)	0.25 ml	-
Distile su	-	0.25 ml
TCA	1.25 ml	1.25 ml
Vortekste karıştırılır ve 15 dak. bekletilir.		

TBA	0.75 ml	0.75 ml
Vorteks ile karıştırılır ve 30 dak. kaynar su banyosunda inkübe edilir.		
n-butanol	2 ml	2 ml

İlave edilir. Vortekslenir ve 10 dak.. 3000 rpm'de santrifüj edilir. Butanol fazı alınarak 532 nm'de köre karşı absorbanslar kaydedilir. MDA için saptanmış ekstinksiyon kat sayısı ($1.56.10^5$ $M^{-1}cm^{-1}$) kullanılarak sonuçlar hesaplanır.

5.6.1.6. Kollajen Tayini

5.6.1.6.1. Gerekli Çözeltiler

% 0.1'lik Fast Green FCF boya çözeltisi
% 100'lük , % 90'lık, % 70'lik alkol çözeltileri
% 0.1 Sirus Red içeren doymuş pikrik asit çözeltisi
Metanol-0.1 N NaOH (1:1,v:v) çözeltisi

5.6.1.6.2. Deneyin Yapılışı

Deparafinizasyon yöntemi:

Parafine gömülmüş olan doku örnekleri

- 1-2 saat toluen veya ksilende bekletilir (Parafilmin beyaz rengi kaybolana kadar).
- % 100' lük alkol' de 2 dakika bekletilir
- % 90' lık alkol' de 2 dakika bekletilir
- % 70' lik alkol' de 2 dakika bekletilir, böylelikle hidratasyon sağlanır
- Dokular distile suya batırılıp çıkarılır
- Deparafinize dokular, distile suda 4^0 C'de 1 hafta süre ile saklanabilir.

Kollajen Tayin Metodu:

- Deparafinize edilen örnekler cam tüpe alınır. Üzerlerine, % 0.1 Fast Green FCF, % 0.1 Sirus Red içeren doymuş pikrik asit çözeltisinden 0.2 ml eklenir.
- Tüpler alüminyum folyo ile kaplanır ve oda sıcaklığında 30 dakika rotary shaker'da inkübe edilir.
- Tüpdeki sıvı dikkatlice çekilir ve örnekler sıvı renksiz hale gelene kadar distile su ile birkaç defa yıkanır.
- Örneğin üzerine metanol-0.1 N NaOH (1:1,v:v) çözeltisinden 1 ml ilave edilir. Birkaç saniye içinde boya dokudan ayrılır.
- Elde edilen sıvının absorbansı 540 ve 605 nm'de okunur.
- Elde edilen renk 4^0 C de 7 gün stabildir.

Kollajen ve kollajen olmayan protein miktarlarının hesaplanması:

Kollajen olmayan protein miktarı (mg): 605 nm Abs./2.08

Kollajen miktarı (µg) : 540 nm Abs.- (0.291 x 605 nm Abs.) / 38.4

Kollajen oranı: µg kollajen/ (µg kollajen+ mg kollajen olmayan protein)

5.7. Histolojik Değerlendirme

5.7.1. Histolojik Preparatların Hazırlanması

Histolojik değerlendirme öncesinde, %10'luk formalin ile tespit edilmiş olan doku örnekleri 1 gece içinde su bulunan şişelerde bekletilip daha sonra yükselen alkol serilerinden geçirilerek %70'lik alkolde 15 dak., %90'lık alkolde 15 dak., %96' lık alkolde 30 dak.., %1002 lük alkolde 30 dak. (2 defa) dehidrate edildi, toluende 2 defa 30 dak.. bekletilerek şeffaflaştırıldı. 60°C'lik etüvdeki parafinde bir gece boyunca bekletilip oda ısısında, parafin içine gömülerek bloklandı ve etiketlendi. Bu bloklardan Reichard Jung 1165 Rotocut döner mikrotom ile 5 µm kalınlığındaki kesitler alınarak kollajen lifleri göstermek için Masson'un trikrom boyaması yapıldı. Boyalı kesitler Olympus BH2 fotomikroskop ile incelenerek fotoğraflandırıldı (Olympus U-CMAD3).

Masson'un Trikrom Boyama Metodu:

1. 5µm kesitleri 2-3saat toluende bekletildi.
2. %100'lük alkol 2 dak. bekletildi
3. %90' lük alkol 2 dak. bekletildi.
4. %70' lük alkol 2 dak. bekletildi
5. Deparafinize kesitleri distile sudan geçirildi
6. Hematoksilende 2-3 dak. bekletildi.
7. Musluk suyunda 10 dak. bekletildi
8. Periyodik asit fuksin 10 dak. bekletildi.
9. Çeşme suyu 15 dak. bekletildi.
10. Fosfomolibdik asit solüsyonu 15 dak. bekletildi.
11. Distile sudan geçirildi
12. Light green 4 dak. boyandı.
13. %1'lik Asetik asit solüsyonunda 1-2 dak. bekletildi
14. Alkol serilerinden geçirerek dehidrate edilir (%90, %95,%100)
15. Toluende 2 kez 15 dak. bekletildi
16. Entellan ile kapatılma

Doku harabiyetinin histolojik olarak skorlanması: 0= hasar yok ; 1= hafif hasar; 2=orta hasar; 3=yoğun hasar şeklinde aşağıda belirtilen kriterler bazında uygulandı: Vazokonjesyon, lökosit infiltrasyonu ve kollajen lif yapısı. Kesitlerdeki kollajen yapısı ise benzer şekilde skorlandı: 1= az kollajen; 2=orta kollajen; 3=yoğun kollajen(56).

Hastalardan elde edilen tükürük örnekleri May Grunwald – Giemza metodundan yararlanılarak boyandı ve boyanmış tükürük örnekleri Olympus BH2 fotomikroskop ile incelenerek fotoğraflandırıldı (Olympus U-CMAD3).

May Grunwald - Giemza boyama Metodu:

1-Tükürük örneklerinden lam üzerine alınan sürüntüler havada kurutularak fikse edildi.
2-Örnekler önce 7 dakika May Grunwald solüsyonunda bekletildi.
3-Giemza boyama solüsyonunda 13 dakika boyandı
4-İki kez distile sudan geçirildi.
5-Havada kurutularak entellan ile kapatıldı.

5.8. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olanan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Grup içi tekrarlayan ölçümlerin analizinde Friedman Testi, anlamlılığa neden olan dönemin tespitinde Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi; grup içi anlamlılığa neden olan dönemin tespitinde Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

6. BULGULAR

Çalışmamızda 13 erkek, 28 kadın toplam 41 birey yer aldı. Kontrol grubunun (1. Grup) yaş ortalaması 22±1.49, kollajen fibril grubunun (2. grup) yaş ortalaması 21.6±1.1, jelatin sünger grubunun (3. grup) yaş ortalaması 21.6±1.5, granül halde kitozan grubunun (4.grup) yaş ortalaması 21.2±1.0 olarak tespit edildi. Gruplar arasında yaş ortalaması yada cinsiyet çeşitliliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. (p> 0,1)

Biyokimyasal ve histolojik incelemeler için hastalarda operasyon öncesi ve sonrasında alınmak üzere toplam 80 adet dişeti örneği ve operasyon öncesi, operasyondan bir saat sonra, operasyondan üç gün sonra ve operasyondan sekiz gün sonra olmak üzere 160 adet tükürük örneği elde edildi ve biyokimyasal ve histolojik açıdan değerlendirildi.

6.1. Biyokimyasal Değerlendirme

6.1.1 Tükürük Verilerine İlişkin Değerlendirmeler

Tablo 1: Tükürük Akış Hızına (TAH) İlişkin Değerlendirmeler

TAH (mL/dak)	**Grup I**	**Grup II**	**Grup III**	**Grup IV**	^{+}p
	Ort±SD (Medyan)	**Ort±SD (Medyan)**	**Ort±SD (Medyan)**	**Ort±SD (Medyan)**	
İşlem öncesi (T0)	0,45±0,14 (0,44)	0,65±0,12 (0,63)	0,74±0,59 (0,60)	0,80±0,29 (0,77)	***0,014****
1. saat (T1)	0,59±0,43 (0,57)	0,68±0,43 (0,60)	0,47±0,30 (0,40)	0,80±0,52 (0,75)	*0,360*
3. gün (T2)	0,77±0,33 (0,71)	0,82±0,24 (0,75)	0,94±0,36 (0,88)	0,99±0,30 (1,00)	*0,390*
8. gün (T3)	0,80±0,43 (0,72)	0,80±0,21 (0,80)	0,74±0,19 (0,69)	0,79±0,32 (0,69)	*0,798*
^{++}p	***0,015****	***0,154***	***0,020****	***0,129***	

•T0-T1	*0,953*	*0,721*	*0,139*	*0,610*
•T0-T2	***0,015****	*0,055*	*0,126*	*0,169*
•T0-T3	***0,014****	*0,100*	*0,441*	*1,000*
•T1-T2	*0,213*	*0,213*	***0,008*** **	*0,139*
•T1-T3	*0,441*	*0,328*	*0,092*	*0,799*
•T2-T3	*0,878*	*0,894*	*0,444*	*0,059*

+ Kruskal Wallis Test *++ Friedman Test* *• Wilcoxon sign test*

** p≤0.05* *** p≤0.01*

Grup I : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye herhangi bir lokal hemostatik ajan uygulanmayan grup.

Grup II : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye kollajen fibril esaslı lokal hemostatik ajan (Lyostypt, B. Braun Almanya) uygulanan grup.

Grup III : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye jelatin sünger esaslı lokal hemostatik ajan (Gelatamp®, Roeko Almanya) uygulanan grup.

Grup IV : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye granül halde kitozan esaslı lokal hemostatik ajan (Celox®, Medtrade İngiltere) uygulanan grup.

Grupların işlem öncesi TAH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p< 0.05$). Grup I'in işlem öncesi TAH düzeyi, Grup II ($p:0.005$; $p<0.01$) ve Grup IV'den ($p:0.005$; $p<0.01$) anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Diğer grupların işlem öncesi TAH düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Grupların 1. saat, 3. gün ve 8. gün TAH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

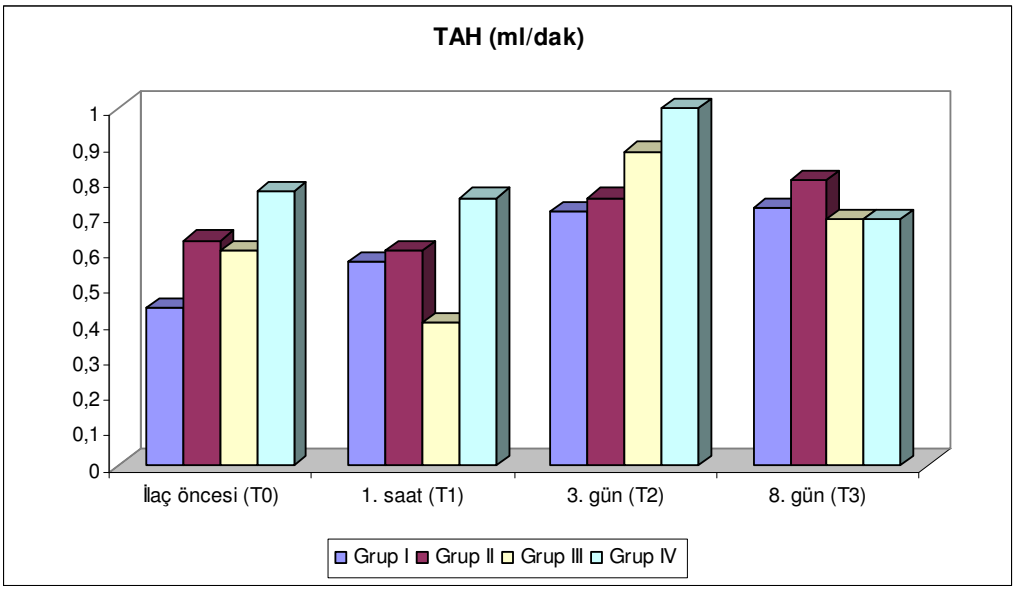
Grup I'de; işlem öncesi, 1. saat, 3. gün ve 8. gün TAH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). İşlem öncesine göre 3. gün ve 8. gün TAH düzeylerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Diğer zamanlardaki TAH düzeyleri arasında anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Grup II'de; işlem öncesi, 1. saat, 3. gün ve 8. gün TAH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Grup III'de; işlem öncesi, 1. saat, 3. gün ve 8. gün TAH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). 1. saate göre 3. gün TAH düzeyinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0.01$). Diğer zamanlardaki TAH düzeyleri arasında anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Grup IV'te; işlem öncesi, 1. saat, 3. gün ve 8. gün TAH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Grafik 1: Tükürük Akış Hızına İlişkin Değerlendirmeler



Tablo 2: pH Düzeyine İlişkin Değerlendirmeler

pH	Grup I Ort±SD (Medyan)	Grup II Ort±SD (Medyan)	Grup III Ort±SD (Medyan)	Grup IV Ort±SD (Medyan)	^{+}p
İşlem öncesi (T0)	7,60±0,84 (8)	7,45±0,52 (7)	7,50±0,52 (7,5)	7,60±0,70 (7,5)	*0,938*
1. saat (T1)	6,80±2,53 (7,5)	7,36±0,67 (7)	6,40±2,32 (7)	7,50±1,08 (7,5)	*0,545*
3. gün (T2)	7,60±0,51 (8)	7,54±0,52 (8)	7,60±0,96 (7,5)	8,30±0,67 (8)	*0,070*
8. gün (T3)	7,90±0,56 (8)	7,63±0,50 (8)	7,00±2,58 (7,5)	7,70±0,67 (7,5)	*0,743*
^{++}p	***0,301***	***0,738***	***0,214***	***0,035****	
•T0-T1	*0,317*	*0,655*	*0,096*	*0,739*	
•T0-T2	*1,000*	*0,564*	*0,705*	***0,035****	
•T0-T3	*0,257*	*0,480*	*1,000*	*0,739*	
•T1-T2	*0,414*	*0,414*	*0,084*	***0,033****	
•T1-T3	*0,109*	*0,317*	*0,256*	*0,480*	
•T2-T3	*0,083*	*0,705*	*0,739*	***0,034****	

$^{+}$ *Kruskal Wallis Test* $^{++}$ *Friedman Test* • *Wilcoxon sign test*

** $p \leq 0.05$*

Grup I : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye herhangi bir lokal hemostatik ajan uygulanmayan grup.

Grup II : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye kollajen fibril esaslı lokal hemostatik ajan (Lyostypt® , B. Braun Almanya) uygulanan grup.

Grup III : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye jelatin sünger esaslı lokal hemostatik ajan (Gelatamp®, Roeko Almanya) uygulanan grup.

Grup IV : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye granül halde kitozan esaslı lokal hemostatik ajan (Celox®, Medtrade İngiltere) uygulanan grup.

Grupların işlem öncesi, 1. saat, 3. gün ve 8. gün pH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

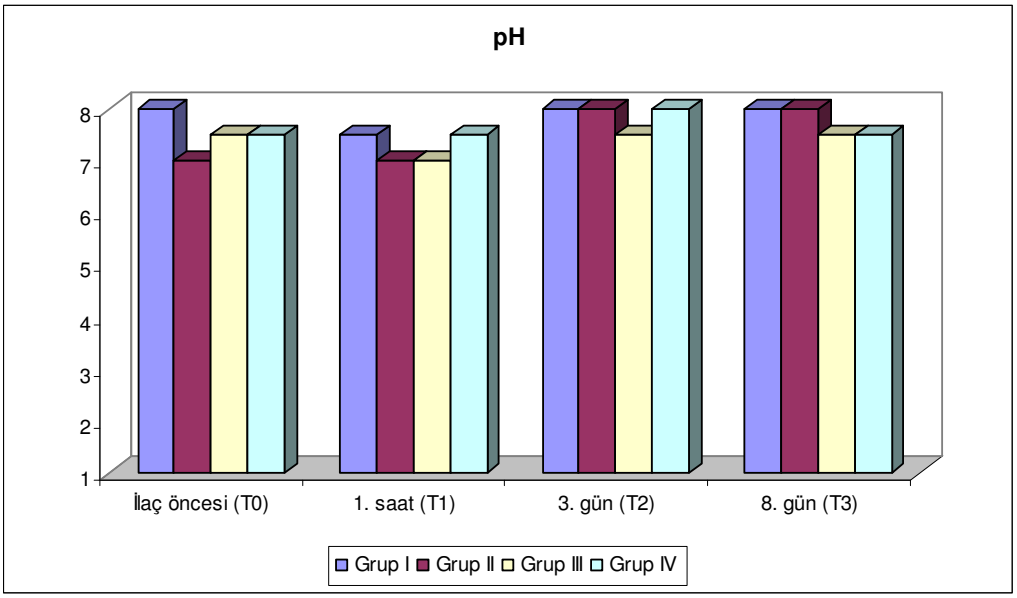
Grup I'de; işlem öncesi, 1. saat, 3. gün ve 8. gün pH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Grup II'de; işlem öncesi, 1. saat, 3. gün ve 8. gün pH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Grup III'te; işlem öncesi, 1. saat, 3. gün ve 8. gün pH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Grup IV'de; işlem öncesi, 1. saat, 3. gün ve 8. gün pH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.05). İşlem öncesi ve 1. saatteki pH düzeyine göre 3. gün pH düzeyinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). 3. gün pH düzeyine göre 8. gün pH düzeyinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). Diğer zamanlardaki pH düzeyleri arasında anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

Grafik 2: pH Düzeyine İlişkin Değerlendirmeler



Tablo 3: Tamponlama Kapasitesine (TK) İlişkin Değerlendirmeler

TK	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	^{+}p
İşlem öncesi (T0)	2,75±0,71 (3)	3,22±0,60 (3)	2,85±0,67 (3)	3,10±0,31 (3)	*0,321*
1. saat (T1)	3,50±1,58 (4)	3,63±1,02 (3)	3,00±1,33 (3,5)	3,40±0,84 (4)	*0,714*
3. gün (T2)	2,55±0,89 (3)	2,95±0,41 (3)	2,60±0,70 (2,5)	3,00±0,58 (3)	*0,268*
8. gün (T3)	3,20±0,82 (3,2)	3,18±0,60 (3)	3,15±1,35 (3,2)	2,80±1,13 (3)	*0,730*
^{++}p	***0,041****	***0,225***	***0,433***	***0,252***	
•T0-T1	*0,117*	*0,250*	*0,582*	*0,257*	
•T0-T2	*0,666*	*0,165*	*0,541*	*0,516*	
•T0-T3	*0,254*	*1,000*	*0,403*	*0,450*	
•T1-T2	*0,136*	*0,107*	*0,357*	*0,154*	
•T1-T3	*0,512*	*0,190*	*0,623*	*0,190*	
•T2-T3	***0,016****	*0,262*	*0,190*	*0,674*	

$^{+}$ *Kruskal Wallis Test* $^{++}$ *Friedman Test* • *Wilcoxon sign test*

* $p \leq 0.05$

Grup I : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye herhangi bir lokal hemostatik ajan uygulanmayan grup.

Grup II : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye kollajen fibril esaslı lokal hemostatik ajan (Lyostypt® , B. Braun Almanya) uygulanan grup.

Grup III : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye jelatin sünger esaslı lokal hemostatik ajan (Gelatamp®, Roeko Almanya) uygulanan grup.

Grup IV : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye granül halde kitozan esaslı lokal hemostatik ajan (Celox®, Medtrade İngiltere) uygulanan grup.

Grupların işlem öncesi, 1. saat, 3. gün ve 8. gün TK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

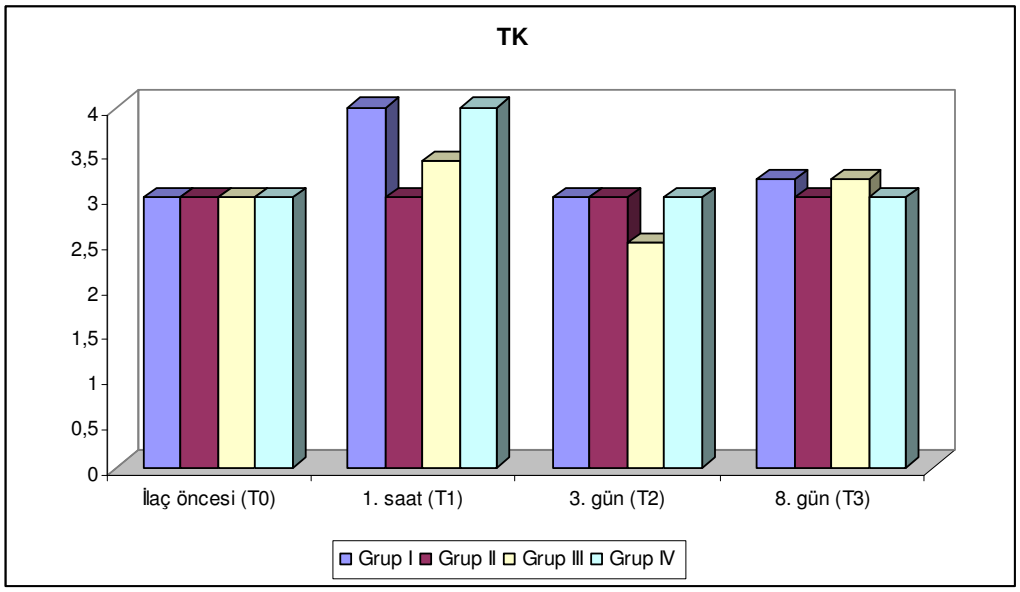
Grup I'de; işlem öncesi, 1. saat, 3. gün ve 8. gün TK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). 3. gün TK düzeyine göre 8. gün TK düzeyinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Diğer zamanlardaki TK düzeyleri arasında anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Grup II'de; işlem öncesi, 1. saat, 3. gün ve 8. gün TK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Grup III'te; işlem öncesi, 1. saat, 3. gün ve 8. gün TK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Grup IV'de; işlem öncesi, 1. saat, 3. gün ve 8. gün TK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Grafik 3: Tamponlama Kapasitesine İlişkin Değerlendirmeler



Tablo 4: Tromboplastik Aktivite' ye İlişkin Değerlendirmeler

TrA (sn)	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	^{+}p
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
İşlem öncesi (T0)	69,00±20,54 (69,5)	78,54±18,98 (79)	101,10±39,21 (99)	75,20±25,65 (78)	*0,154*
1. saat (T1)	64,70±46,92 (62,5)	113,36±52,82 (97)	100,50±75,14 (72,5)	131,20±66,07 (109,5)	***0,032****
3. gün (T2)	72,50±26,86 (68)	72,82±12,73 (71)	88,20±47,51 (82,5)	61,20±22,40 (53,5)	*0,318*
8. gün (T3)	78,80±34,38 (76)	76,36±38,73 (72)	89,50±34,07 (98,5)	72,50±17,11 (75,5)	*0,214*
^{++}p	***0,633***	***0,045****	***0,715***	***0,001****	
•T0-T1	*0,678*	*0,083*	*0,953*	***0,005****	
•T0-T2	*0,515*	*0,721*	*0,236*	*0,093*	
•T0-T3	*0,293*	*0,965*	*0,575*	*0,441*	
•T1-T2	*0,575*	***0,037****	*0,594*	***0,005****	
•T1-T3	*0,333*	***0,050****	*0,575*	***0,005****	
•T2-T3	*0,878*	*0,477*	*0,575*	*0,153*	

$^{+}$ *Kruskal Wallis Test* $^{++}$ *Friedman Test* • *Wilcoxon sign test*

* *p≤0.05* ** *p≤0.01*

Grup I : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye herhangi bir lokal hemostatik ajan uygulanmayan grup.

Grup II : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye kollajen fibril esaslı lokal hemostatik ajan (Lyostypt® , B. Braun Almanya) uygulanan grup.

Grup III : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye jelatin sünger esaslı lokal hemostatik ajan (Gelatamp®, Roeko Almanya) uygulanan grup.

Grup IV : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye granül halde kitozan esaslı lokal hemostatik ajan (Celox®, Medtrade İngiltere) uygulanan grup.

Grupların 1. saat TrA' leri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p< 0.05$). Grup I'in 1. saat TrA , Grup II ($p:0.024$; $p<0.05$) ve Grup IV'ten ($p:0.002$; $p<0.01$) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Diğer grupların 1. saat TrA' leri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Grupların işlem öncesi, 3. gün ve 8. gün TrA'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

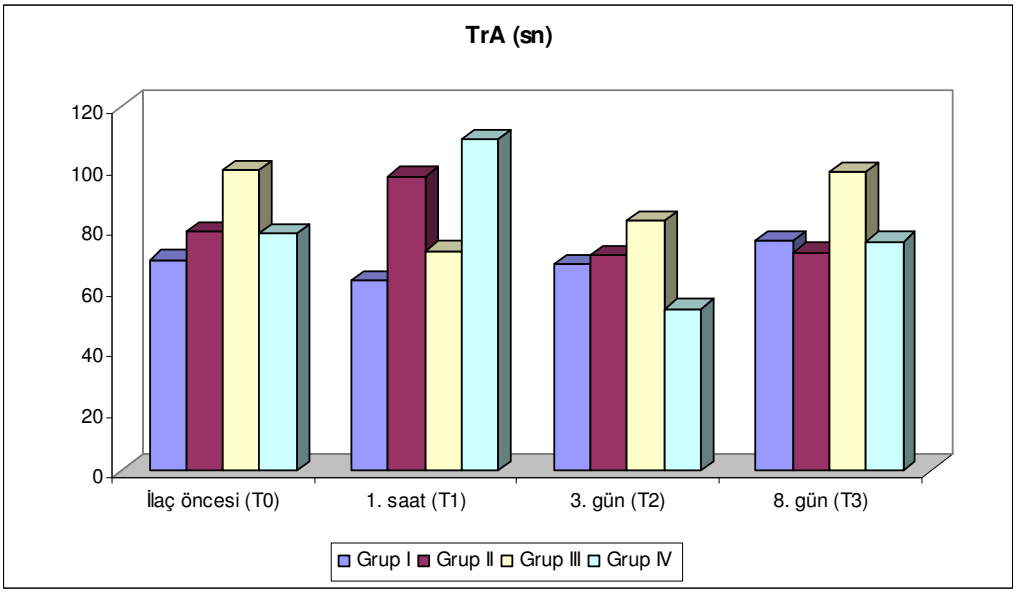
Grup I'de; işlem öncesi, 1. saat, 3. gün ve 8. gün TrA'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Grup II'de; işlem öncesi, 1. saat, 3. gün ve 8. gün TrA'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). 1. saatteki TrA'lerine göre 3. gün ve 8. gün TrA'leri arasında görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Diğer zamanlardaki TrA'leri arasında anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Grup III'te; işlem öncesi, 1. saat, 3. gün ve 8. gün TrA'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Grup IV'de; işlem öncesi, 1. saat, 3. gün ve 8. gün TrA'leri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). İşlem öncesi TrA'lerine göre 1. saatteki TrA'lerinde görülen azalma ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). 1. saate göre 3. gün ve 8. gün TrA'lerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$). Diğer zamanlardaki TrA'leri arasında anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Grafik 4: Tromboplastik Aktivite' ye İlişkin Değerlendirmeler



Tablo 5: Total Protein Düzeyine İlişkin Değerlendirmeler

Protein (mg/ dl)	**Grup I**	**Grup II**	**Grup III**	**Grup IV**	^{+}p
	Ort±SD (Medyan)	**Ort±SD (Medyan)**	**Ort±SD (Medyan)**	**Ort±SD (Medyan)**	
İşlem öncesi (T0)	173,00±68,92 (177,7)	157,50±52,74 (145)	218,40±114,76 (169)	168,25±64,28 (168,75)	*0,581*
3. gün (T2)	178,60±85,26 (157)	191,72±65,08 (174)	211,75±94,12 (183,5)	156,47±56,49 (141)	*0,553*
8. gün (T3)	175,76±74,02 (147,7)	191,60±81,13 (204,7)	183,93±58,91 (187,05)	196,73±84,35 (209,57)	*0,957*
^{++}p	***0,407***	***0,148***	***0,150***	***0,301***	
•T0-T2	*0,799*	*0,061*	*0,153*	*0,646*	
•T0-T3	*0,508*	*0,213*	*0,169*	*0,333*	
•T2-T3	*0,799*	*0,859*	*0,308*	*0,139*	

$^{+}$ *Kruskal Wallis Test* $^{++}$ *Friedman Test* • *Wilcoxon sign test*

Grup I : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye herhangi bir lokal hemostatik ajan uygulanmayan grup.

Grup II : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye kollajen fibril esaslı lokal hemostatik ajan (Lyostypt® , B. Braun Almanya) uygulanan grup.

Grup III : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye jelatin sünger esaslı lokal hemostatik ajan (Gelatamp®, Roeko Almanya) uygulanan grup.

Grup IV : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye granül halde kitozan esaslı lokal hemostatik ajan (Celox®, Medtrade İngiltere) uygulanan grup.

Grupların işlem öncesi, 1. saat, 3. gün ve 8. gün Pr Sup düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

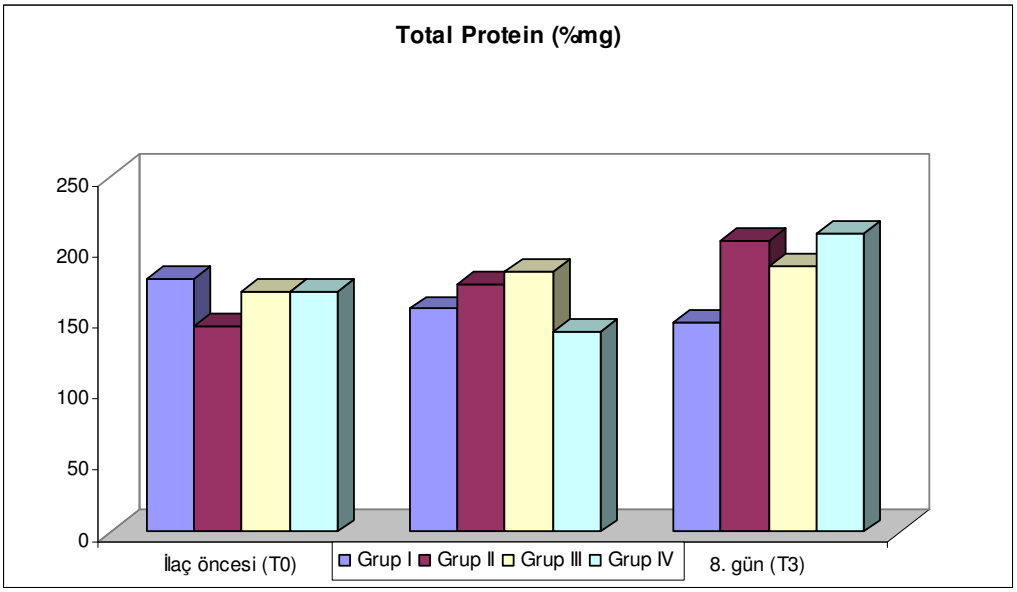
Grup I'de; işlem öncesi, 1. saat, 3. gün ve 8. gün Pr Sup düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Grup II'de; işlem öncesi, 1. saat, 3. gün ve 8. gün Pr Sup düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Grup III'de; işlem öncesi, 1. saat, 3. gün ve 8. gün Pr Sup düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Grup IV'te; işlem öncesi, 1. saat, 3. gün ve 8. gün Pr Sup düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Grafik 5: Total Protein Düzeyine İlişkin Değerlendirmeler



Tablo 6: GSH Düzeyine İlişkin Değerlendirmeler

GSH (mg/dL)	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	^{+}p
İşlem öncesi (T0)	0,66±0,26 (0,62)	0,49±0,30 (0,34)	0,59±0,33 (0,59)	0,84±0,47 (0,62)	*0,144*
3. gün (T2)	0,36±0,21 (0,29)	0,53±0,36 (0,53)	0,62±0,36 (0,63)	1,65±0,99 (1,73)	***0,003****
8. gün (T3)	1,50±1,06 (1,16)	2,00±1,10 (2,54)	1,74±1,57 (1,21)	2,76±0,95 (2,86)	*0,116*
^{++}p	***0,003****	***0,001****	***0,025****	***0,014****	
•T0-T2	***0,022****	*0,789*	*0,838*	*0,074*	
•T0-T3	***0,037****	***0,003****	***0,022****	***0,007****	
•T2-T3	***0,005****	***0,003****	***0,017****	***0,037****	

$^{+}$ *Kruskal Wallis Test* $^{++}$ *Friedman Test* • *Wilcoxon sign test*

* *p≤0.05* ** *p≤0.01*

Grup I : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye herhangi bir lokal hemostatik ajan uygulanmayan grup.

Grup II : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye kollajen fibril esaslı lokal hemostatik ajan (Lyostypt® , B. Braun Almanya) uygulanan grup.

Grup III : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye jelatin sünger esaslı lokal hemostatik ajan (Gelatamp®, Roeko Almanya) uygulanan grup.

Grup IV : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye granül halde kitozan esaslı lokal hemostatik ajan (Celox®, Medtrade İngiltere) uygulanan grup.

Grupların 3. gün GSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Grup IV'ün 3. gün GSH düzeyleri, Grup I ($p:0.001$; $p<0.01$), Grup II ($p:0.008$; $p<0.01$) ve Grup III'den ($p:0.017$; $p<0.05$) anlamlı şekilde yüksektir. Diğer grupların 3. gün GSH düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Grupların işlem öncesi ve 8. gün GSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

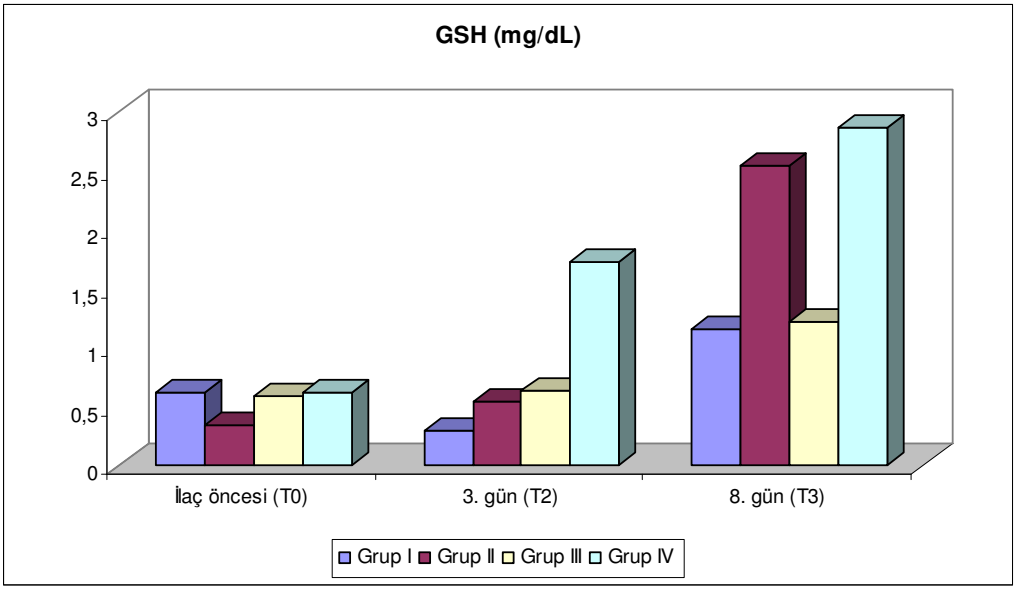
Grup I'de; işlem öncesi, 3. gün ve 8. gün GSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). İşlem öncesine göre 3. gün GSH mg/dL düzeyinde görülen düşüş ($p<0.05$) ve 8. gün GSH düzeyinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). 3. güne göre 8. gün GSH düzeyinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0.01$).

Grup II'de; işlem öncesi, 3. gün ve 8. gün GSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). İşlem öncesine ve 3. güne göre 8. gün GSH düzeyinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0.01$). İşlem öncesi ve 3. gün GSH düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$)

Grup III'de; işlem öncesi, 3. gün ve 8. gün GSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). İşlem öncesine ve 3. güne göre 8. gün GSH düzeyinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). İşlem öncesi ve 3. gün GSH düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$)

Grup IV'te; işlem öncesi, 3. gün ve 8. gün GSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). İşlem öncesine ($p<0.01$) ve 3. güne ($p<0.05$) göre 8. gün GSH düzeyinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır. İşlem öncesi ve 3. gün GSH düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$)

Grafik 6: GSH Düzeyine İlişkin Değerlendirmeler



Tablo 7: LPO Düzeyine İlişkin Değerlendirmeler

LPO (nmolMDA/mL)	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	^{+}p
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
İşlem öncesi (T0)	1,94±1,92 (1,12)	2,75±2,29 (1,58)	1,52±1,05 (1,37)	1,39±0,77 (1,02)	*0,667*
3. gün (T2)	2,51±2,33 (1,73)	1,63±1,77 (1,48)	1,45±1,01 (1,18)	1,23±0,62 (1,07)	*0,911*
8. gün (T3)	1,35±1,01 (1,30)	1,78±1,53 (1,17)	0,98±0,66 (0,94)	1,33±1,16 (0,94)	*0,645*
^{++}p	***0,150***	***0,012****	***0,368***	***0,741***	
•T0-T2	*0,063*	*0,062*	*0,575*	*0,878*	
•T0-T3	*0,415*	***0,021****	*0,314*	*0,759*	
•T2-T3	*0,083*	*0,286*	*0,169*	*0,721*	

$^{+}$ Kruskal Wallis Test *$^{++}$ Friedman Test* *• Wilcoxon sign test*

** p≤0.05*

Grup I : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye herhangi bir lokal hemostatik ajan uygulanmayan grup.

Grup II : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye kollajen fibril esaslı lokal hemostatik ajan (Lyostypt® , B. Braun Almanya) uygulanan grup.

Grup III : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye jelatin sünger esaslı lokal hemostatik ajan (Gelatamp®, Roeko Almanya) uygulanan grup.

Grup IV : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye granül halde kitozan esaslı lokal hemostatik ajan (Celox®, Medtrade İngiltere) uygulanan grup.

Grupların işlem öncesi, 3. gün ve 8. gün LPO düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Grup I'de; işlem öncesi, 3. gün ve 8. gün LPO düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

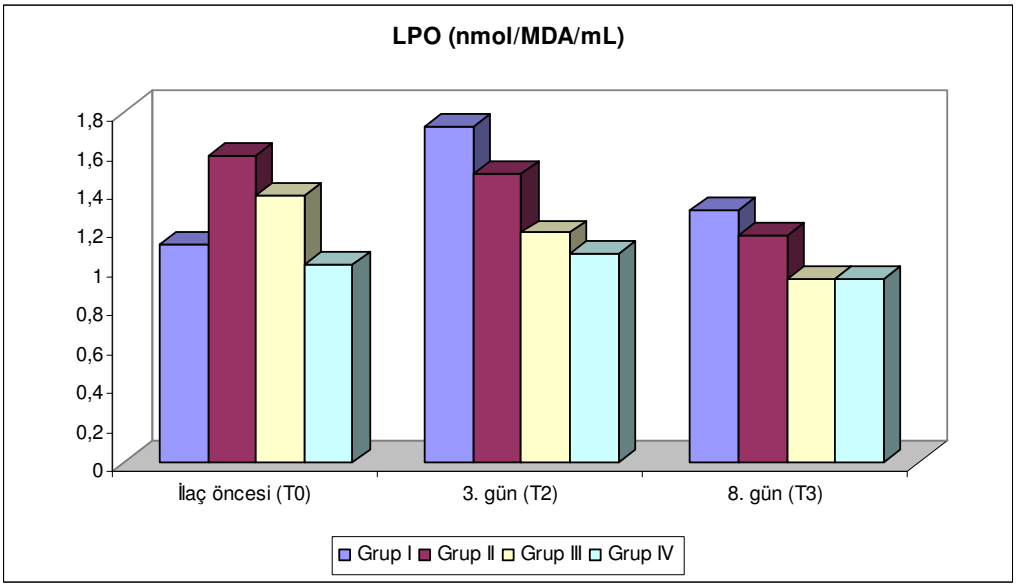
Grup II'de; işlem öncesi, 3. gün ve 8. gün LPO düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.05). İşlem öncesine göre 8.

gün LPO düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Diğer zamanlardaki LPO düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$)

Grup III'de; işlem öncesi, 3. gün ve 8. gün LPO düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Grup IV'te; işlem öncesi, 3. gün ve 8. gün LPO düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Grafik 7: LPO Düzeyine İlişkin Değerlendirmeler



6.1.2. Diş Eti Verilerine İlişkin Değerlendirmeler

Tablo 8: Total Protein Düzeyine İlişkin Değerlendirmeler

Protein (% mg)	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	^{+}p
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
İşlem öncesi (T0)	107,79±115,90 (53)	107,11±77,43 (100)	113,64±93,00 (107,2)	88,17±116,65 (57,2)	*0,664*
8. gün (T3)	21,78±21,07 (14,7)	30,59±21,31 (20,9)	26,24±18,90 (22,8)	41,70±38,18 (22,8)	*0,426*
$^{\bullet}p$	***0,005****	***0,033****	***0,005****	***0,203***	

$^{+}$ *Kruskal Wallis Test* $^{\bullet}$ *Wilcoxon sign test*

** p≤0.05* *** p≤0.01*

Grup I : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye herhangi bir lokal hemostatik ajan uygulanmayan grup.

Grup II : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye kollajen fibril esaslı lokal hemostatik ajan (Lyostypt® , B. Braun Almanya) uygulanan grup.

Grup III : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye jelatin sünger esaslı lokal hemostatik ajan (Gelatamp®, Roeko Almanya) uygulanan grup.

Grup IV : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye granül halde kitozan esaslı lokal hemostatik ajan (Celox®, Medtrade İngiltere) uygulanan grup.

Grupların işlem öncesi ve 8. gün protein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

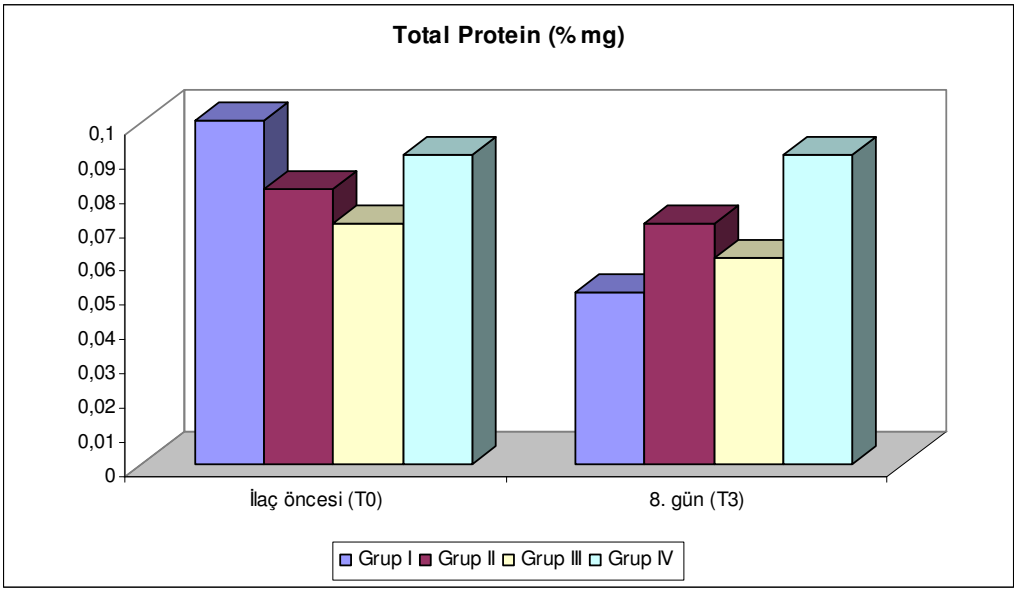
Grup I'de; işlem öncesine göre 8. gün protein düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0.01$).

Grup II'de; işlem öncesine göre 8. gün protein düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

Grup III'te; işlem öncesine göre 8. gün protein düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0.01$).

Grup IV'te; işlem öncesine göre 8. gün protein düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

Grafik 8: Total Protein Düzeyine İlişkin Değerlendirmeler



Tablo 9: GSH (ug/mgpr) Düzeyine İlişkin Değerlendirmeler

GSH (ug/mgPr)	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	^{+}p
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
İşlem öncesi (T0)	24,06±31,02 (7,2)	18,76±40,60 (4,3)	16,81±25,13 (7,3)	31,18±56,99 (8,5)	*0,691*
8. gün (T3)	11,26±12,46 (5,9)	19,65±26,25 (6,2)	31,95±46,25 (17,3)	61,61±68,78 (27,1)	*0,179*
$^{\bullet}p$	***0,314***	***0,424***	***0,114***	***0,241***	

$^{+}$ *Kruskal Wallis Test* $^{\bullet}$ *Wilcoxon sign test*

Grup I : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye herhangi bir lokal hemostatik ajan uygulanmayan grup.

Grup II : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye kollajen fibril esaslı lokal hemostatik ajan (Lyostypt® , B. Braun Almanya) uygulanan grup.

Grup III : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye jelatin sünger esaslı lokal hemostatik ajan (Gelatamp®, Roeko Almanya) uygulanan grup.

Grup IV : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye granül halde kitozan esaslı lokal hemostatik ajan (Celox®, Medtrade İngiltere) uygulanan grup.

Grupların işlem öncesi ve 8. gün GSH ug/mgpr düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

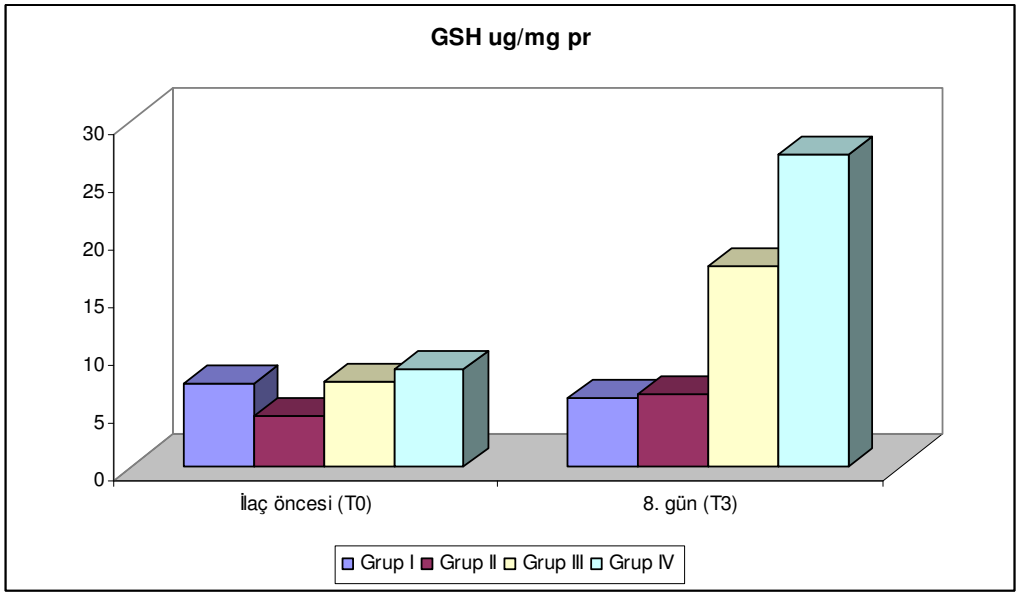
Grup I'de; işlem öncesine göre 8. gün GSH ug/mgpr düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

Grup II'de; işlem öncesine göre 8. gün GSH ug/mgpr düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

Grup III'te; işlem öncesine göre 8. gün GSH ug/mgpr düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

Grup IV'te; işlem öncesine göre 8. gün GSH ug/mgpr düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

Grafik 9: GSH (ug/mgpr) Düzeyine İlişkin Değerlendirmeler



Tablo 10: LPO (nmol MDA/mg-Pr) Düzeyine İlişkin Değerlendirmeler

LPO (nmol MDA/mg-Pr)	**Grup I** **Ort±SD (Medyan)**	**Grup II** **Ort±SD (Medyan)**	**Grup III** **Ort±SD (Medyan)**	**Grup IV** **Ort±SD (Medyan)**	^{+}p
İşlem öncesi (T0)	2,39±3,31 (0,81)	2,73±5,28 (0,96)	2,35±3,29 (1,16)	7,75±15,73 (2,82)	*0,721*
8. gün (T3)	39,72±83,15 (12,5)	5,93±6,87 (2,30)	7,23±7,96 (3,59)	6,71±7,10 (2,97)	*0,199*
$^{\bullet}p$	***0,005*****	***0,131***	***0,028****	***0,285***	

$^{+}$ *Kruskal Wallis Test* $^{\bullet}$ *Wilcoxon sign test*

** p≤0.05* *** p≤0.01*

Grup I : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye herhangi bir lokal hemostatik ajan uygulanmayan grup.

Grup II : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye kollajen fibril esaslı lokal hemostatik ajan (Lyostypt® , B. Braun Almanya) uygulanan grup.

Grup III : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye jelatin sünger esaslı lokal hemostatik ajan (Gelatamp®, Roeko Almanya) uygulanan grup.

Grup IV : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye granül halde kitozan esaslı lokal hemostatik ajan (Celox®, Medtrade İngiltere) uygulanan grup.

Grupların işlem öncesi ve 8. gün LPO nmol MDA/mg-Pr düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

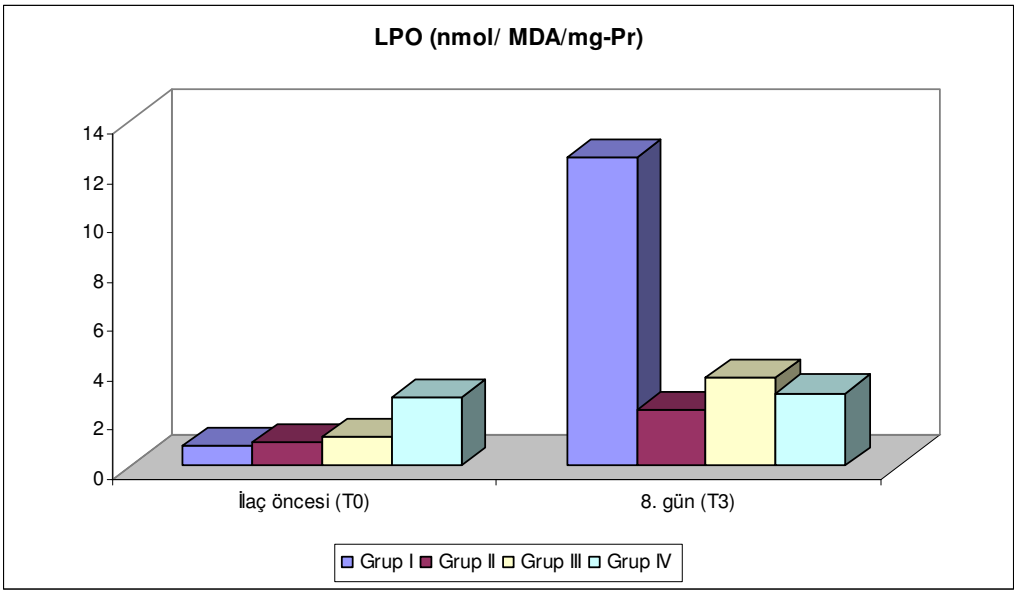
Grup I'de; işlem öncesine göre 8. gün LPO nmol MDA/mg-Pr düzeyinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$).

Grup II'de; işlem öncesine göre 8. gün LPO nmol MDA/mg-Pr düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Grup III'te; işlem öncesine göre 8. gün LPO nmol MDA/mg-Pr düzeyinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Grup IV'te; işlem öncesine göre 8. gün LPO nmol MDA/mg-Pr düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Grafik 10: LPO (nmol MDA/mg-Pr) Düzeyine İlişkin Değerlendirmeler



Tablo 11: TrA (sec/ug Pr)'ye İlişkin Değerlendirmeler

TrA(sn/ug Pr)	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	^{+}p
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
İşlem öncesi (T0)	0,74±0,76 (0,42)	0,71±0,86 (0,40)	0,89±0,76 (0,83)	2,57±3,55 (1,03)	*0,783*
8. gün (T3)	11,64±16,59 (7,66)	2,99±2,44 (2,73)	6,51±12,84 (1,32)	5,18±5,09 (4,08)	*0,407*
$^{\bullet}p$	***0,005****	***0,021****	***0,013****	***0,114***	

$^{+}$ *Kruskal Wallis Test* $^{\bullet}$ *Wilcoxon sign test*

** p≤0.05* *** p≤0.01*

Grup I : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye herhangi bir lokal hemostatik ajan uygulanmayan grup.

Grup II : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye kollajen fibril esaslı lokal hemostatik ajan (Lyostypt® , B. Braun Almanya) uygulanan grup.

Grup III : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye jelatin sünger esaslı lokal hemostatik ajan (Gelatamp®, Roeko Almanya) uygulanan grup.

Grup IV : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye granül halde kitozan esaslı lokal hemostatik ajan (Celox®, Medtrade İngiltere) uygulanan grup.

Grupların işlem öncesi ve 8. gün TrAsec/ug Pr arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

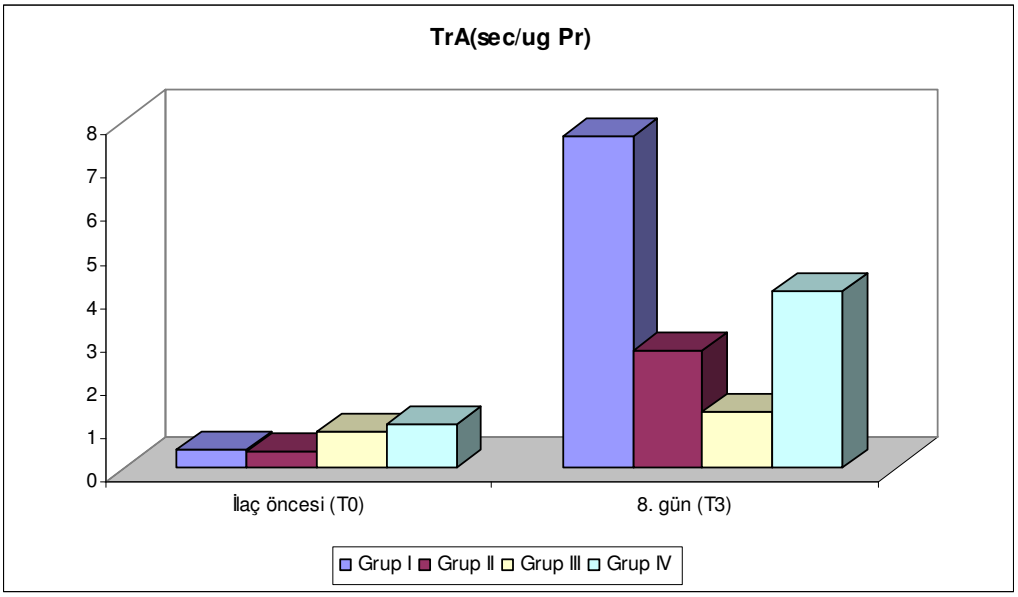
Grup I'de; işlem öncesine göre 8. gün TrAsec/ug Pr görülen azalma istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur (p<0.01).

Grup II'de; işlem öncesine göre 8. gün TrAsec/ug Pr görülen azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

Grup III'te; işlem öncesine göre 8. gün TrAsec/ug Pr görülen azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

Grup IV'te; işlem öncesine göre 8. gün TrAsec/ug Pr istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

Grafik 11: TrA (sec/ug Pr)'ye İlişkin Değerlendirmeler



Tablo 12: Kollajen Oranlarına İlişkin Değerlendirmeler

Kollajen Oranı (ng kol/ugkol+ug nkpr)	**Grup I**	**Grup II**	**Grup III**	**Grup IV**	
	Ort±SD (Medyan)	**Ort±SD (Medyan)**	**Ort±SD (Medyan)**	**Ort±SD (Medyan)**	^{+}p
İşlem öncesi (T0)	0,10±0,05 (0,11)	0,19±0,12 (0,17)	0,22±0,14 (0,20)	0,25±0,16 (0,24)	*0,306*
8. gün (T3)	0,20±0,11 (0,17)	0,15±0,10 (0,13)	0,17±0,10 (0,16)	0,33±0,32 (0,18)	*0,682*
$^{\bullet}p$	***0,028****	***0,463***	***0,753***	***0,917***	

$^{+}$ *Kruskal Wallis Test* $^{\bullet}$ *Wilcoxon sign test*

** p≤0.05*

Grup I : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye herhangi bir lokal hemostatik ajan uygulanmayan grup.

Grup II : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye kollajen fibril esaslı lokal hemostatik ajan (Lyostypt® , B. Braun Almanya) uygulanan grup.

Grup III : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye jelatin sünger esaslı lokal hemostatik ajan (Gelatamp®, Roeko Almanya) uygulanan grup.

Grup IV : Diş çekiminden sonra ilgili bölgeye granül halde kitozan esaslı lokal hemostatik ajan (Celox®, Medtrade İngiltere) uygulanan grup.

Grupların işlem öncesi ve 8. Gün kollajen oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

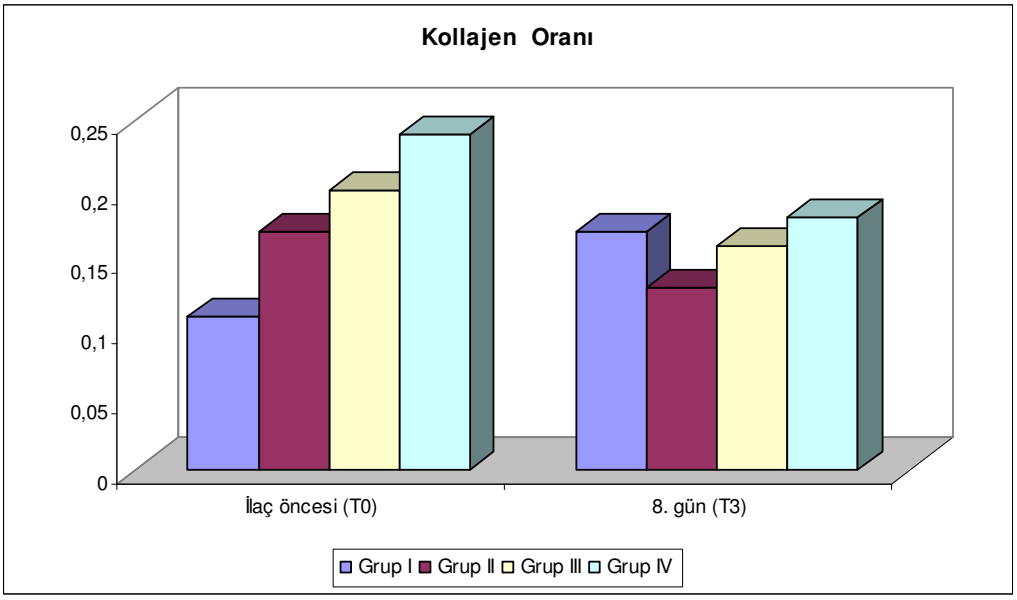
Grup I'de; işlem öncesine göre 8. gün kollajen oranında görülen artış istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Grup II'de; işlem öncesine göre 8. gün kollajen oranında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Grup III'te; işlem öncesine göre 8. gün kollajen oranında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Grup IV'te; işlem öncesine göre 8. gün kollajen oranında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Grafik 12: Kollajen Oranlarına İlişkin Değerlendirmeler

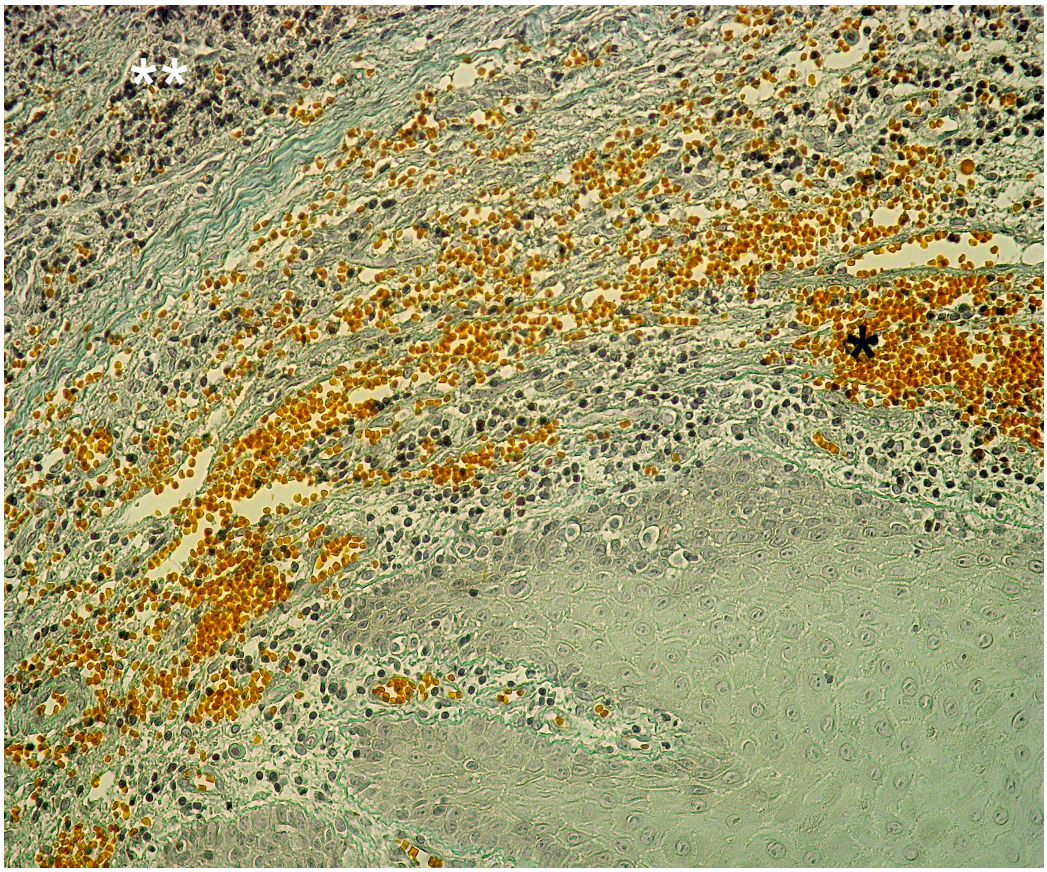


6.2. Histolojik Değerlendirme

6.2.1. Dişeti Örneklerinin Histolojik Olarak Değerlendirilmesi

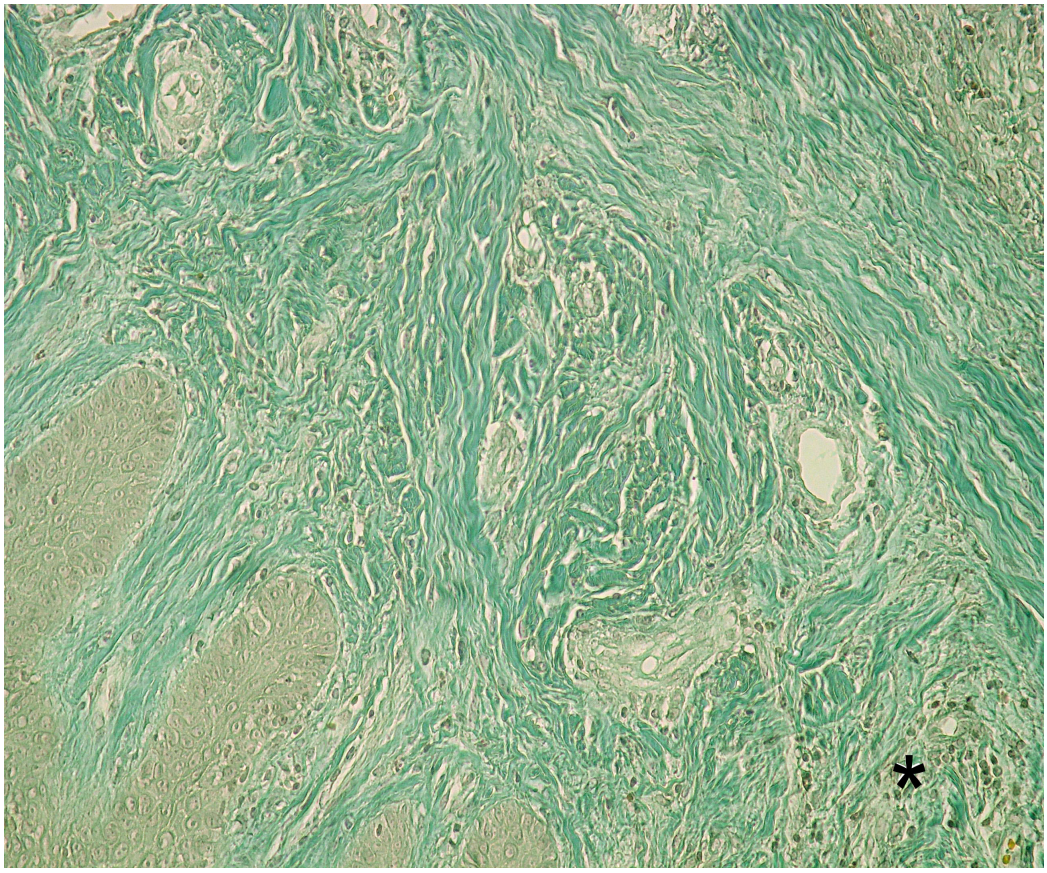
6.2.1.1. Kontrol Grubu (Grup I)

Kontrol grubundaki hastalarda çekim sırasında alınan dokularda yoğun vazokonjesyon, lökosit infiltrasyonu ve düzensiz kollajen lif yapısı izlenmektedir (Resim 1).



Resim 1: (Kontrol önce) Yoğun vazokonjesyon (*), lökosit infiltrasyonu (**) ve düzensiz kollajen lif izlenmektedir X 200. Masson'un trikrom boyası

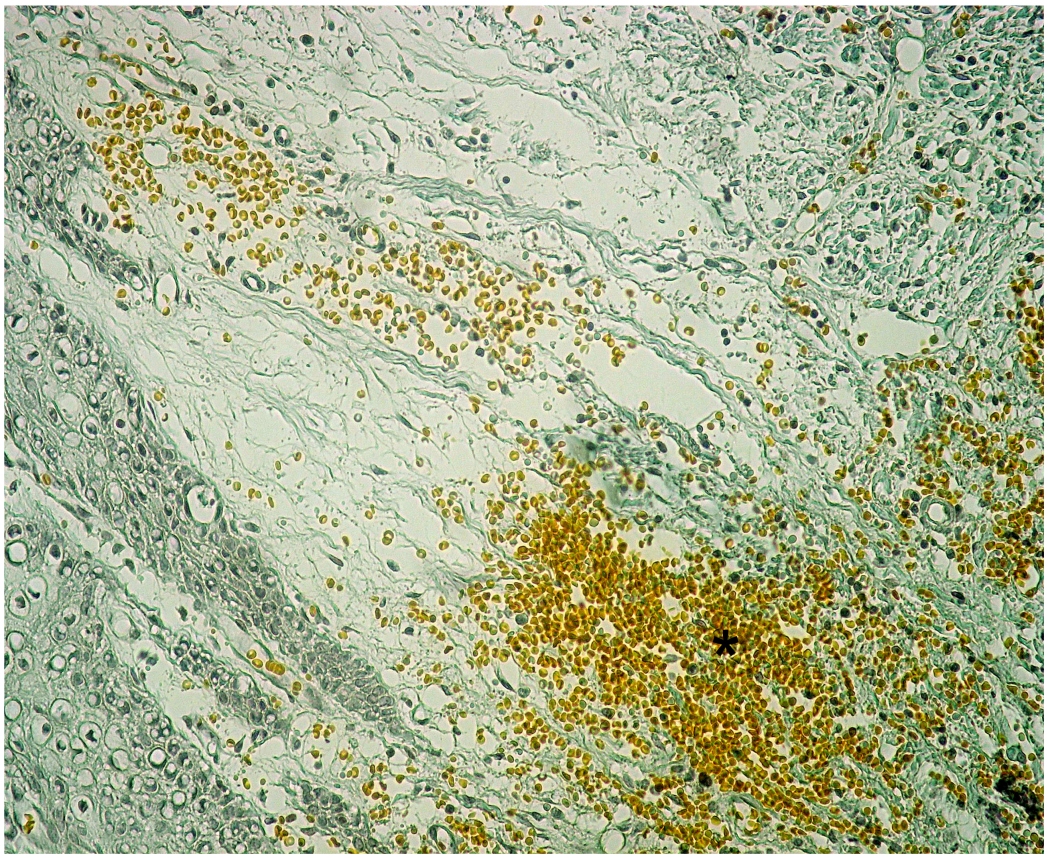
Kontrol grubundaki hastalarda çekimden sekiz gün sonra aynı bölgeden alınan örneklerde bağ dokusunda az miktarda lökosit infiltrasyonu yanı sıra belirgin doku iyileşmesi izlenmektedir (Resim 2).



Resim 2 : (Kontrol sonra) Doku iyileşmesinin yanı sıra, bağ dokusunda az miktarda lökosit infiltrasyonu (*) görülmektedir. X 200. Masson'un trikrom boyası

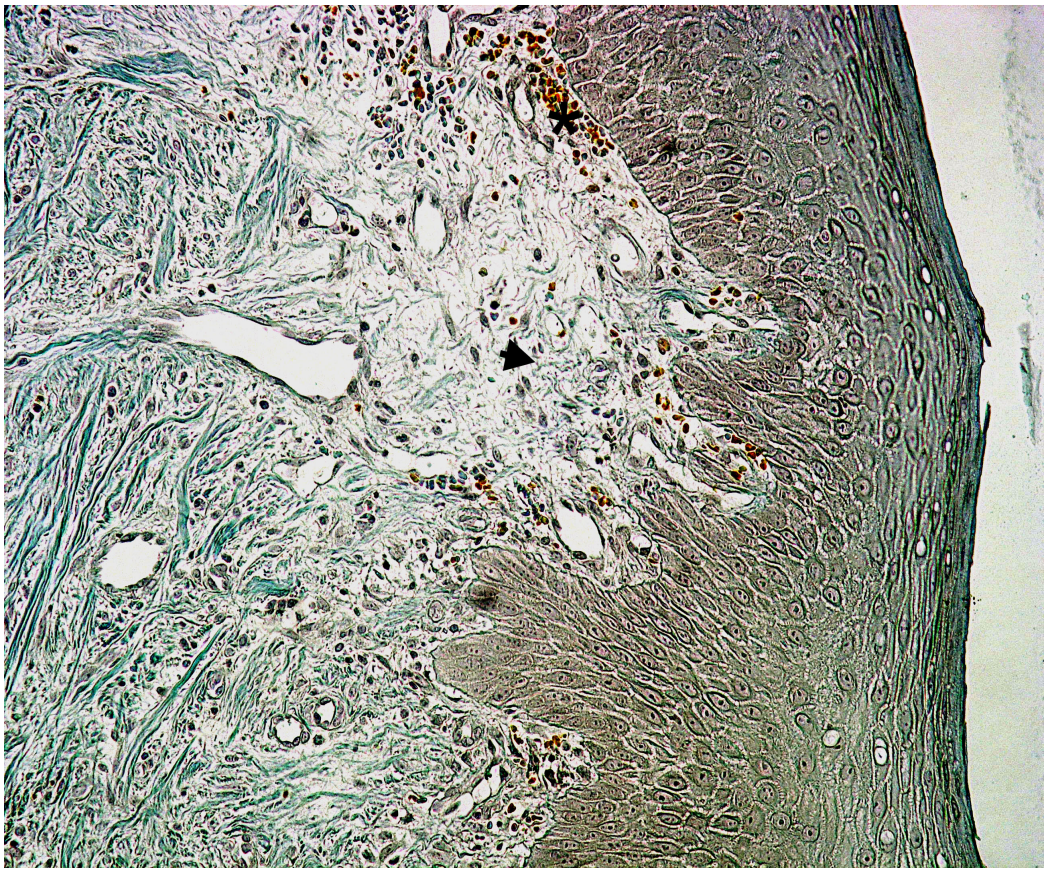
6.2.1.2. Kollajen Fibril Esaslı Lokal Hemostatik Grubu (Grup II)

Kollajen fibril esaslı lokal hemostatik grubundaki hastalardan çekim esnasında alınan dokulardan elde edilen histolojik bulgular kontrol grubun aynı dönemi ile yoğun vazokonjesyon, lökosit infiltrasyonu ve düzensiz kollajen lif yapısı ile paralellik göstermektedir (Resim 3) .



Resim 3: (Lyostypt® önce) Belirgin vazokonjesyon (*), lökosit infiltrasyonu ve kollajen lif yapısında düzensizlik belirgin doku harabiyetini yansıtmaktadır X 200. Masson'un trikrom boyası

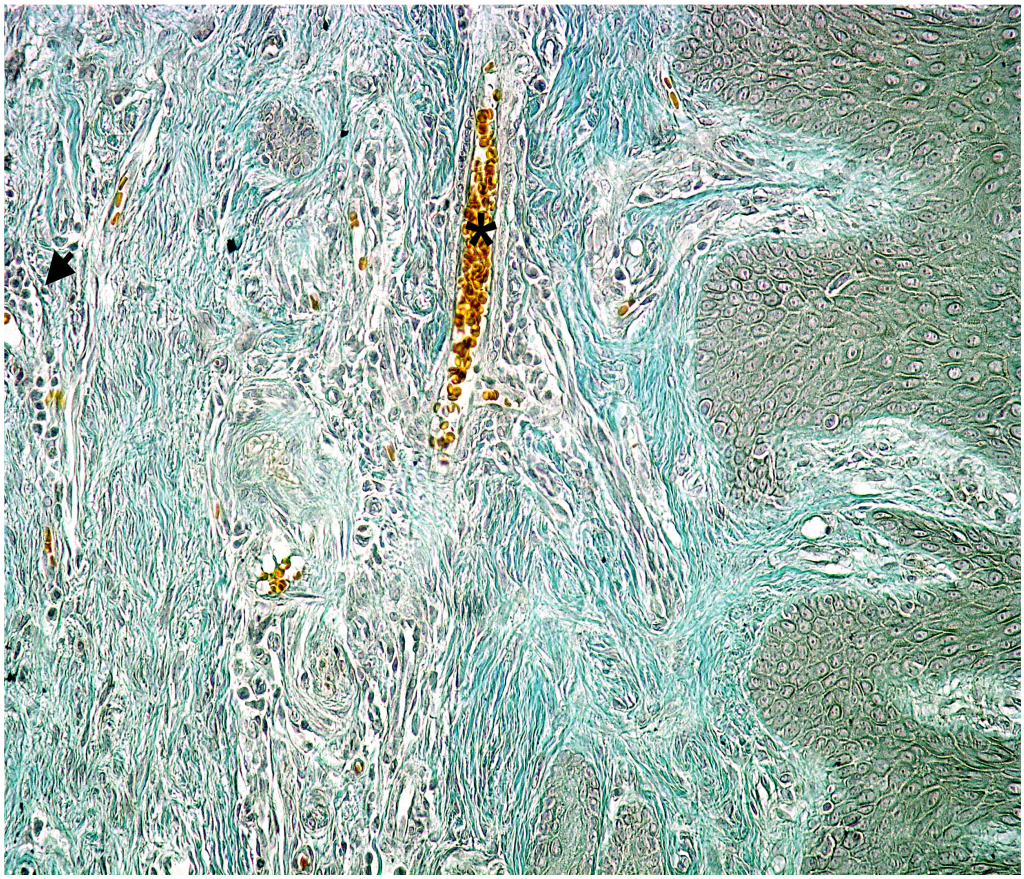
Kollajen fibril esaslı lokal hemostatik grubundaki hastalarda çekimden sekiz gün sonra aynı bölgeden alınan doku örneklerinde hafif vazokonjesyon ve kontrole kıyasla yer yer kollajen lif yapısında düzensizlikle birlikte doku hasarında azalma izlenmiştir (Resim 4).



Resim 4 : (Lyostypt® sonra) Bağ dokusunda hafif vazokonjesyon (*) ve yer yer kollajen lif yapısında düzensizlik (>) izlenmektedir X 200. Masson'un trikrom boyası

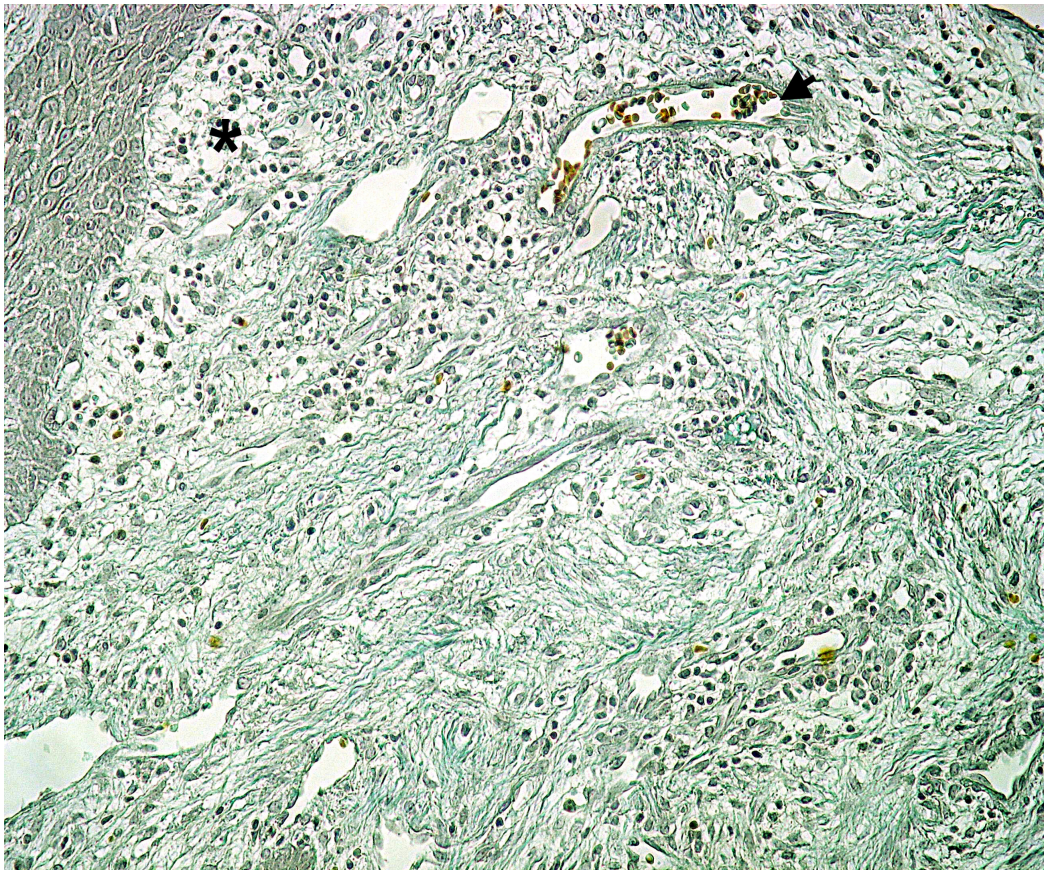
6.2.1.3. Jelatin Sünger Esaslı Lokal Hemostatik Ajan Grubu (Grup III)

Jelatin sünger esaslı lokal hemostatik ajan grubunun çekim esnasında alınan doku örneklerinde bağ dokusunda hafif vazokonjesyon, lökosit infiltrasyonu ve kollajen liflerde kısmi düzensizlik görülmüştür. Bu grupta doku hasarı, aynı döneme denk gelen diğer gruplara kıyasla belirgin olarak daha az olarak izlenmiştir (Resim5).



Resim 5: (Gelatamp® önce) Bağ dokusunda hafif vazokonjesyon (*), lökosit infiltrasyonu (>) ve kollajen liflerde kısmi düzensizlik izlenmektedir X 200. Masson'un trikrom boyası

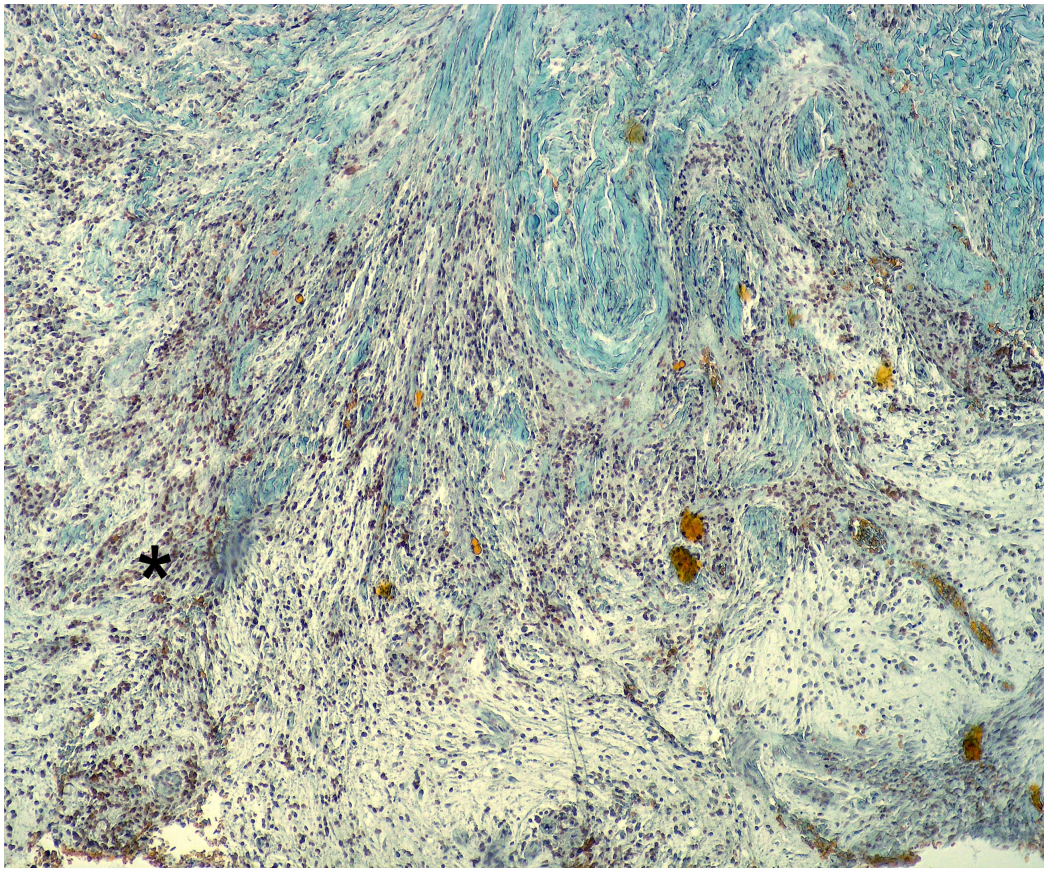
Jelatin sünger esaslı lokal hemostatik ajan grubunda çekimden sonra 8. günde alınan örneklerde ise lökosit infiltrasyonunda artışın yanı sıra I. grubun aynı dönemine benzer olarak hafif vazokonjesyon ve düzensiz kollajen lif yapısı görülmüştür (Resim 6).



Resim 6: (Gelatamp sonra) Lökosit infiltrasyonunda (*) artış, hafif vazokonjesyon (>) ve düzensiz kollajen lif yapısı görülmektedir X 200. Masson'un trikrom boyası.

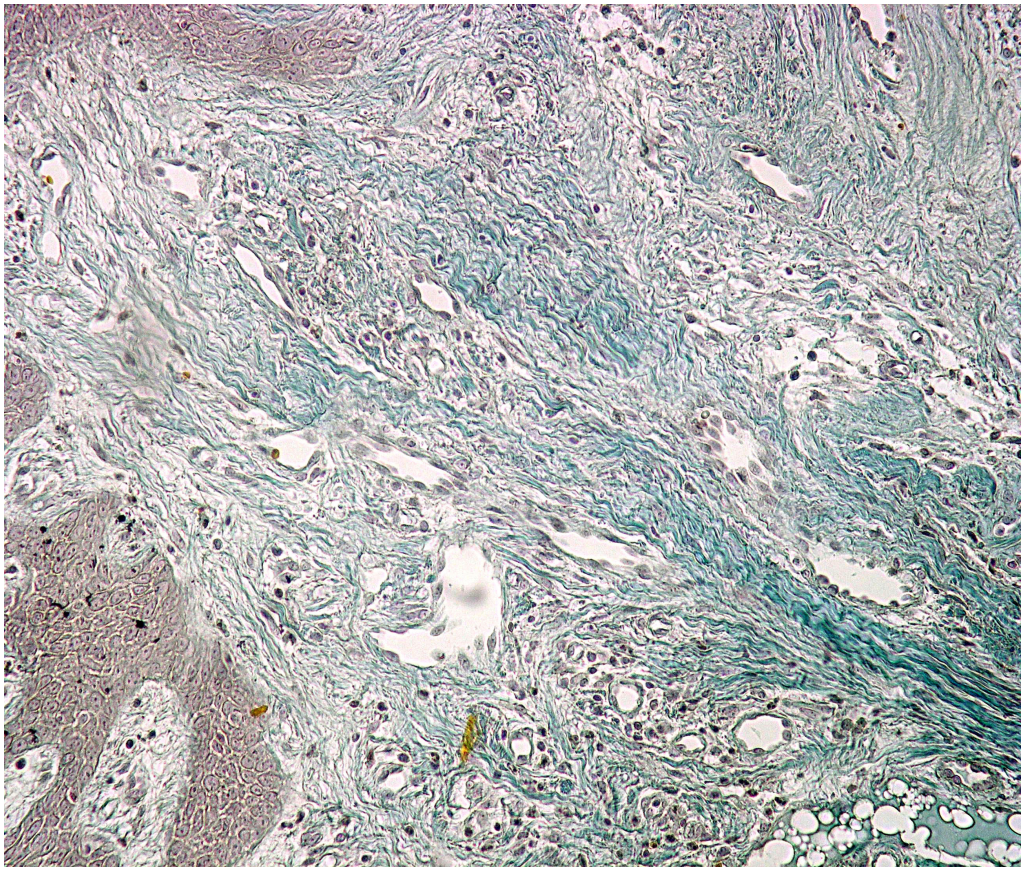
6.2.1.4. Granül Halde Kitozan Esaslı Lokal Hemostatik Ajan Grubu(GrupIV)

Granül halde kitozan esaslı lokal hemostatik ajan grubundan çekim esnasında alınan doku örneklerinde bağ dokusunda lökosit infiltrasyonu , dağınık ve düzensiz kollajen lif yapısı izlenmektedir (Resim 7).



Resim 7: (Celox® Grubu önce) Bağ dokusunda lökosit infiltrasyonu (*) 'nun yanı sıra dağınık ve düzensiz kollajen lif yapısı görülmektedir. X 200. Masson'un trikrom boyası

Granül halde kitozan esaslı lokal hemostatik ajan grubundan çekim sonrası 8. günde alınan doku örneklerinde ise diğer tüm hasta gruplarına kıyasla artmış kollajen lif yapısının yanı sıra doku harabiyetinde belirgin iyileşme olduğu izlenmektedir.



Resim 8 : (Celox sonra) Bağ dokusunda artmış kollajen lif yapısının yanı sıra doku harabiyetinde belirgin iyileşme olduğu izlenmektedir X 200. Masson'un trikrom boyası

6.2.1.5. Doku harabiyetinin histolojik olarak skorlanması :

	ÖNCE	ÖNCE	ÖNCE	SONRA	SONRA	SONRA
GRUP	KOLLAJEN	LÖKOSİT İNFİLTRASYONU	VAZOKONJESYON	KOLLAJEN	LÖKOSİT İNFİLTRASYONU	VAZOKONJESYON
Grup1	1	2	3	2	2	1
Grup1	2	3	3	2	1	1
Grup1	2	1	3	2	3	1
Grup1	2	1	2	2	1	1
Grup1	3	2	2	1	2	1
Grup 2	3	2	3	3	2	1
Grup 2	2	2	3	2	1	1
Grup 2	2	1	0	3	1	0
Grup 2	3	2	3	2	1	0
Grup 2	3	2	3	3	1	2
Grup 3	2	1	2	2	2	1
Grup 3	2	1	2	2	1	2
Grup 3	3	2	2	2	1	1
Grup 3	2	2	1	3	1	1
Grup 3	3	1	0	3	1	1
Grup 4	2	3	3	2	2	1
Grup 4	3	2	2	2	2	1
Grup 4	2	1	1	1	1	2
Grup 4	2	1	1	2	3	2
Grup 4	3	3	1	1	2	0

0 : Hasar yok **1 :** Hafif Hasar **2 :** Orta Hasar **3 :** Yoğun Hasar

6.2.1.6. Kollajen Yapısının Histolojik Olarak Skorlanması :

GRUP	KOLLAJEN	KOLLAJEN
Grup 1	3	2
Grup 1	2	2
Grup 1	2	2
Grup 1	2	2
Grup 1	1	3
Grup 2	1	1
Grup 2	2	2
Grup 2	2	1
Grup 2	1	2
Grup 2	1	1
Grup 3	2	2
Grup 3	2	2
Grup 3	1	2
Grup 3	2	1
Grup 3	1	1
Grup 4	2	2
Grup 4	1	2
Grup 4	2	3
Grup 4	2	2
Grup 4	1	3

1 : Az Miktarda Kollajen

2: Orta MiktardaKollajen

3 : Yoğun Miktarda Kollajen

6.2.1.7. Histolojik Dişeti Skorlamalarına İlişkin değerlendirmeler

Tablo 13: Kollajen Parametresine İlişkin Değerlendirmeler

Kollajen		Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	^{+}p
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
İşlem öncesi	Hafif	1 (%20)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	*0,640*
	Orta	3 (%60)	2 (%40)	3 (%60)	3 (%60)	
	Yoğun	1 (%20)	3 (%60)	2 (%40)	2 (%40)	
İşlem sonrası	Hafif	1 (%20)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%40)	*0,136*
	Orta	4 (%80)	2 (%40)	3 (%60)	3 (%60)	
	Yoğun	0 (%0)	3 (%60)	2 (%40)	0 (%0)	

$^{+}$ *Ki-kare Test*

Grupların işlem öncesi ve işlem sonrası hasar kollajen dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 14: Grupiçi Kollajen Değişimlerine İlişkin Değerlendirmeler

Kollajen		Hafif	Orta	Yoğun	^{+}p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Grup I	İşlem öncesi	1 (%20)	3 (%60)	1 (%20)	*0,655*
	İşlem sonrası	1 (%20)	4 (%80)	0 (%0)	
Grup II	İşlem öncesi	0 (%0)	2 (%40)	3 (%60)	*1,000*
	İşlem sonrası	0 (%0)	2 (%40)	3 (%60)	
Grup III	İşlem öncesi	0 (%0)	3 (%60)	2 (%40)	*1,000*
	İşlem sonrası	0 (%0)	3 (%60)	2 (%40)	
Grup IV	İşlem öncesi	0 (%0)	3 (%60)	2 (%40)	*0,102*
	İşlem sonrası	2 (%40)	3 (%60)	0 (%0)	

$^{+}$ *Wilcoxon sign test*

Grup I'de; işlem öncesine göre işlem sonrası hasar kollajen düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

Grup II'de; işlem öncesine göre işlem sonrası hasar kollajen düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

Grup III'te; işlem öncesine göre işlem sonrası hasar kollajen düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

Grup IV'te; işlem öncesine göre işlem sonrası hasar kollajen düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

Tablo 15: Lökosit İnfiltrasyonu Parametrelerine İlişkin Değerlendirmeler

Lökosit İnfiltrasyonu		**Grup I**	**Grup II**	**Grup III**	**Grup IV**	^{+}p
		n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	
İşlem öncesi	**Hafif**	2 (%40)	1 (%20)	3 (%60)	2 (%40)	*0,342*
	Orta	2 (%40)	4 (%80)	2 (%40)	1 (%20)	
	Yoğun	1 (%20)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%40)	
İşlem sonrası	**Hafif**	2 (%40)	4 (%80)	4 (%80)	1 (%20)	*0,420*
	Orta	2 (%40)	1 (%20)	1 (%20)	3 (%60)	
	Yoğun	1 (%20)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%20)	

$^{+}$ *Ki-kare Test*

Grupların işlem öncesi ve işlem sonrası lökosit infiltrasyonu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 16: Grupiçi Lökosit İnfiltrasyonu Değişimlerine İlişkin Değerlendirmeler

Lökosit İnfiltrasyonu		Hafif	Orta	Yoğun	^{+}p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Grup I	**İşlem öncesi**	2 (%40)	2 (%40)	1 (%20)	*1,000*
	İşlem sonrası	2 (%40)	2 (%40)	1 (%20)	
Grup II	**İşlem öncesi**	1 (%20)	4 (%80)	0 (%0)	*0,083*
	İşlem sonrası	4 (%80)	1 (%20)	0 (%0)	
Grup III	**İşlem öncesi**	3 (%60)	2 (%40)	0 (%0)	*0,564*
	İşlem sonrası	4 (%80)	1 (%20)	0 (%0)	
Grup IV	**İşlem öncesi**	2 (%40)	1 (%20)	2 (%40)	*1,000*
	İşlem sonrası	1 (%20)	3 (%60)	1 (%20)	

$^{+}$ *Wilcoxon sign test*

Grup I'de; işlem öncesine göre işlem sonrası lökosit infiltrasyonu düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Grup II'de; işlem öncesine göre işlem sonrası lökosit infiltrasyonu düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Grup III'te; işlem öncesine göre işlem sonrası lökosit infiltrasyonu düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Grup IV'te; işlem öncesine göre işlem sonrası lökosit infiltrasyonu düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 17: Vazokonjesyon Parametrelerine İlişkin Değerlendirmeler

Vazokonjesyon		Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	^{+}p
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
İşlem öncesi	Hasar yok	0 (%0)	1 (%20)	1 (%0)	0 (%0)	*0,060*
	Hafif	0 (%0)	0 (%0)	1 (%20)	3 (%60)	
	Orta	2 (%40)	0 (%0)	3 (%60)	1 (%20)	
	Yoğun	3 (%60)	4 (%80)	0 (%0)	1 (%20)	
İşlem sonrası	Hasar yok	0 (%0)	2 (%40)	0 (%0)	1 (%20)	*0,257*
	Hafif	5 (%100)	2 (%40)	4 (%80)	2 (%40)	
	Orta	0 (%0)	1 (%20)	1 (%20)	2 (%40)	

$^{+}$ *Ki-kare Test*

Grupların işlem öncesi ve işlem sonrası vazokonjesyon dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 18: Grupiçi Vazokonjesyon Değişimlerine İlişkin Değerlendirmeler

Vazokonjesyon		Yok	Hafif	Orta	Yoğun	^{+}p
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Grup I	İşlem öncesi	0 (%0)	0 (%0)	2 (%40)	3 (%60)	*0,038**
	İşlem sonrası	0 (%0)	5 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	
Grup II	İşlem öncesi	1 (%20)	0 (%0)	0 (%0)	4 (%80)	*0,066*
	İşlem sonrası	2 (%40)	2 (%40)	1 (%20)	0 (%0)	
Grup III	İşlem öncesi	1 (%0)	1 (%20)	3 (%60)	0 (%0)	*0,564*
	İşlem sonrası	0 (%0)	4 (%80)	1 (%20)	0 (%0)	
Grup IV	İşlem öncesi	0 (%0)	3 (%60)	1 (%20)	1 (%20)	*0,480*
	İşlem sonrası	1 (%20)	2 (%40)	2 (%40)	0 (%0)	

$^{+}$ *Wilcoxon sign test* * $p \leq 0.05$

Grup I'de; işlem öncesine göre işlem sonrası vazokonjesyon düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmüştür ($p<0.05$). İşlem öncesinde vazokonjesyon düzeyi hafif olan kimse bulunmazken; işlem sonrası bu oran %100'e yükselmiştir. İşlem öncesinde olguların %40'ının vazokonjesyon düzeyi orta ve %60'ının yoğun iken işlem sonrasında vazokonjesyon düzeyi orta ve yoğun olan hiçbir olgu bulunmamaktadır.

Grup II'de; işlem öncesine göre işlem sonrası vazokonjesyon düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Grup III'te; işlem öncesine göre işlem sonrası vazokonjesyon düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Grup IV'te; işlem öncesine göre işlem sonrası vazokonjesyon düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 19: Kollajen Lif Yapısı Parametrelerine İlişkin Değerlendirmeler

Kollajen Lif Yapısı		**Grup I**	**Grup II**	**Grup III**	**Grup IV**	^{+}p
		n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	
İşlem öncesi	**Az**	1 (%20)	3 (%60)	2 (%40)	2 (%40)	*0,640*
	Orta	3 (%60)	2 (%40)	3 (%60)	3 (%60)	
	Yoğun	1 (%20)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
İşlem sonrası	**Az**	0 (%0)	3 (%60)	2 (%40)	0 (%0)	*0,136*
	Orta	4 (%80)	2 (%40)	3 (%60)	3 (%60)	
	Yoğun	1 (%20)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%40)	

$^{+}$ *Ki-kare Test*

Grupların işlem öncesi ve işlem sonrası kollajen lif yapısı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 20: Grupiçi Kollajen Lif Yapısı Değişimlerine İlişkin Değerlendirmeler

Kollajen Lif Yapısı		Hafif	Orta	Yoğun	^{+}p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Grup I	**İşlem öncesi**	1 (%20)	3 (%60)	1 (%20)	*0,655*
	İşlem sonrası	0 (%0)	4 (%80)	1 (%20)	
Grup II	**İşlem öncesi**	3 (%60)	2 (%40)	0 (%0)	*1,000*
	İşlem sonrası	3 (%60)	2 (%40)	0 (%0)	
Grup III	**İşlem öncesi**	2 (%40)	3 (%60)	0 (%0)	*1,000*
	İşlem sonrası	2 (%40)	3 (%60)	0 (%0)	
Grup IV	**İşlem öncesi**	2 (%40)	3 (%60)	0 (%0)	*0,102*
	İşlem sonrası	0 (%0)	3 (%60)	2 (%40)	

$^{+}$ *Wilcoxon sign test*

Grup I'de; işlem öncesine göre işlem sonrası kollajen lif yapısı düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

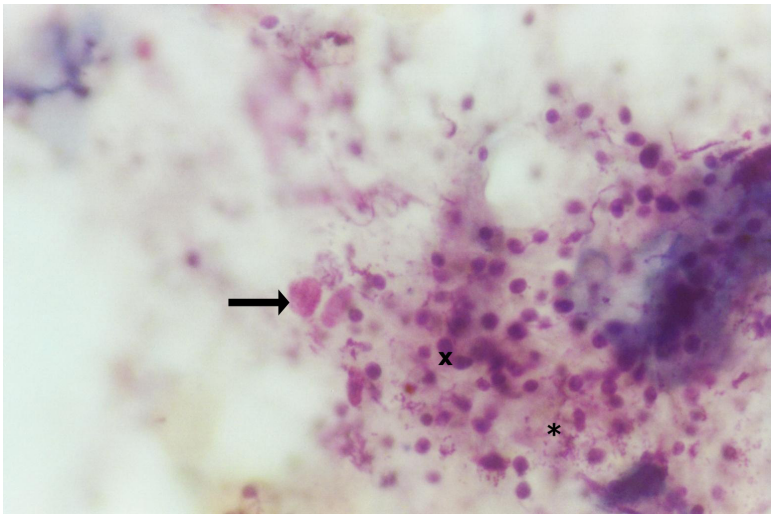
Grup II'de; işlem öncesine göre işlem sonrası kollajen lif yapısı düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Grup III'te; işlem öncesine göre işlem sonrası kollajen lif yapısı düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

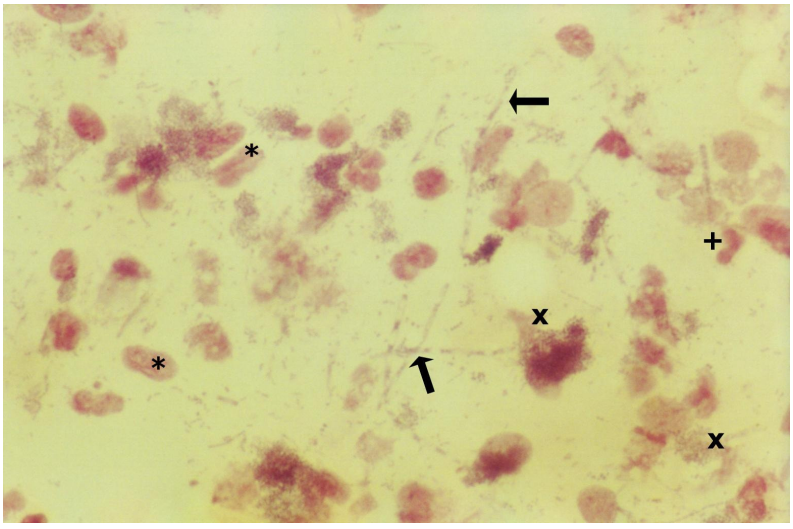
Grup IV'te; işlem öncesine göre işlem sonrası kollajen lif yapısı düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

6.2.2. Tükürük Örneklerinin Histolojik Olarak Değerlendirilmesi

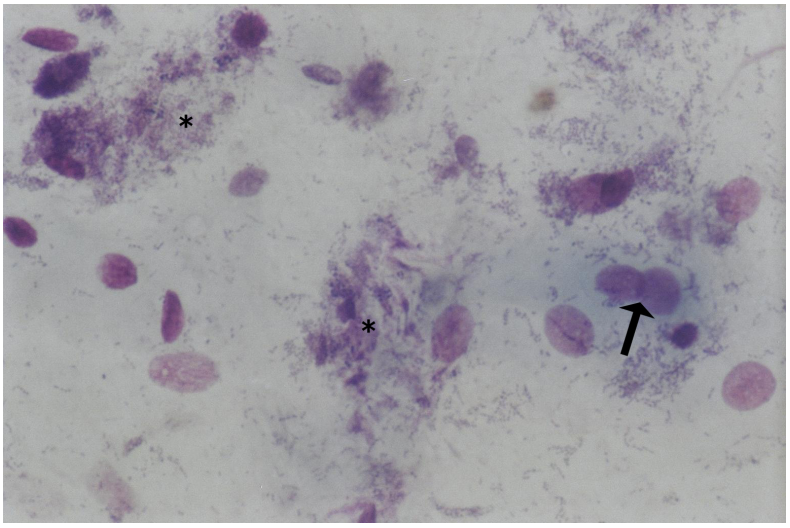
6.2.2.1. Kontrol Grubu (Grup I)



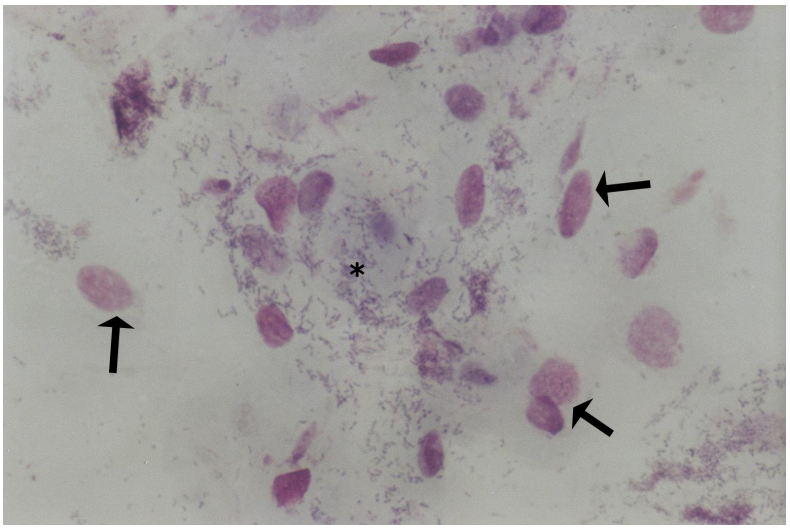
Resim 9: Kontrol grubunda 0.günde alınan tükürük örnek sürüntülerinde (→) epitel hücresi, (*) bakteri kümesini ve (x) maya hücresi görülmektedir. May Grunwald- Giemza boyaması, X400.



Resim 10: Kontrol grubun 1. saatinde alınan tükürük örnek sürüntüntülerinde (→) maya zincirleri, (*) epitel hücresi, (x) bakteri kümesi ve (+) lökositler. May Grunwald- Giemza boyaması, X400.

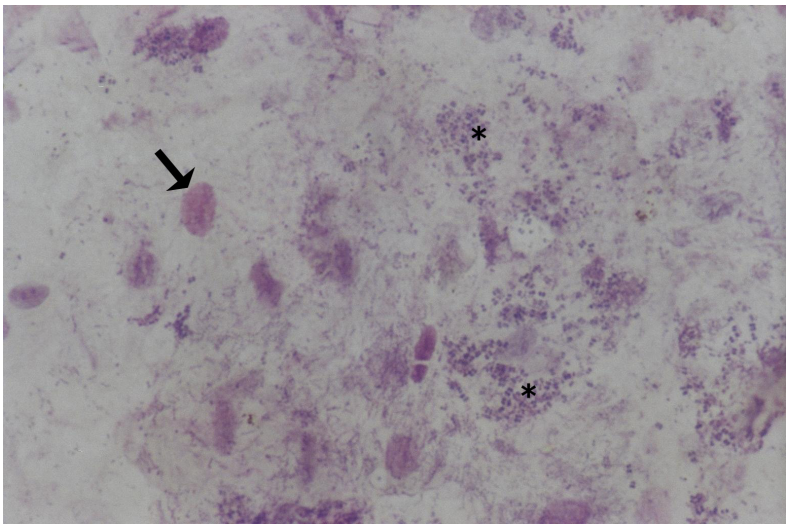


Resim 11: Kontrol grubunun 3. günde alınan tükürük örnek sürüntüntülerinde (→) epitel hücrelerini, (*) bakteri kümelerini göstermektedir. May Grunwald- Giemza boyaması, X400.

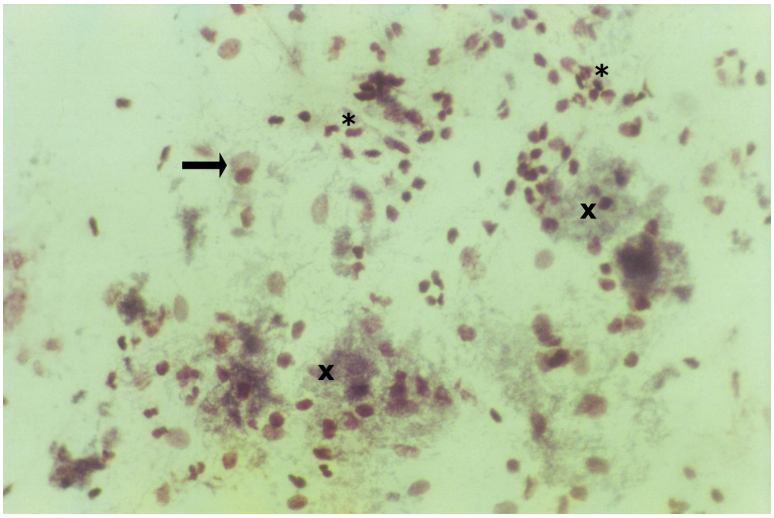


Resim 12: Kontrol grubunun 8. günde alınan tükürük örnek sürüntüntülerinde (→) epitel hücreleri, (*) bakteri kümeleri görülmektedir. May Grunwald- Giemza boyaması, X400

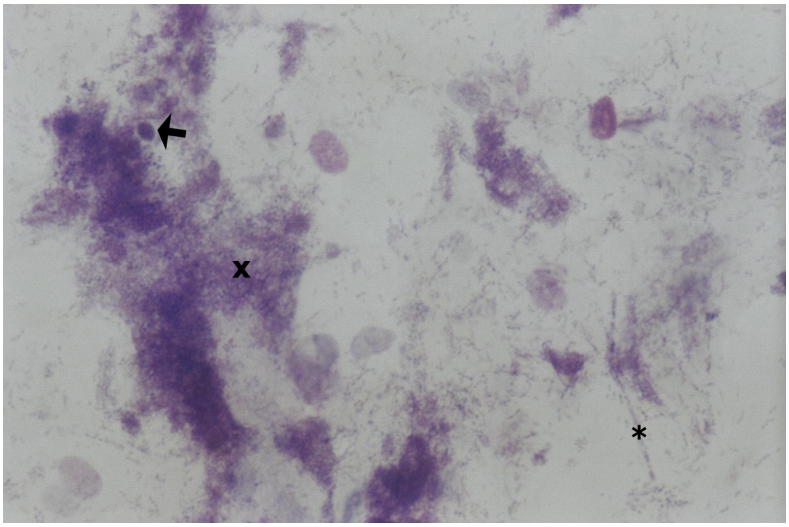
6.2.2.2. Kollajen Fibril Esaslı Lokal Hemostatik Ajan Grubu (Grup II)



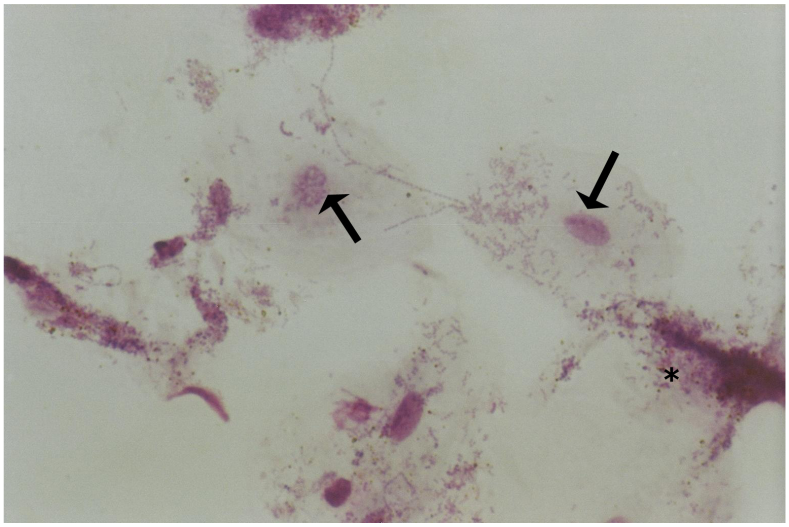
Resim 13: Grup II.' de 0.günde alınan tükürük örnek sürüntüntülerinde (→) epitel hücreleri, (*) bakteri kümeleri. May Grunwald- Giemza boyaması, X400



Resim 14: : Grup II.' de 1. saatte alınan tükürük örnek sürüntülerinde (→) makrofaj , (x) bakteri kümesini ve (*) lökositleri göstermektedir. May Grunwald- Giemza boyaması, X400.

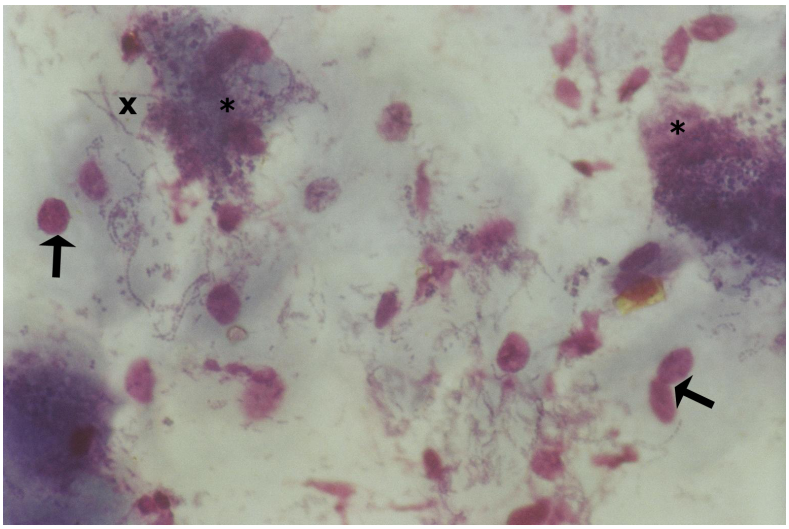


Resim 15: : Grup II.' de 3. günde alınan tükürük örnek sürüntülerinde (→) maya hücresi , (x) bakteri kümesi ve (*) maya zincirleri . May Grunwald- Giemza boyaması, X400.

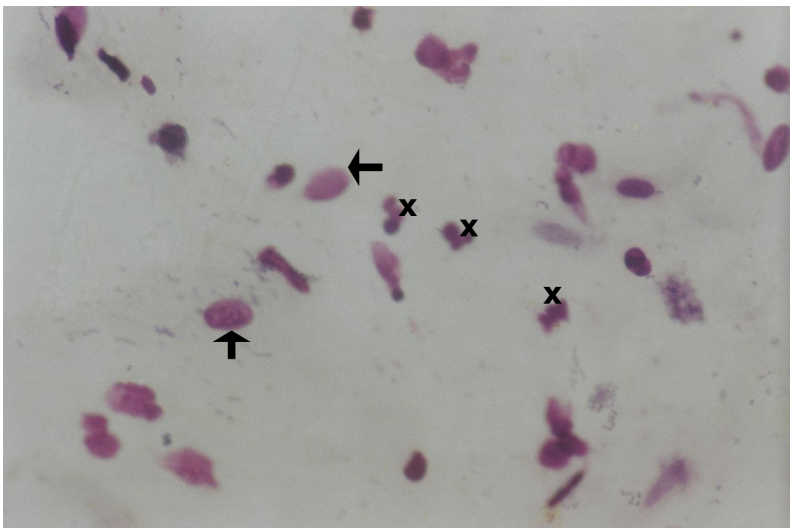


Resim 16: : Grup II.' de 8. günde alınan tükürük örnek sürüntülerinde (→) epitel hücresi ve (*) bakteri kümesi görülmektedir . May Grunwald- Giemza boyaması, X400.

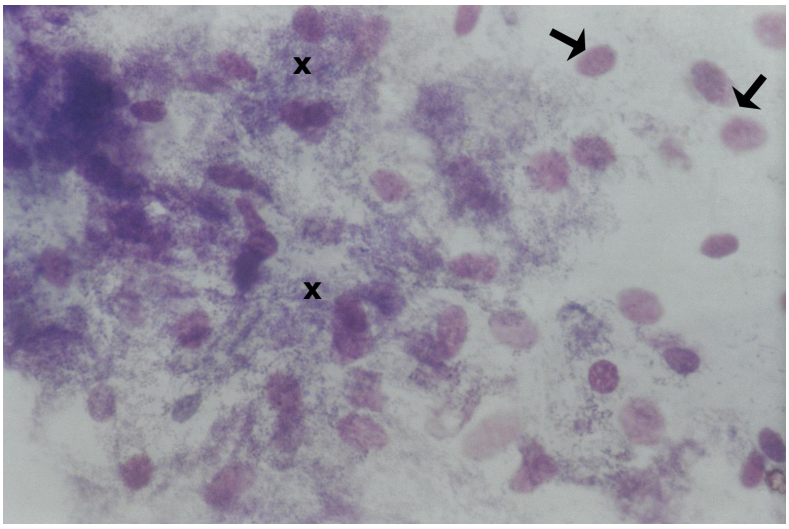
6.2.2.3. Jelatin Sünger Esaslı Lokal Hemostatik Ajan Grubu (Grup III)



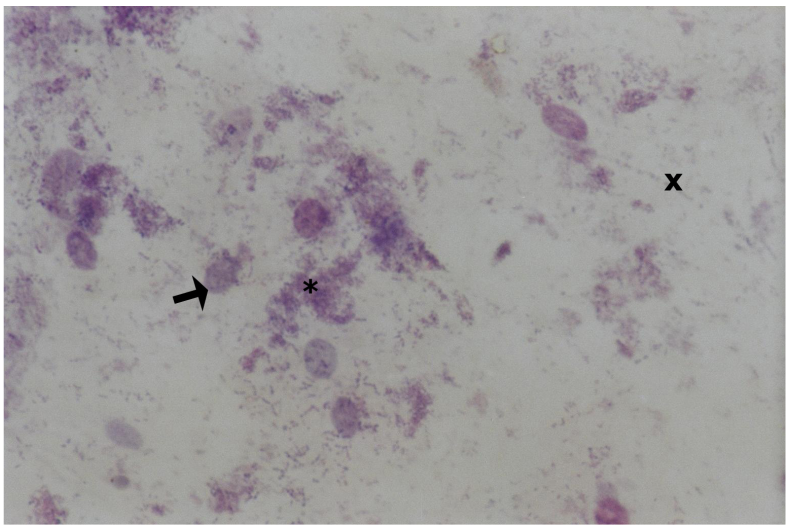
Resim 17: : Grup III.' de 0.günde alınan tükürük örnek sürüntülerinde (→) epitel hücresi, (*) bakteri kümesi ve (x) maya zincirleri . May Grunwald- Giemza boyaması, X400.



Resim 18: : Grup III.' de 1.saatte alınan tükürük örnek sürüntülerinde (→) epitel hücresi, ve (x) lökositler gözlenmektedir . May Grunwald- Giemza boyaması, X400.

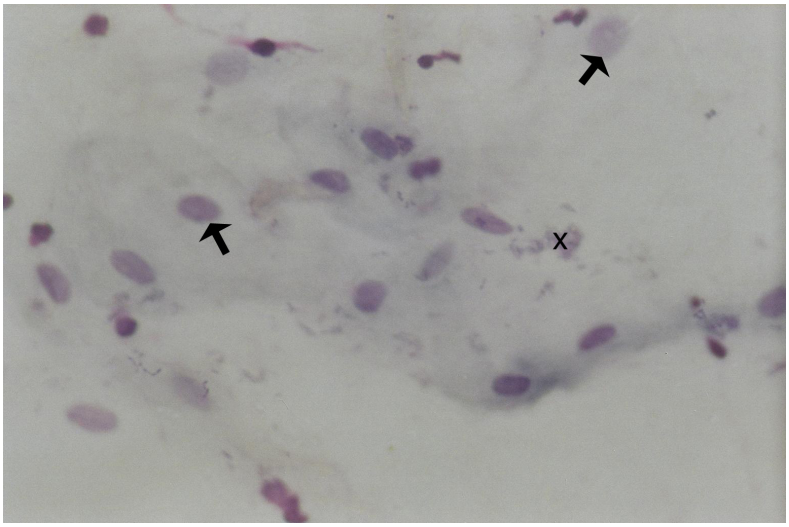


Resim 19: : Grup III.' de 3.günde alınan tükürük örnek sürüntülerinde (→) epitel hücresi, ve (x) bakteri kümeleri . May Grunwald- Giemza boyaması, X400.

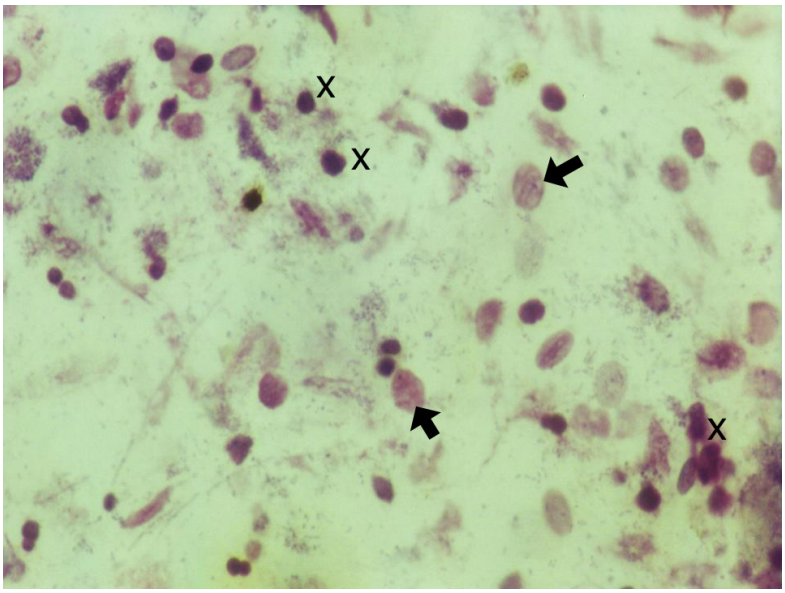


Resim 20: : GrupIII.' de 8.günde alınan tükürük örnek sürüntülerinde (→) epitel hücresi, ve (x) maya zincir ve (*) bakteri kümesi görülmektedir. May Grunwald- Giemza boyaması, X400.

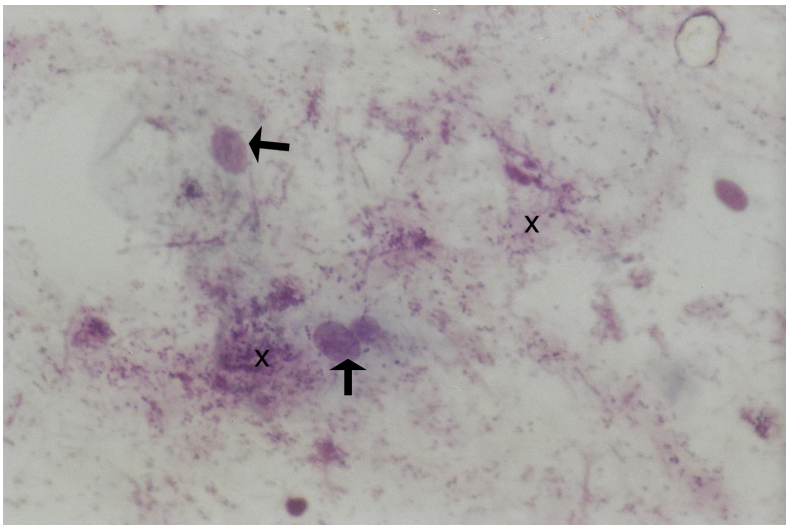
6.2.2.4. . Granül Halde Kitozan Esaslı Lokal Hemostatik Ajan Grubu(GrupIV)



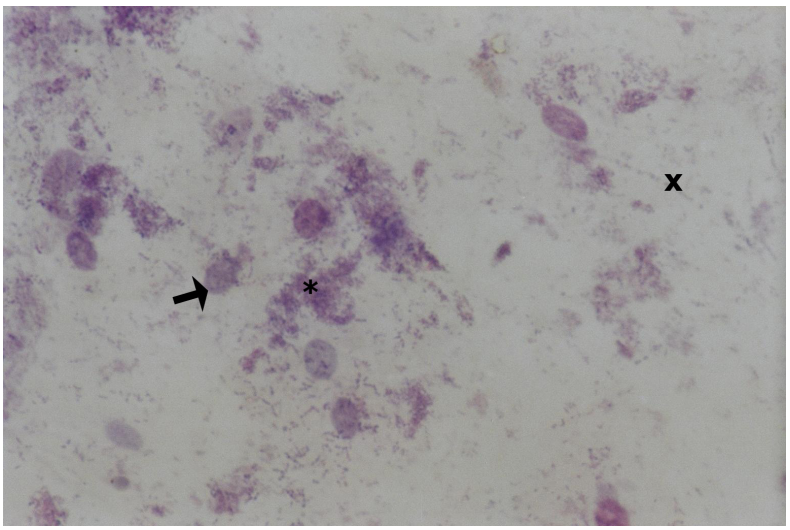
Resim 21: : Grup IV.' de 0.günde alınan tükürük örnek sürüntülerinde (→) epitel hücresi, ve (x) bakteri kümesi. May Grunwald- Giemza boyaması, X400.



Resim 22: : Grup IV.' de 1.saatte alınan tükürük örnek sürüntülerinde (→) epitel hücresi, ve (x) lökositler. May Grunwald- Giemza boyaması, X400.



Resim 23: : Grup IV.' de 3.günde alınan tükürük örnek sürüntülerinde (→) epitel hücresi, ve (x) bakteri kümesi. May Grunwald- Giemza boyaması, X400.



Resim 24: : Grup IV.' de 8.günde alınan tükürük örnek sürüntülerinde (→) epitel hücresi, (*) bakteri kümesi ve (x) maya zinciri. May Grunwald- Giemza boyaması, X400.

6.2.2.5. Tükürük Verilerinin Histolojik Olarak Skorlanması

Tükürük örnekleri epitel , bakteri,lökosit ve maya parametreleri üzerinden değerlendirildi. Parametreler; 0 : Görülmedi, 1: Az miktarda Görüldü, 2: Orta Miktarda Görüldü, 4: Çok Miktarda Görüldü olarak skorlandı.

6.2.2.6. Histolojik Tükürük Skorlamalarına İlişkin Değerlendirmeler

Tablo 21: Epitel Parametresine İlişkin Değerlendirmeler

Epitel		**Grup I**	**Grup II**	**Grup III**	**Grup IV**	^{+}p
		n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	
İşlem öncesi	**Yok**	0 (%0)	1 (%9,1)	0 (%0)	0 (%0)	*0,048* *
	Az	0 (%0)	2 (%18,2)	0 (%0)	0 (%0)	
	Orta	3 (%30)	4 (%36,4)	9 (%90)	6 (%60)	
	İleri	7 (%70)	4 (%36,4)	1 (%10)	4 (%40)	
1. saat	**Az**	2 (%22,2)	2 (%18,2)	5 (%50)	4 (%40)	*0,265*
	Orta	6 (%66,7)	6 (%54,5)	5 (%50)	6 (%60)	
	İleri	1 (%11,1)	3 (%27,3)	0 (%0)	0 (%0)	
3. gün	**Az**	2 (%20)	1 (%9,1)	2 (%20)	4 (%40)	*0,046* *
	Orta	2 (%20)	8 (%72,7)	7 (%70)	5 (%50)	
	İleri	6 (%60)	2 (%18,2)	1 (%10)	1 (%10)	
8. gün	**Yok**	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%10)	*0,074*
	Az	0 (%0)	3 (%27,3)	3 (%30)	4 (%40)	
	Orta	4 (%40)	5 (%45,5)	6 (%60)	5 (%50)	
	İleri	6 (%60)	3 (%27,3)	1 (%10)	0 (%0)	

$^{+}$ *Ki-kare Test* * $p \leq 0.05$

İşlem öncesi epitel düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). Grup I'de işlem öncesi ileri düzeyde epitelyum görülme oranı yüksekken; Grup II'de orta ve ileri düzeyde, Grup III'te ve Grup IV'te orta düzeyde epitel görülme oranları yüksektir.

3. gün epitel düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). Grup I'de 3. gün ileri düzeyde epitelyum görülme oranı yüksekken; Grup II, Grup III'te ve Grup IV'te orta düzeyde epitel görülme oranları yüksektir.

Grupların 1. saat ve 8. Gün epitel düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 22: Grupiçi Epitel Değişimlerine İlişkin Değerlendirmeler

Epitel		Yok	Az	Orta	İleri	*T0-T1*	*T0-T2*	*T0-T3*	*T2-T3*
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)				
Grup I	İşlem öncesi	0 (%0)	0 (%0)	3 (%30)	7 (%70)	*0,038**	*0,276*	*0,564*	*0,414*
	1.saat	0 (%0)	2 (%22,2)	6 (%66,7)	1 (%11,1)				
	3. gün	0 (%0)	2 (%20)	2 (%20)	6 (%60)				
	8. gün	0 (%0)	0 (%0)	4 (%40)	6 (%60)				
Grup II	İşlem öncesi	1 (%9,1)	2 (%18,2)	4 (%36,4)	4 (%36,4)	*0,792*	*0,705*	*1,000*	*0,739*
	1.saat	0 (%0)	2 (%18,2)	6 (%54,5)	3 (%27,3)				
	3. gün	0 (%0)	1 (%9,1)	8 (%72,7)	2 (%18,2)				
	8. gün	0 (%0)	3 (%27,3)	5 (%45,5)	3 (%27,3)				
Grup III	İşlem öncesi	0 (%0)	0 (%0)	9 (%90)	1 (%10)	*0,034**	*0,414*	*0,257*	*0,705*
	1.saat	0 (%0)	5 (%50)	5 (%50)	0 (%0)				
	3. gün	0 (%0)	2 (%20)	7 (%70)	1 (%10)				
	8. gün	0 (%0)	3 (%30)	6 (%60)	1 (%10)				
Grup IV	İşlem öncesi	0 (%0)	0 (%0)	6 (%60)	4 (%40)	*0,011**	*0,035**	*0,017**	*0,180*
	1.saat	0 (%0)	4 (%40)	6 (%60)	0 (%0)				
	3. gün	0 (%0)	4 (%40)	5 (%50)	1 (%10)				
	8. gün	1 (%10)	4 (%40)	5 (%50)	0 (%0)				

[+] *Wilcoxon sign test* ** $p\leq0.05$*

Grup I'de; işlem öncesine göre 1. saat epitel düzeyinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). İşlem öncesine göre 1. saatte orta düzey epitelde artış görülürken; ileri düzey epitelde azalma görülmüştür. İşlem öncesine göre 3. gün ve 8. gün ile 3. güne göre 8. gün epitel düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

Grup II'de; işlem öncesine göre 1. saat, 3. gün ve 8. gün ile 3. güne göre 8. gün epitel düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

Grup III'te; işlem öncesine göre 1. saat epitel düzeyinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). İşlem öncesine göre 1. saatte az düzey epitelde artış görülürken; orta düzey epitelde azalma görülmüştür. İşlem öncesine göre 3. gün ve 8. gün ile 3. güne göre 8. gün epitel düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

Grup IV'te; işlem öncesine göre 1. saat epitel düzeyinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). İşlem öncesine göre 1. saatte az düzey epitelde artış görülürken; ileri düzey epitelde azalma görülmüştür. İşlem öncesine göre 3. gün epitel düzeyinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). İşlem öncesine göre 3. günde az düzey epitelde artış görülürken; ileri düzey epitelde azalma görülmüştür. İşlem öncesine göre 8. gün epitel düzeyinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). İşlem öncesine göre 8. günde az düzey epitelde artış görülürken; ileri düzey epitelde azalma görülmüştür. 3. güne göre 8. gün epitel düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

Tablo 23: Bakteri Parametresine İlişkin Değerlendirmeler

Bakteri		**Grup I**	**Grup II**	**Grup III**	**Grup IV**	^{+}p
		n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	
İşlem öncesi	**Yok**	0 (%0)	0 (%0)	1 (%10)	0 (%0)	*0,757*
	Az	3 (%30)	2 (%18,2)	1 (%10)	2 (%20)	
	Orta	3 (%30)	3 (%27,3)	5 (%50)	4 (%40)	
	İleri	4 (%40)	6 (%54,5)	3 (%30)	4 (%40)	
1.saat	**Yok**	1 (%11,1)	2 (%18,2)	1 (%10)	3 (%30)	*0,621*
	Az	4 (%44,4)	4 (%36,4)	7 (%70)	5 (%50)	
	Orta	1 (%11,1)	2 (%18,2)	1 (%10)	2 (%20)	
	İleri	3 (%33,3)	3 (%27,3)	1 (%10)	0 (%0)	
3. gün	**Yok**	1 (%10)	1 (%9,1)	0 (%0)	1 (%10)	*0,225*

	Az	3 (%30)	2 (%18,2)	3 (%30)	3 (%30)	
	Orta	0 (%0)	6 (%54,5)	3 (%30)	5 (%50)	
	İleri	6 (%60)	2 (%18,2)	4 (%40)	1 (%10)	
8. gün	**Yok**	1 (%10)	0 (%0)	1 (%10)	2 (%20)	*0,860*
	Az	2 (%20)	2 (%18,2)	3 (%30)	3 (%30)	
	Orta	3 (%30)	6 (%54,5)	3 (%30)	3 (%30)	
	İleri	4 (%40)	3 (%27,3)	3 (%30)	2 (%20)	

[+] *Ki-kare Test*

Grupların işlem öncesi, 1. saat, 3. gün ve 8. gün bakteri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 24: Grupiçi Bakteri Değişimlerine İlişkin Değerlendirmeler

Bakteri		**Yok**	**Az**	**Orta**	**İleri**	***T0 - T1***	***T0-T2***	***T0-T3***	***T2-T3***
		n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**				
Grup I	**İşlem öncesi**	0 (%0)	3 (%30)	3 (%30)	4 (%40)	***0,096***	***1,000***	***0,655***	***0,705***
	1.saat	1 (%11,1)	4 (%44,4)	1 (%11,1)	3 (%33,3)				
	3. gün	1 (%10)	3 (%30)	0 (%0)	6 (%60)				
	8. gün	1 (%10)	2 (%20)	3 (%30)	4 (%40)				
Grup II	**İşlem öncesi**	0 (%0)	2 (%18,2)	3 (%27,3)	6 (%54,5)	***0,119***	***0,190***	***0,490***	***0,317***
	1.saat	2 (%18,2)	4 (%36,4)	2 (%18,2)	3 (%27,3)				
	3. gün	1 (%9,1)	2 (%18,2)	6 (%54,5)	2 (%18,2)				
	8. gün	0 (%0)	2 (%18,2)	6 (%54,5)	3 (%27,3)				
Grup III	**İşlem öncesi**	1 (%10)	1 (%10)	5 (%50)	3 (%30)	***0,023****	***0,783***	***0,527***	***0,518***
	1.saat	1 (%10)	7 (%70)	1 (%10)	1 (%10)				
	3. gün	0 (%0)	3 (%30)	3 (%30)	4 (%40)				
	8. gün	1 (%10)	3 (%30)	3 (%30)	3 (%30)				
Grup IV	**İşlem öncesi**	0 (%0)	2 (%20)	4 (%40)	4 (%40)	***0,010****	***0,034****	***0,058***	***0,655***
	1.saat	3 (%30)	5 (%50)	2 (%20)	0 (%0)				
	3. gün	1 (%10)	3 (%30)	5 (%50)	1 (%10)				

	8. gün	2 (%20)	3 (%30)	3 (%30)	2 (%20)	

[+] *Wilcoxon sign test* ** p≤0.05*

Grup I'de; işlem öncesine göre 1. saat, 3. gün ve 8. gün ile 3. güne göre 8. gün bakteri düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

Grup II'de; işlem öncesine göre 1. saat, 3. gün ve 8. gün ile 3. güne göre 8. gün bakteri düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

Grup III'te; işlem öncesine göre 1. saat bakteri düzeyinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). İşlem öncesine göre 1. saatte az düzey bakteride artış görülürken; orta düzey bakteride görülen azalma anlamlıdır. İşlem öncesine göre 3. gün ve 8. gün ile 3. güne göre 8. gün epitel düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

Grup IV'te; işlem öncesine göre 1. saat bakteri düzeyinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). İşlem öncesine göre 1. saatte yok ve az düzey bakteride artış görülürken; ileri düzey bakteride görülen azalma anlamlıdır. İşlem öncesine göre 3. gün bakteri düzeyinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). İşlem öncesine göre 3. günde ileri düzey bakteride görülen azalma anlamlıdır. İşlem öncesine göre 8. gün ile 3. güne göre 8. gün bakteri düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

Tablo 25: Lökosit Parametresine İlişkin Değerlendirmeler

Lökosit		**Grup I**	**Grup II**	**Grup III**	**Grup IV**	***[+]p***
		n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	
İşlem öncesi	**Yok**	9 (%90)	10 (%90,9)	7 (%70)	8 (%80)	*0,793*
	Az	1 (%10)	1 (%9,1)	2 (%20)	1 (%10)	
	Orta	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
	İleri	0 (%0)	0 (%0)	1 (%10)	1 (%10)	
1.saat	**Yok**	0 (%0)	2 (%18,2)	1 (%10)	0 (%0)	*0,077*
	Az	6 (%66,7)	1 (%9,1)	6 (%60)	2 (%20)	
	Orta	1 (%11,1)	4 (%36,4)	2 (%20)	6 (%60)	
	İleri	2 (%22,2)	4 (%36,4)	1 (%10)	2 (%20)	
3. gün	**Yok**	6 (%60)	10 (%90,9)	7 (%70)	8 (%80)	*0,451*

	Az	2 (%20)	0 (%0)	1 (%10)	2 (%20)	
	Orta	1 (%10)	0 (%0)	2 (%20)	0 (%0)	
	İleri	1 (%10)	1 (%9,1)	0 (%0)	0 (%0)	
8. gün	**Yok**	8 (%80)	10 (%90,9)	8 (%80)	8 (%80)	*0,879*
	Az	2 (%20)	1 (%9,1)	2 (%20)	2 (%20)	
	Orta	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
	İleri	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	

[+] *Ki-kare Test*

Grupların işlem öncesi, 1. saat, 3. gün ve 8. gün lökosit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 26: Grupiçi Lökosit Değişimlerine İlişkin Değerlendirmeler

Lökosit		**Yok**	**Az**	**Orta**	**İleri**	***T0-T1***	***T0-T2***	***T0-T3***	***T2-T3***
		n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**				
Grup I	**İşlem öncesi**	9 (%90)	1 (%10)	0 (%0)	0 (%0)				
	1.saat	0 (%0)	6 (%66,7)	1 (%11,1)	2 (%22,2)	***0,006*****	***0,109***	***0,317***	***0,197***
	3. gün	6 (%60)	2 (%20)	1 (%10)	1 (%10)				
	8. gün	8 (%80)	2 (%20)	0 (%0)	0 (%0)				
Grup II	**İşlem öncesi**	10(%90,9)	1 (%9,1)	0 (%0)	0 (%0)				
	1.saat	2 (%18,2)	1 (%9,1)	4 (%36,4)	4 (%36,4)	***0,007*****	***0,655***	***1,000***	***0,317***
	3. gün	10(%90,9)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%9,1)				
	8. gün	10(%90,9)	1 (%9,1)	0 (%0)	0 (%0)				
Grup III	**İşlem öncesi**	7 (%70)	2 (%20)	0 (%0)	1 (%10)				
	1.saat	1 (%10)	6 (%60)	2 (%20)	1 (%10)	***0,098***	***0,915***	***0,414***	***0,257***
	3. gün	7 (%70)	1 (%10)	2 (%20)	0 (%0)				
	8. gün	8 (%80)	2 (%20)	0 (%0)	0 (%0)				
Grup IV	**İşlem öncesi**	8 (%80)	1 (%10)	0 (%0)	1 (%10)	***0,008*****	***0,414***	***0,414***	***1,000***
	1.saat	0 (%0)	2 (%20)	6 (%60)	2 (%20)				

	3. gün	8 (%80)	2 (%20)	0 (%0)	0 (%0)				
	8. gün	8 (%80)	2 (%20)	0 (%0)	0 (%0)				

[+] *Wilcoxon sign test* *** p≤0.01*

Grup I'de; işlem öncesine göre 1. saat lökosit düzeyinde görülen değişim istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır (p<0.01). İşlem öncesine göre 1. saatte yok düzey lökositte azalma görülürken; az düzey lökositte görülen artış anlamlıdır. İşlem öncesine göre 3. gün ve 8. gün ile 3. güne göre 8. gün lökosit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

Grup II'de; işlem öncesine göre 1. saat lökosit düzeyinde görülen değişim istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır (p<0.01). İşlem öncesine göre 1. saatte yok düzey lökositte azalma görülürken; orta ve ileri düzey lökositte görülen artış anlamlıdır. İşlem öncesine göre 3. gün ve 8. gün ile 3. güne göre 8. gün lökosit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

Grup III'te; işlem öncesine göre 1. saat, 3. gün ve 8. gün ile 3. güne göre 8. gün lökosit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

Grup IV'te; işlem öncesine göre 1. Saat lökosit düzeyinde görülen değişim istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır (p<0.01). İşlem öncesine göre 1. saatte yok düzey lökositte azalma görülürken; orta düzey lökositte görülen artış anlamlıdır. İşlem öncesine göre 3. gün ve 8. gün ile 3. güne göre 8. gün lökosit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

Tablo 27: Maya Parametresine İlişkin Değerlendirmeler

Maya		**Grup I**	**Grup II**	**Grup III**	**Grup IV**	[+]***p***
		n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	
İşlem öncesi	**Yok**	7 (%70)	7 (%63,6)	6 (%60)	4 (%40)	*0,368*
	Az	2 (%20)	4 (%36,4)	2 (%20)	5 (%50)	
	Orta	0 (%0)	0 (%0)	2 (%20)	1 (%10)	
	İleri	1 (%10)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
1. saat	**Yok**	6 (%66,7)	7 (%63,6)	9 (%90)	7 (%70)	*0,672*
	Az	2 (%22,2)	3 (%27,3)	1 (%10)	2 (%20)	

	Orta	0 (%0)	1 (%9,1)	0 (%0)	1 (%10)	
	İleri	1 (%11,1)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
3. gün	**Yok**	7 (%70)	10 (%90,9)	7 (%70)	7 (%70)	*0,491*
	Az	2 (%20)	0 (%0)	3 (%30)	2 (%20)	
	Orta	0 (%0)	1 (%9,1)	0 (%0)	1 (%10)	
	İleri	1 (%10)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
8. gün	**Yok**	5 (%50)	11 (%100)	8 (%80)	8 (%80)	*0,168*
	Az	4 (%40)	0 (%0)	2 (%20)	1 (%10)	
	Orta	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
	İleri	1 (%10)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%10)	

[+] *Ki-kare Test*

Grupların işlem öncesi, 1. saat, 3. gün ve 8. gün maya düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 28: Grupiçi Maya Değişimlerine İlişkin Değerlendirmeler

Maya		**Yok**	**Az**	**Orta**	**İleri**	***T0-T1***	***T0-T2***	***T0-T3***	***T2-T3***
		n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**				
Grup I	**İşlem öncesi**	7 (%70)	2 (%20)	0 (%0)	1 (%10)	***1,000***	***1,000***	***0,577***	***0,157***
	1.saat	6 (%66,7)	2 (%22,2)	0 (%0)	1 (%11,1)				
	3. gün	7 (%70)	2 (%20)	0 (%0)	1 (%10)				
	8. gün	5 (%50)	4 (%40)	0 (%0)	1 (%10)				
Grup II	**İşlem öncesi**	7 (%63,6)	4 (%36,4)	0 (%0)	0 (%0)	***0,564***	***0,317***	***0,046****	***0,317***
	1.saat	7 (%63,6)	3 (%27,3)	1 (%9,1)	0 (%0)				
	3. gün	10(%90,9)	0 (%0)	1 (%9,1)	0 (%0)				
	8. gün	11 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)				
Grup III	**İşlem öncesi**	6 (%60)	2 (%20)	2 (%20)	0 (%0)	***0,102***	***0,257***	***0,102***	***0,317***

	1.saat	9 (%90)	1 (%10)	0 (%0)	0 (%0)				
	3. gün	7 (%70)	3 (%30)	0 (%0)	0 (%0)				
	8. gün	8 (%80)	2 (%20)	0 (%0)	0 (%0)				
Grup IV	**İşlem öncesi**	4 (%40)	5 (%50)	1 (%10)	0 (%0)	***0,257***	***0,317***	***0,429***	***1,000***
	1.saat	7 (%70)	2 (%20)	1 (%10)	0 (%0)				
	3. gün	7 (%70)	2 (%20)	1 (%10)	0 (%0)				
	8. gün	8 (%80)	1 (%10)	0 (%0)	1 (%10)				

[+] *Wilcoxon sign test* ** p≤0.05*

Grup I'de; işlem öncesine göre 1. saat, 3. gün ve 8. gün ile 3. güne göre 8. gün maya düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

Grup II'de; işlem öncesine göre 8. gün maya düzeyinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). İşlem öncesine göre 8. günde yok düzey mayada artma görülürken; az düzey mayada görülen azalış anlamlıdır. İşlem öncesine göre 1. saat ve 3. gün ile 3. güne göre 8. gün maya düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

Grup III'te; işlem öncesine göre 1. saat, 3. gün ve 8. gün ile 3. güne göre 8. gün maya düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

Grup IV'te; işlem öncesine göre 1. saat, 3. gün ve 8. gün ile 3. güne göre 8. gün maya düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

7. Tartışma ve Sonuç

Oral cerrahi işlemlerinde doku bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak damar içinde dolaşan kanın damar dışına çıkmasıyla kanama meydana gelir. Kanamanın kontrol altına alınması, vücudun hemostaz mekanizması sayesinde gerçekleşir. Oluşan kanamanın durdurulmasında vasküler sistem, ilgili damarın konstrükte olmasını ve kan akımının yavaşlamasını sağlayarak, trombositer sistem, trombositlerin zarar gören damar endoteline yapışmalarını ve kümeleşerek sabit olmayan bir tıkaç meydana getirerek , koagülasyon sistemi ise oluşan pıhtının fibrin yapıya dönüşmesini sağlayarak etki ederler (95). Oral cerrahi işlemlerinde, anahatlarıyla değindiğimiz bu mekanizmaya yardımcı olmak ve gereksiz kan kaybını önlemek amacıyla çeşitli yöntem ve ilaçlar uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. İlgili bölgeye pozitif basınç uygulamak, sütürasyon ve çeşitli lokal hemostatik ilaçların uygulanması oral cerrahi pratiğindeki rutin uygulamalardır (100).

En sık kullanılan lokal hemostatik ilaçlar jelatin sünger, kollajen esaslı hemostatik ajanlar, sellülozik yapıda olanlar, traneksamik asit içerenler ve fibrin yapıştırıcılar gibi ajanlardır. Bu maddelerin hemostatik etkinlikleri ve doku üzerine etkilerini değerlendiren ve kıyaslayan çalışmalar mevcuttur.

Cerrahi işlemlerde lokal hemostatik ajanlar uzun yıllardan beri kullanılmaktadır (88,89). Oral cerrahi girişimlerinde lokal hemostatikler, kanamayı kontrol altına almak, kemik içi kaviteleri doldurarak oluşacak pıhtının organize olmasına yardımcı olan bir matriks yapı teşkil etmek ve sekonder kanama riskini ortadan kaldırmak amacıyla rutin olarak uygulanmaktadır (32).

Blinder ve ark. 1999 yılında çeşitli nedenlerle oral antikoagülan ilaç kullanan 150 kişilik bir hasta grubunda yaptıkları çalışmada, oral antikoagülan kullanımına ara verilmeden diş çekimlerini gerçekleştirmişler ve kanama kontrolünü üç farklı protokolle sağlayıp değerlendirmişlerdir. Buna göre ilk gruptaki hastalar jelatin sünger ve sütürasyon, ikinci gruptaki hastalara jelatin sünger, sütürasyon ve traneksamik asitli ağız gargarası ve üçüncü gruptaki hastalaraysa fibrin yapıştırıcı,

jelatin sünger ve sütürasyon uygulanmış, 150 hastanın sadece % 8.6'sında postoperatif kanama olmuştur. Bu sonuçlara göre araştırmacılar, antikoagulan tedavi altında bulunan hastalarda diş çekimi sonrasında oluşan kanamanın kontrol altına alınmasında antikoagülan tedavinin kesilmesine gerek olmadığını çekim boşluğunun içine jelatin köpük uygulanması ve sütürasyonun yeterli olduğunu bildirmişlerdir (9).

Wayne ve ark. 2001 yılında yaptıkları başka bir çalışmada oral antikoagülan kullanan ve INR değeri 2.1 ile 4.1 arasında değişen 26 hastada çekim boşluklarına lokal olarak fibrin adezivi ve oksidize sellüloz uygulanarak hemostazın sağlandığını, sadece 1 hastada postoperatif kayda değer kanama meydana geldiğini ve oksidize sellüloz uygulanan hastalarda postoperatif ağrıya daha sık rastlandığını tespit etmişler ve INR değerleri terapötik sınırların içinde yer alan ya da hafifçe artmış, oral antikoagülan kullanan hastalarda postoperatif hemostazın sağlanmasında ve sekonder kanama riskini azaltılmasında fibrin yapıştırıcı ile beraber ya da tek başına uygulanan oksidize sellüloz esaslı lokal hemostatiklerin güvenilir olduklarını rapor etmişlerdir (103).

Piot ve ark. 2002 yılında yaptıkları çalışmalarında hemofili, von Willebrand ya da trombosit fonksiyon bozukluğu gibi kanama bozuklukları olan 93 hastadan 103 adet diş çekimi yapmışlar ve genel anestezi gerektiren olgularda faktör replasman terapisi sistemik antifibrinolitik terapi gibi sistemik önlemlerle beraber çekim boşluklarına kollajen esaslı hemostatik uygulamışlar ve sadece iki hastada cerrahi müdahale gerektiren sekonder kanama rapor etmişlerdir (81).

Carter ve ark. 2003 yılında yaptıkları çalışmalarında, oral antikoagülan kullanan hastalarda tedavilerine ara verilmeden yapılan diş çekimleri sonrası traneksamik asit gargarası ve fibrin yapıştırıcının lokal hemostatik etkisini incelemişlerdir. 49 hastadan toplam 152 diş çekimi gerçekleştirilmiş iki gruba ayrılan hastalardan ilk gruba traneksamik asid solüsyonu postoperatif yedi gün boyunca günde 4 kez uygulatılmış, ikinci gruba ise fibrin yapıştırıcı operasyon esnasında uygulanmıştır. Araştırmanın sonucunda, araştırmaya katılan hastaların sadece

%4'ünde kayda değer postoperatif kanamayla karşılaşılmış ve her iki materyalin de yeterli hemostazı sağladığını bildirilmiştir (13) .

Roger ve ark. 2007 yılında yaptıkları çalışmalarında, endoskopik ve laparoskopik yöntemler kullanılarak gerçekleştirilen noninvazif cerrahi girişimlerinde uygulanan genel ve lokal hemostatik ajanların güvenirliliğini ve etkinliğini incelemişlerdir. Jelatin ve kollajen esaslı lokal hemostatiklerin yanı sıra kitozan esaslı ya da içeriğinde faktör XIII, fibrinojen ve trombin barındıran çeşitli lokal hemostatik ajanlardan ve özelliklerinden bahsetmişler ve minimal invazif cerrahi girişimlerinin geliştirilebilmesi için klasik mekanik baskı ya da elektriksel çözümlerin uygulanamadığı durumlarda rahatlıkla kullanılabilen bu ajanların vazgeçilmez olduğunu savunmuşlardır (86).

Frachon ve ark. 2005 yılında yayınladıkları makalelerinde, hemofili hastalarında diş çekimi sonrasında kanamayı kontrol altına alabilmek, hasta konforunu sağlayabilmek ve hastaların hastanede geçirmeleri gereken süreyi kısaltabilmek adına sistemik müdahale ile beraber lokal hemostatik ajanların kullanıldığı bir protokol oluşturulduğunu belirtmişlerdir. Bu protokole göre 16 hemofili A ya da hemofili B hastasından toplam 55 diş çekimi yapılmış olup hastalara sistemik olarak dihidro- d- arginin vasopressin ile beraber lokal olarak jelatin sünger uygulanmış ve hemostatik kompres splintleri işlemden sonra üç gün boyunca uygulanmıştır. 6 hastada kompres süresinden sonra postoperatif kanama izlenmiş protokolün tekrarlanmasıyla kontrol altına alınmıştır. Frachon ve ark. sonuçlar değerlendirildiğinde oluşturmuş oldukları bu protokolun başarılı olduğunu vurgulamışlardır (29).

Pronk'un, 2004 yılında yaptığı bir çalışmada, warfarin kullanan hastalarda uygulanan iki farklı lokal hemostatik ajanın çekim sonrası gecikmiş kanama üzerine etkilerini araştırmıştır. Çekim sonrasında mikrofibriler yapıda kollajen ve jelatin sünger uygulanan iki farklı grupta toplanan hastalar INR değerleri, çekilen diş sayısı ve çekim metodundan bağımsız olarak izlenmiş ve lokal hemostatik olarak

uygulanan iki farklı ajanın da etkili olduğu ancak birbirleriyle aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmadığı belirtilmiştir (82).

Bizim çalışmamızda da kullanılan lokal hemostatik ajanların klinik etkinlikleri ve lokal hemostatik özellikleri yeterli seviyede bulunmuş olup, intraoperatif ve postoperatif kanama kontrolünde başarılı bulunmuştur. Bu açıdan değerlendirildiğinde çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar daha önceki çalışmalarla benzerlik ifade etmektedir.

Tomizawa 2005 yılında yaptığı araştırmasında üç faklı hemostatik ajanı (jelatin köpük, kollajen fibrin, oksidize sellüloz) birbirlerine oranla klinik faydaları ve istenmeyen doku reaksiyonları geliştirmeleri açısından değerlendirmiş ve kollajen esaslı hemostatikleri daha güvenilir olduğunu bildirmiştir (95).

Bizim çalışmamızda da, kullanılan lokal hemostatik ajanlar klinik faydaları ve organizma tarafından kabul edilebilirliği yeterli seviyede bulunmuştur. Bu açıdan değerlendirildiğinde çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar daha önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Bjorenson ve ark. 2007 yılında yaptıkları çalışmalarında oksidize sellüloz, jelatin sünger ve kemik mumu olarak üç farklı lokal hemostatik ajanın yara iyileşmesi üzerine etkilerini, çeşitli vücut sıvılarının pH değerleri üzerindeki etkileriyle ilişkilendirerek incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda sadece oksidize sellülozun heparinize kan, plazma ve serum pH seviyesini aşağıya çektiğini tespit etmişlerdir (8).

Çalışmamızdaki tükürük pH değerlerinin sadece kitozan esaslı lokal esaslı lokal hemostatik tarafından etkilendiği bulunmuştur. Tükürük pH değerinin bazik yöne kayması Ca^{++} iyonlarının çözünmesini azaltacağından ilgili bölgede kemik iyileşmesine pozitif katkı sağlayabileceği öngörülmüştür.

Haasch ve ark. 1989 yılında yaptıkları çalışmalarında, sıçan tibialarında oluşturulan deneysel kemik kavitelerine mikrofibriler yapıda kollajen ve sellülozik asetat yapıda iki farklı lokal hemostatik ajan uygulamışlar ve sonuçları 7., 14., 28., 90. ve 120. günlerde histolojik olarak değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak her iki hemostatik ajanın da hemostaz sağlanmasında etkili olduklarını ancak sellülozik yapıda olan ajanın doku uyumluluğunu kabul edilebilir sınırların dışında bulmuşlar ve sadece uygulama sonrası yaradan uzaklaştırılabilecek açık yaralarda kullanımını önermişlerdir (37).

Torsten ve ark. 1990 yılında yaptıkları çalışmalarında, deneysel kemik kavitelerinde üç farklı lokal hemostatik ajanın (jelatin sünger, oksidize sellüloz ve kemik mumu) doku uyumluluğunu histolojik olarak incelemişlerdir. Torsten ve arkadaşları'na göre üç ajanın da doku uyumluluğu ideal olmamakla beraber klinik avantajları göz önünde bulundurulduğunda kullanımları uygun görülmüştür (67).

Alpaslan ve ark. 1997 yılında yaptıkları başka bir çalışmada jelatin köpük, oksidize sellüloz ve kollajen esaslı hemostatik ajanları deney hayvanlarının subkütan dokularına implante etmişler ve materyalleri doku iyileşmesi açısından değerlendirip sonuçları kabul edilebilir bulmuşlardır (1).

Douglas ve ark. 1997 yılında yaptıkları çalışmalarında sıçan orta kulağına üç farklı lokal hemostatik ajan uygulamışlar ve sonuçları uygulama sonrası 6. 8. ve 10. haftalarda değerlendirmişlerdir. Buna göre jelatin film ve kollajen film şeklinde uygulanan hemostatik ajanların jelatin sünger şeklinde uygulanan ajana göre doku tarafından fibrozis oluşturma açısından daha iyi tolere edildiklerini açıklamışlardır (24).

Dinçer, 2002 yılında yaptığı çalışmasında kitozan ve kitozan-klindamisin jellerin deneysel olarak oluşturulan kemik defektIerine uygulandığında, kemikte yaratacağı değişiklikleri ve kemik iyileşmesine etkilerini histopatolojik olarak incelemiştir. Sonuç olarak kitozan ve kitozan-klindamisin jel, kemik defektIerinin kapanması ve iyileşmesi açısından karşılaştırıldığında, kendi aralarında istatistiksel

olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, kitozan-klindamisin jel biraz daha etkili, kontrol grubuna göre ise her ikisi içinde ileri derecede istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Kitozan ve kitozan-klindamisin jel, kemik içi enfekte kavitelerin, osteomiyelitis kavitelerinin, enfekte dişlerin çekim sonrası kavitelerin tedavisi, implant çalışmaları sırasında oluşturulan kavitelerin iyileşmesi, otojen kemik defekti uygulamalarında, onlay ve inley greft tekniği ile ogmentasyon öncesi kemik yüzeylerinde, artroplastilerde, büyük kistlerin tedavisinde marsupyalizasyon aşamasında kullanılabileceği kanısına varılmıştır (20).

Kasaboğlu ve ark. 2003 yılında yaptıkları çalışmalarında köpek modelinde oluşturulan diş çekim soketlerine intraosseöz olarak implante edilen üç hemostatik ajanın (Kaltostat, Bristol Myers Squibb Corp.,Tissel, Immuno AG ve Kollagenvlies, Biodynamics) kemik iyileşmesi üzerine etkilerini 7, 14, 21 ve 90 gün sonunda histopatolojik olarak değerlendirmişler. Sonuçlar tüm materyallerin kemik dokusu tarafından iyi tolere edildiğini göstermiştir. Bu materyallerin, kontrol grubu ile ve kendi aralarında kıyaslandığında yara iyileşmesi üzerine olumsuz ya da olumlu bir etkisi izlenmediğini belirtmişlerdir (49).

Krishnan ve ark. 2003 yılında yaptıkları çalışmalarında polimerize edilmiş fibrinin dondurulmuş kurutulmuş formu ve mekanik özellikleri artırabilmek adına bu formun jelatinle desteklenmiş halini heparinize edilmiş tavşanlarda oluşturulan orta kulak arter kanamasının durdurulması amacıyla uygulamışlar ve hemostatik ajanların iki çeşidinin de kanamanın durdurulmasında etkili olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca hazır halde bulunan jelatin ve sellüloz içerikli iki farklı lokal hemostatik ajanla kendi oluşturdukları bu iki ajanı travmatize edilmiş sıçan karaciğerine uygulamışlardır. Hemostazın sağlanmasında geliştirdikleri fibrin esaslı lokal hemostatik ajanları jelatin ve sellüloz içerikli ajanlara oranla daha etkili bulmuşlardır. Uygulamadan 15. gün sonra karaciğer dokusunun histolojik olarak değerlendirilmesinde jelatin ve sellüloz içerikli materyallerin doku tarafından optimum seviyede tolere edilmediğini ancak fibrin esaslı hemostatiklerin diğerlerine kıyasla daha iyi tolere edildiğini bildirmişlerdir (55).

Takhashi ve ark. 2004 yılında yaptıkları çalışmalarında kemik içi kavitelerde jelatin süngerleri kemik büyüme faktörü-2 taşıyıcısı olarak kullanarak yeni kemik oluşumunu değerlendirmişler ve jelatin süngerlerin bu amaçla kullanılabileceğini, ancak başarılı sonuçlar elde edebilmek için uygulamadaki kavitenin hacimsel büyüklüğünün önemli olduğunu bildirmişlerdir (93).

Mattsson ve ark. 2005 yılında yaptıkları çalışmada üç farklı hemostatik ajanı deneysel kemik kavitelerine uygulamışlar, hemostatik özellikleri ve doku reaksiyonları açısından değerlendirmişlerdir. Biyouyumluluk açısından materyalleri ideal olarak tanımlamasalar da klinik yararları dolayısıyla kabul edilir bulmuşlardır (67).

Güvercin 2006 yılında , çene yüz cerrahisinde büyük önemi olan, yaraların sekonder epitelizasyon ile iyileştirilmesinde kitozanın membran formunu kullanarak yara sahasında kısa sürede daha iyi bir iyileşme sağlayabilmeyi ve kitozanın yumuşak doku iyileşmesindeki etkisini ortaya koymayı amaçladığı. çalışmasının in vivo bölümünde; kitozan uygulanan gruplarda iyileşmenin kontrol gruplarına göre anlamlı derecede daha iyi olduğunu, çalışmasının in vitro bölümünde; kitozan membranın dişeti hücrelerinin tutunması, çoğalması ve yaşamasında iyi bir ortam oluşturucu olduğu ve kitozana ilişkin faktörler ile hazırlama koşullarının sonuçlar üzerinde etkili olduğu görmüştür. Sonuç olarak kitozanın; yara iyileşmesini hızlandıran bir örtücü ve dişeti hücrelerinin çoğalmasında alternatif bir membran olabileceği, yumuşak doku cerrahisinde ve periodontal doku mühendisliğinde kullanılabileceği kanısına varmştır (36).

Deng ve ark. 2007 yılında yaptıkları çalışmalarında oluşturdukları kitozan-jelatin esaslı hemostatik yara örtücü materyali Yeni Zelanda tavşanlarının sırtında oluşturdukları yara yüzeylerine uygulamış ve sonuçları çeşitli açılardan histolojik olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda Deng ve ark. oluşturdukları yara örtücünün hemostatik ve antibakteriyel özelliklerini çok başarılı bulmuşlardır (19).

Görüldüğü üzere lokal hemostatik ajanlarla yapılan çalışmaların genelinde amaçlanan hemostatik etkinin sağlandığı, doku tarafından kabul edilebilir oldukları ve yara iyileşmesine olumlu ya da olumsuz etkilerinin ileri derecede olmadığı yönünde sonuçlar bildirilmiştir. Bununla birlikte kitozan esaslı ajanların iyileştirici potansiyelinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar bu açıdan ele alındığında literatür çalışmalarıyla uyumluluk göstermektedir.

Yukarıda sunmuş olduğumuz araştırma örneklerinden de anlaşılacağı gibi oral ve genel cerrahi girişimlerinde uzun yıllardan beri kullanılmakta olan lokal hemostatik ajanların genel itibariyle organizma tarafından iyi tolere edildiği, bir çok farklı klinik uygulamada hemostatik etkilerinden faydalanıldığı bilinmektedir. Ancak literatürdeki insan çalışmalarının hemen hepsi lokal hemostatik ajanları klinik işlerliğinin araştırılmasına yöneliktir. Yapılan hayvan çalışmalarındaysa çoğunlukla ilgili materyallerin sebep oldukları doku reaksiyonları histolojik olarak incelenmiştir.

Bizim çalışmamızın amacıysa farklı yapıdaki lokal hemostatik ilaçların kanama durdurucu özelliklerinin, tükürük üzerine ve erken dönem yumuşak doku iyileşmesi üzerine etkilerinin araştırılması ve birbirlerine kıyasla değerlendirilmesidir.

Bu amaç doğrultusunda, farklı yapıdaki lokal hemostatik ajanlar, kanama durdurucu özelliklerinin yanı sıra doku proteinleri, tromboplastik aktivite, glutatyon peptidaz, lipid peroksidasyon ve doku kollajen tayini gibi doku parametrelerine ve tromboplastik aktivite, pH, tükürük akış hızı, tükürük sitolojisi ve tükürük proteinleri gibi tükürük parametreleri ne etkileri açısından ele alınmıştır.

Öte yandan çalışmamızda incelediğimiz parametrelerle ilgili şimdiye kadar yapılmış farklı araştırmalar bulunmaktadır. Örneğin Yarat ve arkadaşları 2003 yılında yaptıkları çalışmalarında tükürüğe hemostatik özelliğini veren tromboplastini ve tromboplastik aktiviteyi sağlıklı ve diabetes mellitus hastalarında incelemişler ve tromplastik aktivite açısından incelemişler ve tükürük hücreleri, tükürük proteinleri ve antibiyotik kullanımının tükürük tromboplastik aktivitesi üzerinde etkili olduğunu göstermişlerdir (109).

Battino ve ark.'nın 2002 yılında yayınlanan makalelerinde tükürüğün temizleme, sindirme, iyon deposu olma, tamponlama gibi özelliklerinin yanı sıra antioksidan kapasitesi üzerinde durmuşlar ve tükürüğün antioksidan kapasitesi ve kompozisyonundaki değişiklikler ve bunu nedenlerine olan bilimsel ilginin arttığını ve gelecekte tükürüğün hastalıkları teşhisinde önemli bir belirteç olacağına dikkat çekmişlerdir (11).

Tsai ve ark. 2005 yılında yaptıkları çalışmalarında dişeti oluğu sıvısının ve tükürüğün lipid peroksidasyon, ve tükürüğün glutatyon ve glutatyon peroksidaz seviyelerini periodontal açıdan sağlıklı ve periodontitisli hastalardan oluşturdukları iki ayrı grupta incelemişler ve lipid peroksidasyon seviyesindeki artışın periodontal dokularda iltihapsal değişimlerin meydana gelmesinde ve periyodonsiyumun yapısında bozulmaya yol açan nedenler zincirinde rol oynayabileceğini savunmuşlardır (96).

Tulunoğlu ve ark. 2006 yılında yaptıkları araştırmalarında tükürüğün akış hızı, tamponlama kapasitesi, pH, kalsiyum seviyesi, total protein, total antioksidan aktivite gibi fizikokimyasal özelliklerinin diş çürüğü, yaş ve cinsiyet ile ilişkisini değerlendirmişler ve yukarıda adı geçen özelliklerin bazılarının çürük mevcudiyeti, yaş ve cinsiyet ile ilişkili olarak değiştiğini tespit etmişlerdir (98).

Lee ve ark. yaptıkları bir başka çalışmadaysa Tip 2 hastalarında diabetik ketoasidozun düzeltilmesinden önce ve sonra oksidatif stres değerlendirilmiş ve lipid peroksidasyon seviyelerinde ketoasidoz tedavi edildikten sonra yükselme izlenmiştir. Bu açıdan değerlendirildiğinde diabetik ketoasidoz tedavisi sırasında antioksidan vitamin desteği hastalığın uzun dönem komplikasyonlarının ortaya çıkmasını geciktirebileceği düşünülmektedir (60).

Dalton ve ark. yayınladıkları makalelerinde, glutatyon(GSH)'un doku ve hücreleri oksidatif hasardan koruyan antioksidan sistemin önemli bir parçası olduğunu ve organizmada süregelen hastalıklarda yıkımdan sorumlu olan oksidatif stresin önlenme kapasitesi açısında önemli bir belirteç olduğunu açıklamışlardır (16).

Özcengiz , 2006 yılında yaptığı çalışmasında Tip 2 diabetes mellitus'lu ve kronik periodontitisli hastalarda diş yüzeyi temizliği, kök tüzeyi düzleştirilmesi ve ilave antioksidan kullanımının klinik parametreler, metabolik kontrol, dişeti dokusu glutatyon ve lipid peroksidasyon seviyeleri üzerindeki etkilerini incelemiş ve tedavi sonrasında GSH değerlerinin antioksidan kullanan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gösterdiğini belirtmiştir (77).

Emekli-Alturfan ve ark'nın 2008 yılında yaptıkları çalışmada, sağlıklı ve göğüs kanseri olan hastaların tükürükleri lipid peroksidasyon, total protein, tükürük akış hızı, pH ve doku faktörü, tromboplastin açısından incelenmiş ve kanser grubu hastaların tükürük değerlerinde total protein, pH ve LPO seviyelerinde sağlıklı gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşme tespit edilmiştir (26).

Görüldüğü gibi çalışmamızda uyguladığımız lokal hemostatik ajanların etkilerinin tükürük ve doku tromboplastik aktivitesi, lipid peroksidasyon ve glutatyon parametreleri açısından değerlendirildiği kapsamlı çalışmalar bulunmamaktadır. Bu açıdan ele aldığımızda çalışmamızın bir ilk olduğu kanısındayız. Bu bilgiler ışığında SONUÇ olarak;

- Operasyon öncesi tükürük akış hızında görülen, operasyon sonrasına göre azalmanın emosyonel stres ve anksiyeteye bağlı olabileceği düşünülmüştür.

- Çalışmamızda uygulanan hemostatik ajanlar tükürük pH'sını istatistiksel olarak değiştirmemiştir. Sadece kitozan grubunda, 3. günde alınan tükürük pH'sında, işlem öncesi, 1. saat ve 8. günde alınan tükürük örneklerinin pH'larına göre anlamlı farklılık saptanmıştır. Tükürük pH değerinin bazik yöne kaymasının Ca^{++} iyonlarının çözünmesini azaltacağından ilgili bölgede kemik iyileşmesine pozitif katkı sağlayabileceği öngörülmüştür.

-Uygulanan lokal hemostatik ajanların tükürüğün tamponlama kapasitesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkilerinin olmadığı kanısına varılmıştır.

-Tükürük tromboplastik aktivitesi operasyondan bir saat sonraki ölçümlerde tüm lokal hemostatik ajan uygulanan gruplarda azalmıştır, kitozan uygulanan grupta bu azalma daha fazla olarak tespit edilmiştir. 3. ve 8. günlerde aktivitede fark olmaması iyileşme göstergesi olarak düşünülmüştür. Kollajen ve kitozan uygulanan gruplarda 1. ve 8. güne göre 3.günde TrA artmıştır. 3. gündeki artışın sekonder kanamayı azaltıcı etkisinin olabileceği öngörülmüştür. 8. gündeki düşme iyileşme göstergesi olarak düşünülmüştür.

- Tükürük total protein değerlerinde lokal hemostatik ajan kullanımına bağlı olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Bu bulgu, uygulanan ajanların negatif yönde etkilerinin olmadığını destekler bir bulgu olarak yorumlanmıştır.

- Lokal hemostatik ajan kullanılmayan grupta 3. günde GSH azalmış 8. günde artmıştır. Lokal hemostatik ajan kullanılan gruplardaysa GSH, işlem öncesine göre artmıştır. Bir başka deyişle lokal hemostatik ajan kullanımı antioksidan etkiyi arttırmıştır ve bu artış en fazla kitozan grubunda izlenmiştir.

- Oksidan hasar göstergesi olan LPO'nu lokal hemostatik ajan kullanımı arttırmamaktadır. Hatta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da az miktarda azaltmaktadır. Bu açıdan değerlendirildiğinde, bu bulgu GSH miktarının artmasıyla da örtüşmektedir.

- Dişeti total protein değerlerinde cerrahi müdahale ve iyileşme sürecine bağlı olarak tüm gruplarda azalma saptanmıştır. Ancak kitozan grubunda azalma miktarı diğer gruplara oranla daha az olarak izlenmiştir.

- Dişeti GSH seviyelerinde lokal hemostatik kullanımına bağlı oluşan istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Anlamlı olmamakla beraber lokal hemostatik ajan uygulanan gruplardaki GSH artışı dokuyu koruyucu etki olarak yorumlanmıştır.

- Kontrol grubunda oksidan hasar göstergesi olan LPO anlamlı ve GSH seviyesindeki azalmayla paralel olarak artmıştır. LPO'nun kollajen ve jelatin gruplarında artmış kitozan grubunda azalmış olması ise kitozan'ın diğer ajanlara göre daha üstün olduğunu düşündürmektedir.

- TrA başlangıca göre tüm gruplarda azalmıştır. Bu azalma en az kitozan grubunda tespit edilmiştir. Bu da kitozan'ın kanama durdurucu özelliğinin diğer ajanlara göre üstün olduğunu düşündürmektedir

- Lokal hemostatik ajan kullanımı dişeti kollajen miktarını istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilememiştir. Kontrol grubunda 8. günde yara iyileşme sürecine bağlı olarak anlamlı derecede artış mevcuttur. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber kollajen ve jelaltin gruplarındaki azalmaya rağmen kitozan grubundaki artışın, kitozan'ın iyileşme potansiyeline olan pozitif etkisi sayesinde olabileceği düşünülmektedir.

-Çalışmamızda kullanmış olduğumuz üç farklı lokal hemostatik ajanın da organizma tarafından iyi tolere edildiğini,

- Klinik yararları göz önünde bulundurulduğunda, kullanım endikasyonlarının geniş bir aralığa yayıldığını ve güvenle kullanılabileceklerini,

- Kitozan esaslı lokal hemostatik ajanın iyileşme potansiyeline etkisinin diğer ajanlara kıyasla daha fazla olduğunu,

- Ancak bu materyallerin etki mekanizmalarının tam olarak aydınlatılması ve potansiyel yararlarının geliştirilmesi için konunun farklı yönleriyle ele alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

8. KAYNAKLAR

1. Alpaslan C, Alpaslan GH, Oygur T. (1997). Tissue reaction to three subcutaneously implanted local hemostatic agents. *British Journal of oral and maxillofacial surgery* 35: 129 -132.

2. Archer WH.(1985). *Oral and maxillofacial surgery*. s. 44, 48 Philadelphia: W.B. Saunders Publishing.

3. Arnold, HL, Odom RB, James, W.D. (1990). Andrew's disease of the skin, *Clinical dermatology.* Eight edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia. p.71 -75.

4. Benoliel R, Leviner EE, Katz J, Tzukert A. (1986). Dental treatment for the patient on anticoagulant theraphy: Prothrombin time value- what difference does it make? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* 62: 149 -151.

5. Beutler E. (1975). Glutathione in Red Cell Metabolism : *A manual of Biochemical methods,* 2nd ed., Grune and Tratton. p.112-114.

6**.** Beutler E. (1989). Nutritional and metabolic aspects of glutathione. *Annu Rev Nutr*, 9:287-302.

7. Bhaskar SN (1991). *Orban's Oral Histology and Embryology.* 11. ed mosby-Year Book Inc., St. Louis, p.337- 369.

8. Bjorenson J. E., Grove H. F., List M.G., Haasch G.C., Austin P. B. (1986). Effects of hemostatic agents on the pH of body fluids. *Journal of Endodontics*. 12(7): 289- 292.

9. Blinder D., Manor Y., Martinowitz U., Taicher S. (1999). Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant Comparison of local hemostatic modalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod;*88:137- 40.

10. Born GVR (2005). Light on platelets. *J Physiol,* 568:713- 714.

11. Buttino M , Ferreiro MS , Gallardo I., Newmann HN, Bullon P. (2002). The antıoxidant capacity of saliva. *J Clin Periodontol*; 29: 189- 194.

12. Calmar EA, Vinci RJ. (2002). The anatomy and physiology of bone fracture and healing. *Clin Ped Emerg Med;* 3: 85- 93.

13. Carter G, Goss A, Lloyd J, Tocchetti R. (2003 Dec). Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: a randomized prospective clinical study. *J Oral Maxillofacial Surg*; 61(12):1432- 5.

14. Cawson RA. (1965). *Essential of dental surgery and Pathology*. Churchil Livingston, London p. 33-37

15. Cole AS, Eastoe JE. (1993). *Biochemistry and Oral Biology*. 2.ed Butterworth-Heinemann Ltd, Oxford. p. 476- 483.

16. Dalton T, Chen Y., Schneider S, Nebeet D., Shertzer H. (2004). Genetically altered mice to evaluate glutathione homestasis in health and disease. *Free Radical Biology & Medicine,* 37(10):1511- 1526.

17. Daniel NG, Goulet J, Bergeron M, Paquin R , Landry PE. (2002). Antiplatelet drugs: Is there a surgical risk? *J Can Dent Assoc,* 68: 683- 687.

18. Degroot PG, Sixma JJ. (1990).Platelet adhesion. *Br J Haematol*, 75: 308- 312.

19. Deng C. M., He L.Z., Zhao M., Yang D., Liu Y. (2007). Biological properties of the chitosan-gelatin sponge wound dressing *Carbohydrate Polymers* 69: 583- 589.

20.Dinçer J. (2002). Deneysel kemik defektlerinin iyileşmesinde kitosan, kitosan-klindamisin jellerin etkilerinin histopatolojik olarak incelenmesi. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, İstanbul (Danışman: K. Göker)

21. Doblare M, Garcia JM, Gomez MJ. (2004). Modelling bone tissue fracture healing: a review. *Engineering Fracture Mechanics*; 71: 1809- 1840.

22. Dodane V, Vilivalam V.D. (1998). Pharmaceutical applications of chitosan. *PSTT 1* (6) 246- 253.

23. Doğan E. (2001). Oral Glukoz Tolerans Testinde Nitrik Oksit, Lipid Peroksidasyonu Düzeyleri ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri ile İlişkisi. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Uzmanlık Tezi, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. D. Konukoğlu).

24. Douglas A.. Liening M, Lung L., Finstuem K. (1997). A comparison of the biocompatibility of three absorbable hemostatic agents in the rat middle ear *Otolaryngol Head Neck Surg;*116:454- 7.

25. Edgar WM, O' Mullane D. (1990). Saliva and Dental Health. *BDJ,* Ireland.

26. Emekli-Alturfan E., Demir G., Kaşıkçı E., TunalAkbay T. Pişiriciler R.,Çalışkan E., Yarat A. (2008). Altered biochemical parameters in the saliva of patients with breast cancer. *Tohoku J. Exp. Med.,* ,214:89- 96.

27. Emekli N., Yarat A. (Eds) (2008). Tükürük Histolojisi, Fizyolojisi, Mikrobiyolojisi ve Biyokimyası. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul.

28. FDI Working Group IO. (1992). Saliva: Its role in health an disease. *International Dental Journal*; 42: 291- 304.

29. Frachon X., Pommereuil M., Berthier A. M., Management options for dental extraction in hemophiliacs: A study of 55 extractions (2000-2002) *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 99:270-5.

30. Fuster V, Chesebro JH. (1981). Current concepts of thrombogenesis: Role of platelets. *Mayo Clin Proc,* 56: 102- 112.

31. Grignani G, Maiolo A. (2000). Cytokines and hemostasis. *Haematologica*, 85(9):967-972.

32. Guralnick W. C., Berg L. (July 1948). Gelfoam in oral surgery A report of two hundred fifty cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology,* 1(7): 632- 639.

33. Gustav .OK. (1961). *Textbook of Oral Surgery*. 2nd ed. Saint Louis: The C.V. Mosby Company. p. 8-10

34. Guyton AC, Hall JE. (1986). *Textbook of Medical Physiology*, WB Saunders, Philadelphia, p. 45- 48

35.Guyton AC, Hall JE. (2001). *Textbook of Medical Physiology* ,10th ed.. WB Saunders, Philadelphia, p. 419- 29.

36. Güvercin M. 2004) Kitozan'ın Yumuşak Doku İyileşmesindeki Etkisinin Deneysel Olarak İncelenmesi ve Hücre Kültürü İle Değerlendirilmesi. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, İstanbul (Danışman: K. Göker)

37. Haasch G. C., Gerstein H., Austin P. B. (July 1989). Effects of two hemostatic agents on osseous healing *Journal of Endodontics* 15(7): 310- 314.

38. Habif, TP. (1990). *A color guide to diagnosis and therapy*. Second edition, CV Mosby Company, St. Louis, 42- 47.

39.Hall HD. (1993). Protective and maintanance functions of human saliva. *Quintessence International*;24(11):813- 816.

40. Harrison P, Cramer EM. (1993). *Platelet α- granules.* Blood Rev, 7: 52- 62.

41. Hathcock J. (2004). Vascular biology-the role of tissue factor. *Semin Hematol*, 41(Suppl 1):S30-S34.

42.Humprey SP, WilliamsonRT. (2001). A Review of saliva: Normal composition,flow and function. *J Prosthet Dent*; 85: 162- 169.

43. Ingram GIC, Hills M. (1976). Reference method for the one stage prothrombin time test on human blood. *Thromb Haemostas.* 36: 237- 238.

44. İşeri S, Gedik İ, Erzik C, Uslu B, Arbak S, Gedik N, Yeğen B Ç. (2008 May). Oxytocin amelionates skin damage and oxidant gastric injury in rats with thermal travma. *Burns,* , 34(3):361- 369.

45. İynem HA. (2000). Prostat Kanseri ve Antiandrojenik Tedavinin, Lipid Peroksidasyonu ve Antioksidan Sistemler Üzerine Etkisi. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Uzmanlık Tezi, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. T Akçay).

46. Jee WSS. (2001). Integrated bone tissue physiology: Anatomy and physiology. *Bone Mechanics Handbook*. 2nd ed. Florida: CRC pres. p. 1- 68.

47. Jenkins GN. (1978). *The Physiology and Biochemistry of The Mouth*. 4. ed Blackwell Scientific Publications, Oxford. p. 284- 294.

48. Johnson BS, Mardirossian G.(1998). *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry* (4th ed.). Mosby,St Louis, p. 420- 436.

49. Kasapoğlu O., Tümer C., Coşkun B.: (2003). Üç farklı hemostatik ajanın kemik iyileşmesi üzerine etkileri. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* , 27(4):8-15.

50**.** Kemerli GD. (2000). Diabetik Hastalarda Lipid Peroksidasyonu Eritrosit Membranındaki Protein Oksidasyonu ve Na+-K+ ATPaz Aktivitesi. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Uzmanlık Tezi, İstanbul, (Danışman: Doç. Dr. D Konukoğlu).

51. Kılıçoglu SS. (2002).Mikroskobi Düzeyinde Kırık iyilesmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 55: 143-150.

52**.** Kocaman İ. F. (1998). Normal Gebelikte Lipit Peroksidasyon Ürünleri, Selenyuma Bağlı Glutatyon Peroksidaz, Süperoksit Dismutaz, Glutatyon, E ve C Vitamini Düzeylerinin İncelenmesi. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Uzmanlık Tezi, İstanbul, (Danışman: Doç. Dr. A Seven).

53. Kumar M. N.V.R. (2000). (Review) *A review of chitin and chitosan applications Reactive& Functional Polymers*,46: 1-27.

54. Kurt, N. (2003). *Akut ve kronik yara bakımı*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. p. 34- 35.

55. Krishnan L.K:, Mohanty M., Umashankar P.R., Vijayan A. (2003). Comparative evaluation of absorbable hemostats: advantages of fibrin-based sheets. *Biomaterials* 25(2004):5557-5563

56. Kyle J., Carrey L. (1989). General tissue changes and responses – wound healing. *Scientific Foundations of Surgery 3*(17): 67-69

57. Lamar J. M. (2002). *Theory and practice of histological techniques, Edited by Bancrof J. D.,* Gamble M.,Livingstone J. Edinburgh. p. 139-163

58. Lavelle CLB. (1988). *Applied Oral Physiology*. 2. ed. Wright, London. p. 128-142.

59. Ledwozyw A., Michalak D., Stepien A., Kadziolka A. (1986). The relationship between plasma triglycerides, cholesterol, total lipids and lipid peroxidation products during human atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta*, 155; 275- 283.

60. Lee M. D., Hoffman W. H., Cark G. F., Khichi M., Cornwell P. (2002). Lipid peroxidationand antioxidant vitamins prior to, during and after correction of diabetic ketoacidosis. *Journal of Diabetes and Its Complication* 16: 294- 300.

61. Lloyd L. L., Kennedya J. F. (1998). Carbohydrate polymers as wound management aids. *Carbohydrate polymers* 37:315- 322.

62. Lopes-Bezerra LM, Filler SG. (2003). Endothelial cells, tissue factor and infectious diseases. *Braz J Med Biol Res*, 36(8):987-991.

63. Lowry OH., Rosebrough NJ., Farr AL., Randall RJ. (1951). Protein measurement with folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 193: 265- 275.

64. Mandel ID. (1987). The function of saliva. *J Dent Res*;66 (SpecIss): 623- 627.

65. Mandel ID. (1989).The role of saliva in maintaning oral homestasis. *JADA*; 119:298- 304.

66. Marks, R., Dykes, P., Motley, R. (1993). *Clinical signs and procedures in dermatology*. First edition, London, p.35.

67. Mattsson T., Anderssen K., Koendell p. A., Lindskog S.. (February 1990). A longitudinal comparative histometric study of the biocompatibility of three local hemosatatic agents. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 19(1): 47- 50.

68. Meisenberg G, Simmons WH. (1998). *Principles of Medical Biochemistry*. Mosby, St Louis, p. 511-545.

69. Moore KL. (1992). *Clinically Oriented Anatomy.* 3. ed. Williams- Wilkins,Baltimore, p.733- 753.

70**.** Morel N, Morel O, Delabranche X, Jesel L, Sztark F, Dabadie P, Freyssinet JM, Toti F. (2006). Microparticles during sepsis and trauma. A link between inflammation and thrombotic processes. *Ann Fr Anesth Reanim*, 25(9):955-966.

71. Muzzarelli R., Biagini G., Puglanoli A. (1989). Reconctructionof paradontal tissue with chitosan. *Biomaterials*, 10:598- 603.

72. Ng K. W., Khor H. L., Hutmacher D. W. (2004). In vitro characterization of natural and syntheticdermal matrices cultured with human dermal fibroblasts. *Bio materials*, 25 (14): 2807- 2818.

73. Ozaki A, Tsunoda M, Kinoshita S, Saura R. (2000). Role of fracture hematoma and periosteum during fracture healing in rats. *J Orthop Sci*; 5 (1): 64- 70.

74. Ömür M., Dadaş B. (1996). *Klinik Baş Boyun Anatomisi*. 1. baskı Ulusal Tıp Kitabevi, İstanbul, s. 151- 160.

75. Önerci, M., Haberal M. (2001). *Temel cerrahi teknikler*, 3. Baskı, Selim Ofset Basımevi, Ankara, s. 43- 51.

76. Özbayrak T. (1990). *Dishekimligi Cerrahisi*. İstanbul Renkis Ofset. İstanbul p. 45-49

77. Özcengiz M. (2006). Tip 2 Diabetes Mellitus'lu Hastalarda Periodontal Tedavi ve Antioksidan Kullanımının Metabolik Kontrol Üzerine Etkisi. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi İstanbul (Danışman:Ü. Noyan .)

78. Pawlak DF, Itkin AB, Lapeyroleme FM, Zweig B. (1978).Clinical effects of aspirin and acetaminophen on hemostasis after exodontics. *J Oral Surgery*, 36: 944- 947.

79.Peterson L. J., Indresano T. A. (1997). The physology of wound healing. *Principles of oral and maxiollofacial surgery1:20-24*

80. Peterson, L.J., Ellis, E., Hupp, J.R., Tucker, M.R. (2003). *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery*. Fourth edition, Mosby, St. Louis, p. 49- 60.

81. Piot B., Sigaud-Fiks M., Huet P., Fressinaud E., Trossaert M., Mercier J. (2002). Management of dental extractions in patients with bleeding disorders. *Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol Endod;* 93: 247 -50.

82. Pronk Jay. (2004). Comparison of delayed bleeding aferextractions in patients on Warfarin using two local hemostatic agents. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons scientific Annual Meeting* Poster Session/17:70

83. Reichart P. (1993). The biological approach in oral diagnosis. *Int Dent J*;43: 355- 358.

84**.** Rickles FR, Shoji M, Abe K. (2001). The role of hemostatic system in tumor growth, metastasis and angiogenesis: tissue factor is a bifunctional molecule capable of inucing both fibrin deposition and angiogenesis and cancer. *Int J Hematol*, 73(2):145-150.

85**.** Rickles FR, Patierno S, Fernandez PM. (2003). Tissue factor, thrombin and cancer. *Ches*,124(Suppl. 3):58-68.

86. Roger A. de la Torre, MD, Sharon L. Bachman, MD, Andrew A. Wheeler, MD, Kevin N. Bartow, MD, and J. Stephen Scott, MD. (2007). Columbia, *Mo Hemostasis and hemostatic agents in minimally invasive surgery* Surgery,142:39- 45.

87. Roller L, Thompson JM. (1964). Evidence for rebound hypercoagulability after stopping anticoagulants*. Lancet*, 2: 62.

88. Sabel M, Stummer W. (2004 Oct). The use of local agents: Surgical and Surgifoam. *Eur Spine J*.;Suppl 1 : 97-101.

89. Schnonauer C,Tessitore E, Barbagallo G, Albanese V, Moraci A. (2004 Oct). The use of local agents: bone wax,gelatin,collagen,oxidized cellulose. *Eur Spine J*;Suppl 1 : 89- 96.

90. Scoop IW, Frederics F. (1958). Dental extraction in patients undergoing anticoagulant theraphy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 11: 470- 474.

91. Sculluy C, Wolf A. (2002). Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* 94: 57- 64.

92. Sikavitsas VI,Temenoff JS, Mikos AG. (2001).Biomaterials and bone mechanotransduction. *Biomaterials;* 22: 2581- 2593.

93. Takahashi Y., Yamamoto M., and Tabata Y. (august 2005). Enhanced osteoinduction by controled release of bone morphogenetic protein-2 from biodegredable sponge composed of gelatin and β-tricalcium phosphate . *Biomaterials* 26(23): 4856- 4865.

94. Tan S.G., TengY.S. (1979). Human saliva as a source of biochemical genetic markers. I. Tecniques. Hum Hered . 28: 69- 76.

95. Tomizawa Y. J. (2005). Clinical benefits and risk analysis of topical hemostats: a review . *Artif Organs.* 8(3):137- 42.

96. Tsai CC., Chen HS., Chen SL., Ho YP., Ho KY., Wu YM., Hung CC. (2005). Lipid peroxidation: a possible role in the inductin and progression of chronic periodontitis. *J. Periodont.* Res.; 40: 378-384.

97. Tulunoğlu Ö., Demirtaş S., Tulunoğlu I. (2006). Total antioxidant levels of saliva in children related to caries, age and gender. *Int. Journal of Paediatric Dent*; 16: 186- 191.

98. Tuskan C., Yaltırık M. (2002). Oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılan biyomateryaller. *İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Yayınları*, İstanbul. s.17- 52.

99**.** Tuskan K. (2002). Seröz Otitli Çocuklarda Kan ve Seröz Otit Sıvılarında Glutatyon ve Süperoksit Dismutaz Seviyelerinin Ölçümü ve Bu Seviyelerin Odiyogramda Tespit Edilen İşitme Kaybı ile Karşılaştırılması. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Uzmanlık Tezi, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. H Özek).

100. Türker M., Yücetaş Ş.(1999). Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi. Atlas Kitapçılık Ankara s. 198

101**.** Versteeg HH, Peppelenbosch MP, Spek CA. (2003). Tissue factor signal transduction in angiogenesis. *Carcinogenesis*, 24(6):1009-1013.

102. Walter J. B., Talbot I. C. (1995). *Wound Healing. General Pathology* ,9:165- 180.

103. Wayne H., Julıan S., Fraser D., Madlam A. (2001).Comparison of 2 hemostatic agents for the prevention of postextarction hemorrhage in patients onanticoagulants. *Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 92:257- 9.

104. Webb J C J, Tricker J. A. (2000). review of fracture healing. *Current Orthopaedics*; 14(6): 457- 463.

105. Weksler BB, Goldstein IM. (1980). Prostaglandins: Interactions with platelets and polymorphonuclear leukocytes in hemostasis and inflammation. *Am J Med*, 68: 419-428.

106. Wynsberghe DV, Noback CR, Carola R. (1995). *Human Anatomy and Physiology* (3rd ed.). McGraw-Hill, St Louis, p. 595- 603.

107**.** Yarat A. (2003). Tromboplastik Aktivite ve Önemi. 4.Ulusal Tromboz, Hemostaz ve Anjioloji Kongre Kitapçığı, Edirne, s.97-105.

108. Yarat A. (2004). Protrombin zamanı (PT) ve ktive edilmiş kısmi Tromboplastin zamanı (APTT) sayfa: 48- 53 *Dişhekimliği Dergisi*. 4(2004): 48-53

109. Yarat A, Tunalı T, Pisiriciler R, Akyuz S, Ipbuker A, Emekli N. (2004). Salivary thromboplastic activity in diabetics and healthy controls 8: 36-39*Clin Oral Invest*

110. Yarat A. (2007). Sepsis ve Doku Faktörü. 7. Ulusal Tromboz, Hemostaz ve Anjioloji Kongresi Kitabı, Adana, s.375-393.

111. Ziffer A.M., Scoop I.W., Beck J., Baum J., Berger A.R. (1957). Profound bleeding after dental extractions during dicumarol therapy. *N Engl J Med,* 256: 351-353.

112. Zucker MB, Nachmias VT. (1985). Platelet activation. *Arteriosclerosis,* 5: 2- 18.

9. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Onur	**Soyadı**	Gönül
Doğum Yeri	İzmit	**Doğum Tarihi**	16.03.1979
Uyruğu	T. C.	**TC Kimlik No**	28774850348
E-mail	onurgonul@yahoo.com	**Tel**	212755672

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mezuniyet Yılı**
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi	2002
Lise	Tekirdağ Anadolu Lisesi	1997

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
1.	Araştırma Görevlisi	Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi	2005- Günümüz
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***
İngilizce	iyi	iyi	iyi

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu #								
KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
67								

Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; ÜDS: Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
LES Puanı	60	61	63
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
Microsoft Office	iyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin