

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DÜŞÜK YOĞUNLUKLU LAZER UYGULAMASININ
DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİSİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
HİSTOMORFOMETRİK VE RADYOLOJİK OLARAK
KARŞILAŞTIRMALI İNCELENMESİ: DENEYSEL
ARAŞTIRMA**

Dt. Bahadır KAN

Cerrahi (Diş) Programı

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ferda TAŞAR

ANKARA

2011

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne;

Bu çalışma jürimiz tarafından Ağız,Diş ve Çene Cerrahisi programında Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı : Prof.Dr.Buket AYBAR
(İstanbul Üniversitesi)

Danışman : Prof.Dr.Ferda TAŞAR
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye : Prof.Dr.Celal Bahadır GİRAY
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye : Prof.Dr.Petek KORKUSUZ
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye : Doç.Dr.Mustafa Yiğit SAYSEL
(Hacettepe Üniversitesi)

ONAY:

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

Prof.Dr.Hakan S. ORER
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Hayatımın dönüm noktalarında önemli kararları almamda rol alıp imkansız gözükenleri cesurca ve açık yüreklilikle mümkün kılan; mesleki bilgilerimin gelişiminde bizleri dünya gerçekleri ile tanıştıran bu gerçeklere dayalı misyonumun ve vizyonumun gelişmesinde başrolü tek başına oynayan, iyi bir hekim olmanın yanında ahlaklı, vefalı, etik değerleri yüksek, büyüğe saygılı olduğu kadar küçüğe sevgi ve sabırla yaklaşan her şeyden önce insan olmanın önemini her daim vurgulayıp bizlere örnek olan ve tez çalışması döneminde çalışma için bütün olanaklarını, bilgi ve birikimini benimle paylaşan *Sn. Prof.Dr.Ferda Taşar*'a önce minnetimi sonra teşekkürlerin en büyüğünü sunar,

Projenin oluşturulması, geliştirilmesi ve hayata geçirilmesinde bilgi ve birikimini her zaman benimle paylaşarak araştırmanın histolojik incelemesini gerçekleştiren *Sn.Prof.Dr.Petek Korkusuz*'a,

Mikrotomografik incelemelerinde eşsiz 3D inceleme tecrübe ve bilgisini bu çalışmada seferber eden *Ydr.Doç.Dr. Orkun Ersoy*'a,

Projenin oluşturulması esnasında katkılarından dolayı *Doç.Dr.Gökçe Meral*'e

Deney hayvanlarının gerek bakım gerekse operasyonu esnasında yardımlarından dolayı *Vet.Hek.Alper Çetinkaya*'ya,

Çalışmanın istatistiksel analizini gerçekleştiren *Ydr.Doç.Dr. Serpil Cula*'ya,

Mikrotomografi incelemesi sırasında odasını benimle paylaşan *Prof.Dr.Hamdi Çelik*'e,

Eğitim hayatım boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşıp cerrahi kabiliyetimin artmasında katkıları bulunan *Anabilim Dalımız Öğretim Üyelerine*,

Sevgili *Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma*,

Her zaman desteklerini benden esirgemeyen en büyük dayanağım *Sevgili eşim ve aileme*,

Doktora eğitimim süresince burs desteğinden dolayı *TÜBİTAK*'a, **teşekkür ederim.**

ÖZET

Kan B. Düşük yoğunluklu lazer uygulamasının distraksiyon osteogenezisi üzerine etkilerinin histomorfometrik ve radyolojik olarak karşılaştırmalı incelenmesi: Deneysel araştırma. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Programı Doktora Tezi, Ankara, 2011.

Distraksiyon osteogenezisi (DO) kemik deformasyonlarının ve defektlerinin onarımında kemik rejenerasyon kapasitesi yüksek olan bir yöntem olup, son yıllarda oral ve maksillofasiyal cerrahi alanında da öncelikli bir tedavi seçeneğidir. Ancak DO sürecinde olası risklerin ve komplikasyonların konvansiyonel yöntemlere göre daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, kemik rejenerasyonu üzerinde olumlu etkileri bilinen düşük yoğunluklu lazer tedavisinin (DYLT) distraksiyon sürecinde erken ve geç dönem etkilerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada; 16 tavşan kullanılarak konsolidasyon süresi erken dönem (28 gün) ve geç dönem (56 gün) olan iki ana gruba (her grupta 8 tavşan) ve her bir ana grup ise DYLT uygulanan (deney grubu) ve uygulanmayan (kontrol grubu) iki alt gruba (4'er tavşan) ayrılmıştır. Tavşanların mandibulasına unilateral yerleştirilen distraktörler 5 günlük latent süre sonrasında 6 gün boyunca günde 1 mm olmak üzere aktive edilmiştir. Erken ve geç dönem deney gruplarında distraksiyon aktivasyonunu izleyerek ilgili bölgeye GaAlAs lazer ile (6 ayrı noktadan her birine 0.25 W ile 30 sn olmak üzere) biyostimülasyon gerçekleştirilmiştir. Konsolidasyon sonrası 28. ve 56. günlerde tavşanlar sakrifiye edilerek örneklerin histomorfometrik, mikrotomografik ve konvansiyonel radyografik analizleri yapılmış ve erken dönemde (28. gün) lazer uygulamasının tüm analizlerde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Araştırma sonucunda DYLT uygulamasının distraksiyon tedavi sürecine olumlu yönde destek verdiği; iyileşme süresini kısaltarak olası risk/komplikasyonların azaltılmasında etkili olabileceği deneysel olarak gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Distraksiyon osteogenezisi, düşük yoğunluklu lazer tedavisi, osteotomi, kemik, lazerler

Destekleyen Kurumlar: H.Ü.B.A.B. Destek Projesi (09 D12 201 005)

ABSTRACT

Kan B. A Histomorfometric and Radiological Comparison of Low Level Laser Therapy Effects on Distraction Osteogenesis : Experimental study. Hacettepe University Institute of Health Science, Ph.D. Thesis in Oral Surgery, Ankara, 2011. Distraction osteogenesis (DO) is a technique of considerable capacity of bone regeration in cases of bone deformities and defects. It is regarded as the prior treatment of choice in the field of oral and maxillofacial surgery in various cases. On the contrary, DO process itself is also related to several possible risks and complications. In this study, the aim is to comparatively evaluate both short and long term effects of low level laser therapy (LLLT), a procedure of well recognized positive effects on bone regeneration.16 rabbits were included in the study which were divided into two groups of early (28 days) and late (56 days) consolidation periods. Each group was also divided into two subgroups (4 rabbits in each group) one of which was applied LLLT (experiment group) while the other group received no additional treatments (control group). Following a period of 5-day latent period, unilaterally placed mandibular distractors were activated 1 mm per day for 6 days. Mandibles of rabbits in early and late term experimental groups were biostimulated using a GaAlAs laser after the activation of distraction (0.25 W for 30 seconds from 6 different angles). Rabbits were sacrificed after the completion of consolidation periods on 28th and 56th days. Specimens were using histomorphometric, microtomographic and conventional radiographic methods and all analyses revealed statistically significant results of laser application in the short term (28 days). As the result of the study; positive supportive effects of LLLT on distraction treatment including shortening the healing period and hindering possible risks and complications were experimentally indicated and reported.

Keywords: Distraction osteogenesis, Low Level Laser Therapy, osteotomy, bone, lasers

Supported by H.U.B.A.B. Supported Grant (09 D12 201 005)

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xvi
GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Lazerin Tanımı	3
2.2 Lazerin Tarihçesi	3
2.3 Temel Lazer Bilimi	5
2.3.1 Işık	5
2.3.2 Uyarılmış Emisyon (Yayılm)	9
2.3.3 Radyasyon	10
2.3.4 Terminoloji	11
2.3.5 Lazer Emisyon (Yayılm) Modelleri	11
2.3.6 Lazer Doku Etkileşimi	12
2.3.7 Lazer Enerjisinin Dokudaki Termal Etkisi	15
2.4 Lazer Sınıflaması	16
2.4.1 Enerji düzeylerine göre lazerler	16
2.4.2 Elde edildikleri aktif ortama göre lazerler	17
2.5 Diş Hekimliğinde Kullanılan Lazerler	18
2.5.1 Argon Lazer	18

2.5.2 Diyet Lazer	18
2.5.3 Neodymium:YAG (Nd:YAG) Lazer	19
2.5.4 Erbiyum Lazer	20
2.5.5 CO ₂ Lazer	22
2.6 Lazer Güvenliği	22
2.7 Düşük Yoğunluklu Lazer Tedavisi (DYLT)	24
2.7.1 DYLT'nin Oluşum Mekanizması	25
2.7.2 Doku İyileşmesi Sırasında DYLT'nin Hücresel Etkisi	25
2.7.3 DYLT'nin Klinik Uygulamaları ve Endikasyonları	28
2.7.4 Kontrendikasyonları	30
2.7.5 DYLT Donanımı	31
2.7.6 Dozaj ve Hesaplaması	32
2.8 Distraksiyon Osteogenezis	32
2.8.1 Distraksiyon Osteogenezisin Tarihsel Gelişimi	32
2.8.2 Distraksiyon Osteogenezisin Biyolojik Temeli	36
2.8.3 Distraksiyon Osteogenezisin Yumuşak Dokular Üzerine Etkileri	43
2.8.4 Distraksiyon Osteogeneziste Kullanılan Cihazlar	46
2.8.5 Distraksiyon Osteogenezisinde Endikasyon Kriterleri	48
2.8.6 Kraniofasiyal Yapılara Uygulanan Distraksiyon Osteogenezisi	49
2.8.7 Distraksiyon Osteogenezisin Kontrendike Olduğu Durumlar	52
2.8.8 Distraksiyon Osteogeneziste Olası Komplikasyonlar	52
3. GEREÇ ve YÖNTEM	54
3.1 Araştırmada Kullanılan Araçlar	54
3.1.1 Deney Hayvanı	54
3.1.2 Lazer Cihazı	54
3.2 Araştırmada Kullanılan Gereçler	55
3.3 Deney Hayvan Grupları	56

3.4 Standart Protokol	58
3.5 DYLT Protokolü	61
3.6 Örneklerin Çıkarılması	62
3.7 Mikrotomografi ile Volümetrik Ölçüm	62
3.8 Konvansiyonel Radyografi İncelemesi	67
3.9 Histomorfometrik İnceleme	67
3.10 İstatistiksel Analiz	68
4. BULGULAR	69
4.1 Mikrotomografik İnceleme	69
4.2 Konvansiyonel Radyografi İncelemesi	72
4.3 Histomorfometrik İnceleme	75
5. TARTIŞMA	81
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	97
KAYNAKLAR	99

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devleti
AlGaAs	Alüminyum-Galyum-Arsenid
ALP	Alkalen fosfataz
ATP	Adenozin trifosfat
BHS	Kemik iyileşme skoru
BSS	Kemik stabilite skoru
BRONJ	Bisphosphonate related osteonecrosis of jaws- Bifosfonata bağlı çenelerin osteonekrozu
Ca	Kalsiyum
C°	Santigrad derece
cm ²	Santimetre kare
CO ₂	Karbon dioksit
DEXA	Dual X-ray absorbsiyometri
DNA	Deoksiribonükleik asit
DO	Distraksiyon osteogenezisi
DYLT	Düşük yoğunluklu lazer tedavisi
Er,Cr:YSGG	Erbiyum, Kromiyum: Yitriyum-Scandiyum-Galyum-Garnet
Er:YAG	Erbiyum: Yitriyum-Alüminyum-Garnet
Er:YAGYSGG	Erbiyum:Yitriyum-Alüminyum-Garnet-Yitriyum-Scandium-Galyum -Garnet
GaAs	Galyum-Arsenid
GaAlAs	Galyum-Alüminyum-Arsenid
HCL	Hidroklorür
HE	Hematoksilen eozin
HeNe	Helyum-Neon

Hol:YAG	Holmiyum: Yitriyum-Alüminyum-Garnet
HU	Hounfield unit
Hz	Hertz
InGaAsP	İndiyum-Galyum-Arsenid-Fosfor
KMD	Kemik mineralizasyon dansitesini
kV	Kilovolt
LLLT	Low level laser therapy
m	Metre
mm	Milimetre
mW	Miliwatt
MT	Mallory trikrom
MPEV	Maximum permissible exposure values
mJ	Milijoule
MID	Modüler internal distraktör
NADH	İndirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid
Nd:YAG	Neodymium:Yitriyum-Alüminyum-Garnet
ns	Nanosaniye
nm	Nanometer
RED	Rijit eksternal distraktör
ROI	Region of interest
P	Fosfat
Sn	Saniye
TME	Temporomandibular eklem
VGf	Vasküler büyüme faktörü
W	Watt
μm	Mikrometre

ŞEKİLLER

		Sayfa
Şekil 2.1	Işığın prizmadan geçmesinden sonra renklerine ayrılması.	5
Şekil 2.2	Lazerin temel bileşenleri ve oluşum mekanizması (Uyarıcı kaynak enerji sağlar böylece aktif ortam içinde uyarılmış emisyon oluşur. Bunu fotonların aynalar tarafından amplifiye edilmesi ve lazer ışığının oluşması izler)	7
Şekil 2.3	(A) Hareketli kol ile iletilen lazer sisteminin sistemi, (B) Fiber optik kablolu lazer iletim sistemi.	8
Şekil 2.4	Günümüzde tedavi amaçlı kullanılan dental lazerlerin elektromanyetik spektrumdaki yerleri.	11
Şekil 2.5	Lazerin doku tarafından absorpsiyonu ve dokudan doğrudan geçişi, yansıması ve saçılması.	13
Şekil 2.6	Çeşitli dalga boylarındaki lazerlerin, dental yapılardaki yaklaşık absorpsiyon eğrileri.	14
Şekil 2.7	(A) Normal kemik görüntüsü, (B) Kırık hattında hematoma oluşması, (C) Kırık hattında yumuşak kallus ve revaskularizasyon, (D) Kırık bölgesinde yumuşak kallusla birlikte sert kallus, (E) İyileşmiş kemiğin remodelasyon sonrası.	40
Şekil 2.8	Ağız dışı ve çok yönlü distraktör.	46
Şekil 2.9	(A) Üst çeneye uygulanmış RED sistemi, (B) Üste çene iletilmesinde uygulanmış internal distraktör sistemi	49
Şekil 2.10	Alt çeneye model üzerinde uygulanan ağız içi distraktör.	50

Şekil 2.11	Alt çene ön bölgeye uygulanmış olan alveolar distraktör.	51
Şekil 3.1	Araştırmada kullanılan, üzerinde R24-B uygulama başlığı bulunan GaAlAs diyot lazer cihazı ve dalga boyuna uygun koruyucu gözlük.	55
Şekil 3.2	Araştırmanın günlere göre planlaması ve seyri.	57
Şekil 3.3	Operasyon bölgesinin povidon iyodür ile temizlenmesi	58
Şekil 3.4	Operasyon alanının asepsi ve antisepsi koşullarına uygun olarak örtülmesi.	59
Şekil 3.5	(A) Submandibuler insizyonun fasiyal arterin önünde kalacak şekilde uygulanması, (B) Subperiosteal flebin mental sinir korunarak kaldırılması, (C) Osteotominin mental sinir korunarak gerçekleştirilmesi, (D) Distraktörün segmentlere titanyum vidalar aracılığıyla sabitlenmesi.	60
Şekil 3.6	Operasyon bölgesinin 4.0 vikril suture ile primer kapatılması.	61
Şekil 3.7	DYLT'nin distraksiyon bölgesinde cilde temas ettirilerek uygulanması.	62
Şekil 3.8	Araştırmada kullanılan SkyScan 1074 mikrotomografi cihazı ve CT-Vol analiz programı.	63
Şekil 3.9	CT-Vol programında sagittal kesitlerde ROI olarak belirlenen distraksiyon alanının (kırmızı alan) gösteren bilgisayar görünümü.	64
Şekil 3.10	Mikrotomografi çekimleri sonrasında elde edilen raw data görüntüsünün CT-Vol programında rekonstrüksiyonu yapılmadan önceki bilgisayar görünümü.	64
Şekil 3.11	CT-Vol programında ROI alanı içindeki 30-255 HU dansite değerleri arasındaki alanların saptanması için sağ bölgedeki histogramdan ayarlamayı gösteren bilgisayar görünümü.	66
Şekil 3.12	Elde edilen raw data'nın CT-Vol programı ile 3 boyutlu rekonstrüksiyonu yapıldıktan sonra, aynı programda ilgili alanda istenilen HU değerleri belirlendikten sonra sagittal düzlemdeki kesitin bilgisayarındaki görünümü.	64
Şekil 3.13		66

- bölgenin *tresholding* işlemi sonrası 3 boyutlu ölçümü ve skorların kaydedilmesini gösteren bilgisayar görünümü.
- Şekil 4.1 Mikrotomografi skorlarının dağılımını gösteren grafik 71
- Şekil 4.2 (A) Grup A-L'ye ait örneğin radyografik görüntüsünde distraksiyon alanının konak kemikten ayırt edilemediği ve aynı dansiteye sahip olduğu izlenmekte. (B) Grup A-K'ya ait örneğin radyografik görüntüsünde ise osteotomi ve distraksiyon hattının dansitesinin konak kemikten düşük olduğu belirgin olarak izlenmekte. 72
- Şekil 4.3 Konvansiyonel radyograf sonuçlarının dağılımını gösteren grafik. 74

- Şekil 4.4 Tüm gruplarda (A-H) DO'nun intramembranöz ossifikasyon basamakları izlendi. Grupların tamamında distraksiyon alanında fibrovasküler, damardan zengin bağ dokusu ve gelişmekte olan kemik trabekülleri izlendi. C, D, E ve F'de distraksiyon alanının daha iyi organize olduğu dikkati çekti. Grup A-L'de (C, D) kırmızı ve mavi renkleriyle olgunlaşmakta olan aktif kemik trabekülleri diğer gruplara göre daha belirgin ve kalındı. (DA: Distraksiyon alanı, DK: Distraksiyon kenarı, TB: Trabeküler kemik, HE: Hematoksilen-Eozin, MT: Mallory Trikrom) 76
- Şekil 4.5 Yeni trabeküler kemik miktarlarını gösteren grafik. Grup A-L'deki örneklerin değerlerinin Grup A-K'dan fazla olduğu; Grup B-L ve Grup B-K değerlerinin birbirlerine yakın olduğu izlenmekte. 79
- Şekil 4.6 Osteoblastlarla döşeli osteoid/yeni kemik uzunluklarını gösteren grafik. Grup A-L ve Grup A-K arasında fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. 79
- Şekil 4.7 Yeni kan damarlarını gruplara göre gösteren grafik. Grup A-L ve A-K arasındaki fark belirgin olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.083$). 80

TABLOLAR

		Sayfa
Tablo 2.1	Hedef dokudaki sıcaklık düzeyine bağlı değişiklikler.	16
Tablo 2.2	DYLT tarafından hızlandırılmış doku iyileşmesinde hücreler düzeyinde gerçekleşen mekanizmalar.	26
Tablo 4.1	Mikrotomografi incelemeleri sonucunda elde edilen kontrol ve distraksiyon alanlarının 35-255 HU opasite değerleri yüzde oranları arasındaki fark (KA: Kontrol alanı DA: Distraksiyon alanı).	69
Tablo 4.2	Elde edilen mikrotomografi sonuçlarının tanımlayıcı istatistik değerleri.	70
Tablo 4.3	Elde edilen mikrotomografi skorlarının gruplar arası istatistiksel inceleme değerleri. Grup A-L ve Grup A-K arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,043).	71
Tablo 4.4	Örneklerdeki distraksiyon alanlarının radyolojik dansitelerinin alüminyum stepwedgedeki basmakların dansiteleri ile eşleştirilmesi sonucu elde edilen kalınlık (mm) değerleri.	73
Tablo 4.5	Elde edilen konvansiyonel radyograf sonuçlarının tanımlayıcı istatistik değerleri.	73
Tablo 4.6	Konvansiyonel radyograf ile elde edilen sonuçların gruplar arası istatistiksel inceleme.	73
Tablo 4.7	Elde edilen yeni trabeküler kemik miktarı tanımlayıcı istatistik değerleri.	77

Tablo 4.8	Yeni trabeküler kemik miktarlarının gruplar arası istatistiksel inceleme değerleri.	77
Tablo 4.9	Osteoblastlarla dōşeli osteoid/yeni kemik uzunluklarının tanımlayıcı istatistik değerleri.	77
Tablo 4.10	Osteoblastlarla dōşeli osteoid/yeni kemik uzunluklarının gruplar arası istatistiksel inceleme değerleri.	78
Tablo 4.11	Oluşan yeni kan damarlarının tanımlayıcı istatistik değerleri.	78
Tablo 4.12	Oluşan yeni kan damarlarının gruplar arası istatistiksel inceleme değerleri.	78

GİRİŞ

Distraksiyon osteogenezisi (DO), bölünmüş kemik segmentleri arasında oluşan onarım kallusuna dereceli traksiyon uygulanması ve bu traksiyonun kallus üzerinde stres oluşturarak yeni kemik formasyonunu stimüle etmesidir. İlk kez kavram olarak Codivilla tarafından 1905 yılında tanımlanıp, ilerleyen yıllarda İlizarov tarafından yapılan çalışmalarla orijinal ve etkin bir yöntem haline getirilen DO, günümüzde tıp ve diş hekimliğinde kemik yetersizliklerinin ve deformitelerinin düzeltilmesinde endikasyon çerçevesinde başarılı bir tedavi yöntemi olmuştur. DO kemik dokusunda traksiyonun kallusa stres olarak yansması ile yeni kemik oluşmasını sağlarken; kas ve epitelyum gibi yumuşak dokularda da onarım ve gelişimi sağlayarak, sert dokunun yanısıra yumuşak doku yetersizliklerinin düzeltilmesine de destek verir.

DO'nun kemik ve yumuşak doku rejenerasyonundaki belirgin avantajlarının yanısıra, DO sürecinde ortaya çıkabilecek olan belirli risk/komplikasyonlar bulunmaktadır. Bunlar; distraksiyon alanında malunion veya ununion, enfeksiyon, distraktör komponentlerinin zamanla gevşemesi veya kırılması, hastada fonksiyonel ve sosyal kısıtlamalar, hasta kooperasyonunda zorluk. Bu gibi durumları önlemek veya azaltmak üzere tedavi süresinin kısaltılması ve osteojenik kapasitenin artırılması hedeflenerek, bazı destek tedavilerinden yararlanılması planmış ve çok sayıda deneysel ve klinik çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu destek tedavilerden biride düşük yoğunluklu lazer (DYLT) ile sağlanan biyostimülatif etkidir.

DYLT, iyileşmeyi hızlandırıcı ve arttırıcı etkisi ile sert ve yumuşak doku yaralanmalarının tedavilerinde kullanılan güncel ve etkin bir yöntemdir. DYLT'nin sinir hücrelerinin iyileşmesini sağladığı, yeni kapiller damarların yapımını arttırdığı, RNA ve DNA üretim formasyonunu çoğalttığı, fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümü sağladığı, kemik hücrelerinin proliferasyonunu hızlandırdığı ve yeni kemik oluşumunu arttırdığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Her ne kadar Helyum- Neon lazer bu amaca uygun olarak ilk kullanılan lazer kaynağı olsa da Galyum-Alüminyum-Arsenid lazerler zaman içerisinde derin penetrasyon gücü ve belirgin biyostimülatif etkisi ile tercih edilen lazer kaynağı olmuştur.

Araştırmamızda; maksillofasiyal ve dentoalveolar kemik/yumuşak doku deformiteleri rekonstrüksiyonunda güncel tedavi seçeneği olan distraksiyon osteogenezisinin yeni kemik yapımı aşamasında GaAlAs lazer kullanılarak DYLT ile desteklenmesi planlanmıştır. Tavşanlar üzerinde deney ve kontrol gruplarını içeren karşılaştırmalı bir çalışma modeli olarak planlanan bu çalışmanın amacı; DO'nun DYLT ile desteklenerek erken ve geç dönem kemik iyileşmesi üzerinde oluşturabileceği biyostimülatif etkinin histolojik, histomorfometrik, mikrotomografik ve konvansiyonel radyografik analizlerle incelenmesi ve kıyaslanmasıdır. Çalışma DYLT uygulamasının DO rejenerasyon sürecini arttırabileceği hipotezi üzerine kurulmuştur.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Lazerin Tanımı

LASER İngilizcesi “**L**ight **A**mplification by **S**timulated **E**mission of **R**adiation” kelimelerinin akronimidir ve “Radyasyonun Uyarılmış Emisyonu ile Işığın Güçlendirilmesi” anlamına gelmektedir (1421).

2.2 Lazerin Tarihçesi

Işık, yüzyıllar boyunca farklı medeniyetlerde terapötik ajan olarak kullanılmıştır. Antik Yunanistan’da, sağlığın kazanılması üzere güneş ışınlarından yararlanıldığı (helioterapi) bilinmektedir (2). Çinliler cilt hastalıklarını ve hatta bazı psikozları bile güneşle tedavi etmeye çalışmışlardır. Ricketsin tedavisinde güneş ışığının yararları 1700’lerin sonlarına doğru anlaşılmış, bu ve benzeri patolojilerin tedavisinde fototerapi olarak önerilmeye başlanmıştır. 1903 yılında, Niels Finsen, lupus vulgarisin tedavisinde ultraviyole ışığın karbon ark fototerapi ile kullanımının yararlarını göstermiştir (3).

Fotokemoterapi; ışığı absorbe eden fotosensitizatörün cilde uygulandıktan sonra terapötik etki göstermesidir ve ilk kullanımı M.Ö. 1400 yılına dayanmaktadır. Hintliler, bitkilerden elde ettikleri *psöralensi* vitiligonun tedavisinde kullanmışlardır. Mısırlılar ise, *psöralensi* lökoderma tedavisinde uygulamışlardır. 1974 yılında, *psöralensin* ultraviyole A ile kombine kullanımının psöriazis ve vitiligo tedavisinde etkin yöntem olduğu gösterilmiştir (3).

Işığın modern dönemde kullanımı, 1917 yılında, Albert Einstein’ın lazer ve lazerin ilk formu olan **MASER**’in (Microwave Amplification by the Stimulated Radiation) temeli olan, Max Planck’ın “elektromanyetik radyasyonun emilimi, spontane emisyonu ve uyarılmış yayılımı için olası katsayı kavramına dayanan radyasyon kuramı”nı yeniden türetilip, “*Zur Quantentheorie der Strahlung-Kuantum Teorisi*”ni yayınlamasıyla başlamıştır (4).

Lazer çalışmaları 1953 yılına kadar teorik bilgi düzeyinde kalmıştır. Einstein’ın uyarılmış emisyon kuramı ilk olarak mikrodalga alanında kullanılmış ve

maser üretilmiştir. Amerika’da Charles Townes, lazere benzer şekilde çalışan fakat infrared veya görünür radyasyon yerine mikrodalga radyasyonunu güçlendiren ilk mikrodalga amplifikatörünü oluşturmuştur. Aynı dönemde Sovyetler Birliği’nde Nikolay Basov ve Aleksandr Prokhorov kuantum osilatörü üzerine çalışmışlar ve ikiden daha fazla enerji düzeyi kullanımı ile sürekli güç veren sistemleri meydana getirerek ilk maseri üretmişlerdir. Bu üç isim, hesaplamaları ve maser icatlarından dolayı 1964 yılında Nobel Fizik Ödülünü paylaşmışlardır (1,5).

1958 yılında Arthur Schawlov ve Charles Townes mikrodalga ve görünür ışık arasındaki, kavite yapıları, spontane emisyon oranları, değişik enerji düzeyleri arasındaki enerji farkları gibi önemli ayrımları ortaya koyarak yayınlamışlardır ve lazeri teori olarak ortaya koymuşlardır (1,5).

1960 yılı ortalarında, ABD California’da “Huges Aircraft Company” araştırma laboratuvarında çalışan fizikçi Theodore H. Maiman, ucunda yansıtıcı kaplaması bulunan sentetik bir ruby çubuğunu helikal flaş lamba ile çevreleyerek ilk lazer cihazını üretmiştir (1,5).

Ruby lazer sağlık alanında ilk kez retina cerrahisinde uygulanmıştır. 1965 yılında Dr.Leon Goldman ciltteki bir dövmeyle silerek lazerin medikal alandaki ilk kullanımlarından birini gerçekleştirmiştir (6). Yine Dr.Goldman diş hekimliği alanında, diş hekimi olan kardeşinin dişinde *ruby lazer* kullanarak ağrısız mine yüzeyi aşındırmasını sağlamıştır (7).

1961 yılında, ilk lazerin üretiminden kısa süre sonra, Snitzer *neodmilyum lazeri* geliştirmiştir (8).

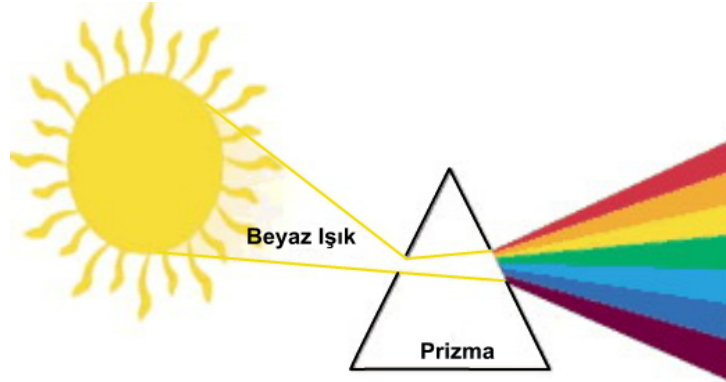
1970 ve 1980’lerde yapılan çalışmalarda, dental yumuşak dokularda daha iyi etkileşimi olan CO₂ ve Nd:YAG lazerler üretilmiştir ve bu lazerlerin kullanımı giderek yaygınlaşmıştır (1). Frame (9), Pecaro (10), ve Pick (11) CO₂'nun oral yumuşak lezyonların cerrahisinde ve bazı periodontal tedavilerde başarıyla uygulandığını rapor etmişlerdir. 1987 yılında, ilk portatif lazer cihazı üretilmiş ve iki yıl sonra Myers ve Myers (12) tarafından Amerikan Gıda ve Sağlık dairesinden dental kullanım amaçlı izin alınmıştır ve bu bir Nd:YAG lazer cihazıdır.

2.3 Temel Lazer Bilimi

Lazer fiziğinin anlaşılabilmesi için LASER'e ait terimlerinde iyi bilinmesi gerekir. Bunlar;

2.3.1 Işık

Işık, bir partikül ve bir dalga olarak hareket eden elektromanyetik enerji formudur ve ışığın temel birimi, ya da miktarı, “**foton**”dur (1,13). Lazer ışığı ile görünür ışık birbirinden farklıdır. Bir lamba tarafından üretilen sıradan ışık, görünen spektrumda birçok rengin (mor, mavi, yeşil, sarı, turuncu ve kırmızı) birleşimi olmasına rağmen diffüz beyaz görünmektedir. Sıradan ışık prizma kullanılarak onu oluşturan renklere ayrılabilir (Şekil 2.1) .



Şekil 2.1 Işığın prizmadan geçmesinden sonra renklerine ayrılması
(<http://www.dmi.gov.tr/site/cocuklar-meteoroloji.aspx?s=gokkusagi>).

Lazer ışığı bir spesifik renktir yani tek renk ve dalga boyuna sahiptir. Bu özelliğinden dolayı “**monokromatik**”dir ve lazer ışığı görünür veya görünmez olabilir. Lazer ışığının üç özelliği daha vardır: Kolimasyon, kohorens ve etkinlik.

Kolimasyon (Doğrusallık): Lazer kavitesinden yayılan ışığın sabit bir şekli ve boyutunun olmasıdır. Dental x-ışını cihazı da radyasyonu bu özelliklerle oluşturmaktadır.

Kohorent (Uyumluluk): Işık dalgalarının hep aynı olmasıdır. Yani lazer ışığı yayılırken dalga şeklini, yüksekliğini ve derinliğini daima korur.

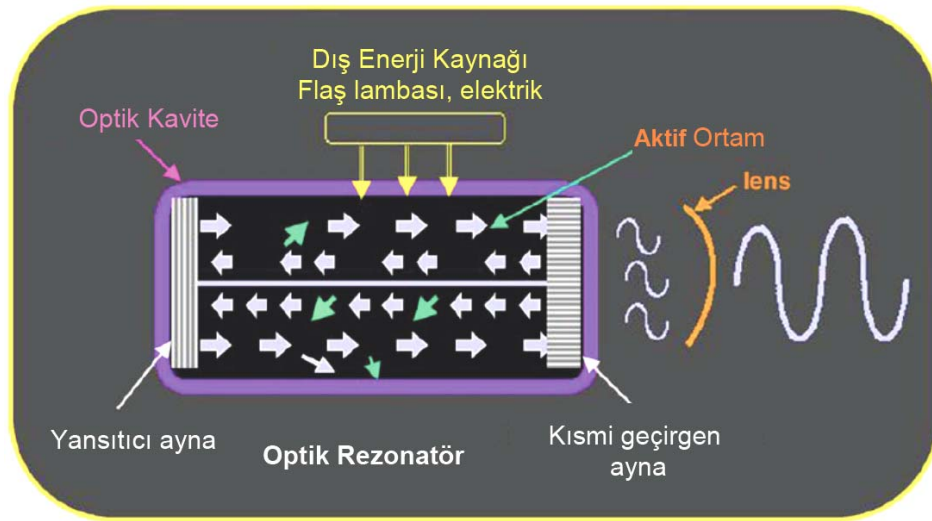
Etkinlik: Klinik olarak en önemli özelliğidir. Örneğin; masa lambası, aydınlatmanın bir sonucu olarak yüksek miktarda ısı açığa çıkarır. 100 W'lık bir ampul, yaklaşık 20 W'lık bir ışıltanım ve 80 W'a yakın çevreleyen alanı ısıtan görünür radyant enerji oluşturur. Halbuki 2 W'lık Nd:YAG lazer gingival papillayı keskin bir şekilde kesebilecek termal enerji oluşturur (1,14).

Lazer cihazı tarafından üretilen foton dalgalarını tanımlayan üç özellik daha vardır. Bunlar; ışığın “hız”ı, “amplitüd” yani “dalga yüksekliği” ve “dalga boyu”dur. Foton dalgası tabandan yukarıya doğru vertikal aksı boyunca dalgalanarak yayılım gösterir. Bu dalgaların yüksekliği yani *amplitüd yüksekliği* ışığın iş görebilme kapasitesini gösterir. Amplitüd yükseldikçe lazerin iş görebilmesi artar. Üçüncü özelliği olan dalga boyu ise, dalganın horizontal aksı boyunca simetrik iki nokta arasındaki uzaklıktır. Bu fiziksel ölçüm, lazerin cerrahi alana nasıl iletileceği ve doku ile nasıl bir etkileşime geçeceğinin saptanmasında oldukça önemlidir. Dalga boyu metre olarak ölçülür ve diş hekimliğinde kullanılan lazerlerin dalga boyu için mikron (10^{-6} m) veya nanometre (10^{-9} m) gibi daha küçük ölçü birimleri kullanılır. Dalga boyu ile ilişkili bir başka özellik ise “frekans”tır ve saniyedeki dalga salınımıdır. Frekans ile dalga boyu arasında ters orantı vardır (1,15).

Lazer ışığının üretilmesinden önce lazer cihazlarının temel bileşenlerini tanımlamak gerekir. Lazer cihazının merkezinde bir “optik kavite” bulunur. Bu kavitenin merkezinde kimyasal maddelerin ve moleküllerin oluşturduğu “aktif ortam” vardır. Lazerler bu aktif ortamın materyaline göre isimlendirilir. Aktif ortam gaz, kristal veya katı halli yarı iletken olabilir. Diş hekimliğinde kullanılan lazerler arasında Argon ve CO₂ aktif ortamı gaz olan lazerlerdir. Katı halli yarı iletken aktif ortamlar ise galyum, alüminyum, indiyum veya arsenik gibi metallerin katmanlar halinde birleştirilmesi veya yitrium, alüminyum, skandiyum ve galyumun çeşitli kombinasyonlarının garnet kristalinin katı çubuğuna birleştirilmesi ve daha sonrasında kromiyum, neodmiyum veya erbiyum elementlerinin katılması ile oluşur. Bu alanda optik kavitenin başında ve sonunda birbirine paralel yerleşmiş iki ayna bulunur.

Aktif ortamların sonlarındaki aynalar, bu fotonları geri yansıtarak daha sonraki uyarılmış emisyonun oluşmasına olanak sağlar ve aktif ortam içinden başarılı

bir şekilde geçerek foton ışınının gücünün artışına neden olurlar (Şekil 2.3). Bu işleme “**amplifikasyon**” denir. Bu aşamada oluşan ısının giderilmesi ve optik kavitenin soğutulması gerekmektedir. Aynaların paralelliği ışığın kolimasyonunu sağlar ve aynalardan biri yeterli enerjisi olan ışığın optik kaviteden çıkışına izin verecek şekilde seçici geçirgendir.



Şekil 2.2 Lazerin temel bileşenleri ve oluşum mekanizması (Uyarıcı kaynak enerji sağlar böylece aktif ortam içinde uyarılmış emisyon oluşur. Bunu fotonların aynalar tarafından amplifiye edilmesi ve lazer ışığının oluşması izler) (1).

Bu merkezi çevreleyen, aktif ortam içerisinde uyarıcı bir kaynak olarak enerji sağlayan elektrik bobini veya elektronik flaş lambası bulunur ve bunlar “**pompalama mekanizması**”nı oluşturur. Bu parçalara ek olarak bir soğutma sistemi, odaklı lensler, diğer kontrol parçaları ve dokuya iletim sistemleri lazer cihazını tamamlar (Şekil 2.2).

Kohorent ve kolime haldeki lazer ışını ergonomik ve keskin bir şekilde hedef dokuya iletilmelidir. Genellikle iki tür **iletim sistemi** bulunur. Birincisi, ucu ayna ile sonlanan bükülebilir hareketli kollarıdır (Şekil 2.3-A). Lazer enerjisi bu tüp şeklindeki kollar boyunca yansıtılır ve doku ile teması bulunmayan uygulama

başlığında çıkar, dokuya iletilir. Safir gibi aksesuar uçlar cerrahi alanla temas kurulması için kullanılabilir.



Şekil 2.3 (A) Hareketli kol ile iletilen lazer sisteminin sistemi, (B) Fiber optik kablolu lazer iletim sistemi.

İkinci iletim şekli ise cam fiber optik kablolu sistemleridir (Şekil 2.3-B). Bu kablo, ilk sistemden daha esnek, daha hafif ve daha küçük boyutlara sahiptir. Cam komponent bir kılıf içinde olmasına rağmen, kırılabilir ve keskin açılarla bükülemez. Fiber uygulama başlığı içine güvenli bir şekilde yerleştirilmiştir. Erbiyum grubu lazerlerde fiber uç korumasız olarak uygulama başlığının dışında iken, diğer lazer sistemlerinde safir veya kuartz koruyucu başlıkların içinde olabilir. Bu tip fiber sistemler “kontak-temaslı” veya “nonkontak-temassız” konumda çalışılmaya uygun olmalarına rağmen, çoğunlukla kontak konumda, yani cerrahi alana temas ederek çalışırlar (16).

Bilindiği üzere diş hekimliğinde tüm yaklaşımlarda kullanılan araçlarda dokuya temas vardır ve bu his bir bakıma hekime geri bildirimdir. Bu durum diş hekimliğinde kullanılan lazerlere yönelik değerlendirildiğinde; klinik olarak, lazerin

kontakt konumda kullanımı ilgili bölgeye kolay ve kontrollü erişim sağlarken, non-kontakt konumda kullanımı ise ışının hedeften birkaç milimetre uzağa ulaşmasına yol açar. Bu konum, doku katmanlarının lazer ile kontrollü olarak uzaklaştırılmasında tercih edilse de; dokunma hissini kaybı nedeniyle cerrahın daha dikkatli ve özenli olmasını gerektirir. Görünmez dalga boyu olan lazer cihazları hedef ışığı donanımına sahiptir. Hedef ışığı, fiber veya iletim kanalı boyunca eşmerkezli olarak iletilir ve lazerin nereye odaklanacağını cerraha gösterir.

Hem kontakt hem de non-kontakt konumda, lazer cihazı içindeki lensler ışını odaklar. İletim kolları ve fiber optik sistemlerde, enerjinin en fazla olduğu ve ışının en keskin odakta bulunduğu özel çaplı bir nokta vardır. Bu nokta **“fokal nokta”** olarak adlandırılır ve insizyonel ve eksizyonel cerrahide kullanılır. Uygulama başlığı fokal noktadan uzaklaştırıldığında ışın açılı ve odaksız bir hale gelir. Çok küçük bir uzaklık artışında bile, lazer ışığı daha fazla alan kaplayabilir ve bu özellik daha geniş bir alanın etkilenmesine yardımcı olur. Ancak çok uzaklaşıldığında, ışın etkinliğini kaybeder çünkü uzaklık artışıyla enerji kaybı aynı oranda gerçekleşir (1).

2.3.2 Uyarılmış Emisyon (Yayılım)

“Uyarılmış emisyon” terimi, ilk kez Alman fizikçi Max Planck (1) tarafından kullanılmıştır. İlerleyen dönemde Niels Bohr (17) kuantum teorisini temel alarak uyarılmış emisyonu atomik yapıyla ilişkilendirmiştir. *Kuantum*, enerjinin en küçük ünitesidir. *Işığın kuantumu*, bir düzlemde yukarı ve aşağı osilasyon yapan bir elektrik alanına sahip elektromanyetik dalga olarak tanımlanır. Işığın temel birimi, ya da kuantumu olan foton, düzlemde soldan sağa 1 foot/nanosaniye’de (1 ns = saniyenin milyarda biri) hareket eder ve ışık bir cisimle karşılaştığında absorbe edilebilir veya yönü değişebilir; yansıtılabilir, saçılabilir. Eğer bir foton absorbe edilirse enerjisi yıkılmaz, bunun yerine absorbe eden atom veya molekülün enerji düzeyini artırır. Bu durum lazer fiziği ve lazer-doku etkileşiminin merkezidir.

Bir atom bir fotonu absorbe edebilir. Foton varlığını yitirir ve atomun içindeki bir elektron daha yüksek enerji düzeyine sıçrar, böylece bu atom dinlenme zemininden uyarılmış düzeye pompalanır. Uyarılmış düzeyde, atom stabil değildir ve emitted (saçılan) bir foton formunda depoladığı enerjiyi salarak daha sonra

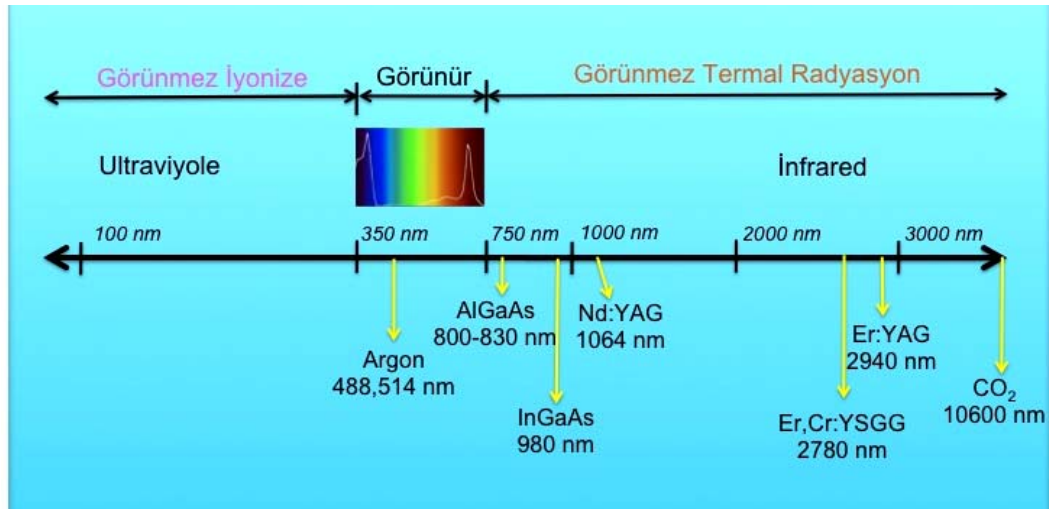
kendiliğinden dinlenme zeminine geriler. Bu süreç “**spontan emisyon**” olarak adlandırılır. Bir atom üzerinde farklı enerji düzeylerine sahip farklı elektron yörüngeleri olduğu için bu yörüngelerden elektronların kararlı olduğu yörüngeye geçişi sırasındaki foton salınımı da farklı dalga boylarında olacaktır. Lazerde oluşan ışınım, bir ampulün ışık oluşturmadaki gibi akkor ışınımıdır.

Albert Einstein uyarılmış (stimulated) emisyonu geliştirerek şu tanımlı yapmıştır; enerji yükünü almış bir atom, yükünü (kuantum) bırakmadan hemen önce, başka bir uyarılmış atomdan salınan enerji ile uyarılacak olursa, aynı özelliklere sahip ikinci bir kuantum salınımı yapacaktır. Her iki kuantum da birbirinin aynısı olacak ve aynı dalga boyuna sahip olacaktır (1,15,18). Bu fotonlar daha fazla atoma enerji verebilirler ve çevrelerindeki atomları stimüle edebilirler. Eğer koşullar uygunsa, aktif ortam içerisindeki atomların çoğu dinlenme düzeyinden daha yukarı çıkarlar. Bu dönemde uyarılmanın olması için, kesintisiz enerji kaynağı yani pompalama mekanizması olmalıdır.

2.3.3 Radyasyon

Radyasyon, lazer tarafından elektromanyetik enerjinin özel bir formu olarak oluşturulan ışık dalgasıdır. Elektromanyetik spektrum, 10^{-12} m boyundaki gama ışınlarından binlerce metre uzunluğunda radyo dalgalarına kadar değişik türde elektromanyetik dalgayı içerir. 300 nm dalga boyu altındaki ışınım “**iyonize radyasyon**” olarak isimlendirilir ve hücrel DNA’da mitojenik etkilidir. Yüksek frekans ve düşük dalga boylu ışınım yüksek foton momentumuna sahiptir. Bu yüksek foton enerjisi derin biyolojik dokulara penetre olarak, şarj edilmiş atom ve moleküller oluşturabilir. 300 nm’den büyük dalga boyları “**iyonize olmayan radyasyon**”dur ve daha düşük foton enerjisine sahiptir. Uyarılmaya ve etkileşimde olduğu dokularda ısı artışına neden olur (18).

Diş hekimliğinde kullanılan tüm lazerlerin yayılım dalga boyu yaklaşık 0,5 μm (veya 500 nm) ile 10,6 μm (veya 10600 nm) arasındadır (Şekil 2.4). Bu nedenle elektromanyetik spektrumun görünür ve görünmez infrared iyonize olmayan bölümündedirler ve termal radyasyon yayırlar. İyonize ve iyonize olmayan kısımları birbirinden ayıran sınır ultraviyole ve görünür viyole (mor) ışığın birleşimidir.



Şekil 2.4 Günümüzde tedavi amaçlı kullanılan dental lazerlerin elektromanyetik spektrumdaki yerleri (1).

2.3.4 Terminoloji

Her dalga boyu foton enerjisine sahiptir. Lazer ışığı dokuda mutlaka bir etki bırakır, bu etki fizikte “ış” olarak isimlendirilir. “Enerji” iş yapabilme yeteneğidir ve joule (J) veya milijoule (mJ) olarak belirtilir. “Güç” ise zamanda yapılan iş toplamıdır ve watt (W) ile ölçülür. 1 watt, 1 saniyede üretilen 1 joule’lük iştir. “Ortalama güç” hedef dokuda belirli bir sürede temel etkiyi gösterebilecek gücü belirtir. “Atım süresi” ise tek bir atımın emisyon uzunluğunu tanımlar. Atım genişliği olarak da bilinen atım süresi, saniyelerle ölçülür; fakat bazı lazer sistemlerinde bu süre saniyenin binlerce birine kadar kısaltılmıştır. “Hertz” (Hz) saniyedeki atım sayısını belirtir. Atımlı lazerler için, *ortalama güç* her atımda üretilen enerjinin hertzle çarpımı ile ortaya çıkar. “Işım çapı” iletim sistemleri ile ölçülür ve doku üzerindeki hedef nokta ile etkileşim içerisindedir.

2.3.5 Lazer Emisyon (Yayılm) Modelleri

Lazer cihazları ile ışık enerjisinin yayılımı fonksiyon görme zamanlarına göre sürekli, aralıklı ve serbest atımlı olmak üzere üç şekilde gerçekleşir. Sürekli dalga konumu, ışının belirli bir güç düzeyinde hekimin uygulamaya başlaması ve bırakması arasında yayılım yapması demektir. Aralıklı konum, ışığın kesintili süreler ile iletimidir. Üçüncü konum olan serbest atım “gerçek atım” olarak da adlandırılır

ve yüksek pik gücü olan lazerlere özgüdür. Milisaniyelerle oluşan çok kısa bir süreli bir ışınımı, uzun süreli kapalı bir dönem izler (1,15).

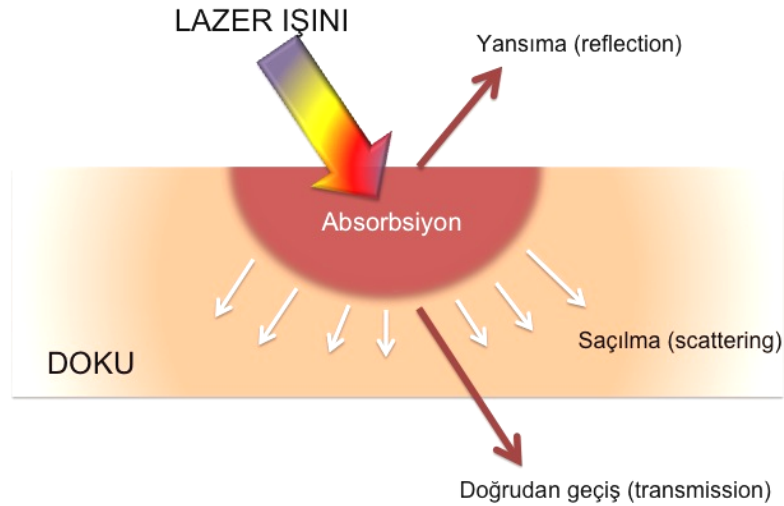
Lazer ışını yayılımında, ışının doku ile termal bir etki oluşturacak kadar temas etmesi önemlidir. Eğer aralıklı konumdaki bir lazer kullanılırsa, hedef dokunun bir sonraki atıma kadar soğumak için zamanı vardır. Sürekli konumda ise, soğuma için hekim aralık vererek çalışmalıdır.

İnce veya dayanıksız yumuşak dokuda, aralıklı konum tercih edilmelidir. Bu konumdaki uygulamada uzaklaştırılan doku miktarı daha az olmasına ve daha uzun süre almasına rağmen, geri dönüşümü olmayan termal doku hasarı olasılığı daha azdır. Atımların arasının uzun olması, çevre dokulara ısı iletiminin azalmasında yardımcıdır. Ek olarak, hafif bir hava akımı veya etkili aspiratör kullanımı alanın daha soğuk kalmasını sağlar. Sert doku lazerleri kullanıldığında da, su spreyi kullanılması, kristalin yapıların mikrofraktürünü engeller ve karbonizasyon olasılığını azaltır. Ancak çok fazla enerji kullanıldığında her iki durumda da iyileşme ve postoperatif konfor olumsuz etkilenebilir.

2.3.6 Lazer Doku Etkileşimi

Lazer doku etkileşimi; hedef dokuların optik özelliklerine göre, dört farklı etkileşimde ancak birbirlerine bağlı olarak birlikte gerçekleşir (Şekil 2.5).

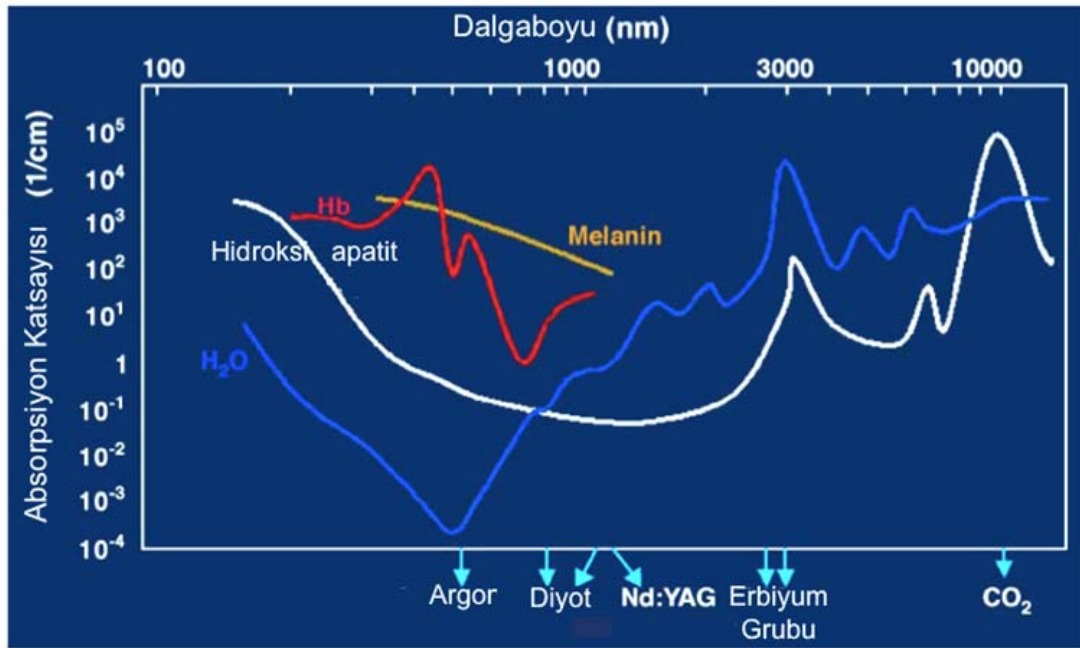
Bu etkileşimlerin ilki ve en çok istenileni, lazer enerjisinin ilgili doku tarafından *emilimidir (absorbtion)*. Doku tarafından absorbe edilen enerjinin miktarı dokunun pigmentasyon ve su içeriği gibi özellikleriyle, lazerin emisyon şekli ve dalga boyuna bağlıdır. *Kromofor* (dokuya renk verir) olarak adlandırılan doku bileşenleri genellikle belirli dalga boyunu absorbe eder. Hemoglobin, kırmızı dalga boylarını yansıtır ve arteriyal kan damarlarına renk verir. Bu yüzden mavi ve yeşil dalga boyları tarafından yüksek miktarda absorbe edilir. Daha az oksijen içeren venöz kan, daha fazla kırmızı ışığı emer ve daha koyu görünür. Melanin pigmenti, kısa dalga boyları tarafından yüksek miktarda emilir. Suda ise dalga boylarının emilim miktarları değişir (Şekil 2.6).



Şekil 2.5 Lazerin doku tarafından absorpsiyonu, dokudan doğrudan geçişi, yansıması ve saçılması.

Dental yapılar değişik miktarlarda su içerirler, minedeki su oranı %2-3 iken, dentin, kemik, diş taşı, çürükte bu oran artarak yumuşak dokuda %70-80'e ulaşır. Hidroksiapatit, dental sert dokuların en önemli kristal birleşenidir ve dalga boylarına göre absorpsiyon oranı değişiklik gösterir (Şekil 2.6).

Genel olarak daha kısa dalga boyları (500-1000 nm) pigment dokular ve kan elementleri tarafından emilir. Argon lazer, hemoglobin tarafından yüksek oranda tutulur. Diyet ve Nd:YAG lazerlerin, melanine afinitesi daha yüksek iken, hemoglobinle daha az etkileşimleri vardır. Daha uzun dalga boylarının su ve hidroksiapatit ile etkileşimleri daha fazladır. Su için en fazla emilim, dalga boyu 3000 nm'nin hemen altında olan Er:YAG lazerde gerçekleşir, yanı sıra hidroksiapatit tarafından iyi absorbe edilir. 10600 nm'deki CO₂ lazerin, su tarafından iyi emildiği yanısıra diş yapılarına da afinitesi olduğu bilinmektedir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6 Çeşitli dalga boylarındaki lazerlerin, dental yapılardaki yaklaşık absorpsiyon eğrileri (1).

İkinci etkileşim ise, absorpsiyonun aksine, lazer ışığının hedef dokuda etki oluşturmaksızın dokudan *doğrudan geçişidir (transmission)*. Bu özellik büyük oranda ışığın dalga boyu ile ilişkilidir. Örneğin su; Argon, Diyet ve Nd:YAG gibi dalga boyu kısa lazerler için geçirgendir, halbuki Er:YAG, Er:YAGYSSG ve CO₂ lazerlere yüzeysel tabakalardaki doku sıvıları yüksek emilim gösterir ve böylece çevre dokulara enerji iletimi çok az olur. Genel olarak, Erbiyum grubu lazerler 0,01 mm'lik bir penetrasyon göstererek yüzeysel tabakalarda etkileşim gösterirken 800 nm dalga boyundaki diyet lazerler 10 mm'ye kadar penetrasyon sergiler. Diğer bir örnek ise, Diyet ve Nd:YAG lazerlerin lens, iris ve korneadan geçerek retina tarafından emilmesidir.

Üçüncü etkileşim ışığın *yansımasıdır (reflection)*. Yansıyan ışık kendince yeni yönler alır ve hedef dokuda etki gösteremez. Çürük tespiti için kullanılan lazerler yansıyan ışığı toplayarak çalışır.

Dördüncü etkileşim ışığın *saçılmasıdır (scattering)*. Saçılan ışınla istenilen miktarda enerji transferi olamayacak ve yararlı biyolojik etki görülemeyecektir. Saçılan ışınların cerrahi alana komşu olan dokulara ısı iletimi sonucu istenmeyen

hasarlar ortaya çıkacaktır. Ancak değişik doğrultulara saçılan ışıklardan kompozit rezin polimerizasyonunda yararlanılmaktadır.

2.3.7 Lazer Enerjisinin Dokudaki Termal Etkisi

Lazer enerjisinin dokular üzerindeki termal etkisi; ısı artışına ve interstisyel ve intraselüler suyun reaksiyonuna bağlıdır. Isı artış oranı bu etkide önemli rol oynar; cerrahi alanın soğutulması ve dokunun yükselen ısıyı tolere edebilme veya çevresine dağıtabilme yeteneğine bağlıdır. Bu termal etkinin oluşması üzerinde lazerin emisyon şekli, güç yoğunluğu ve dokunun ekspoz süresi gibi değişik lazer parametreleri de etkilidir.

Lazer absorbe edildiği sürece ısı yükselecektir; ilk oluşum hipertermidir. Dokunun ısı normal düzeyi aşmıştır fakat yıkım gerçekleşmemiştir. Yaklaşık 60 C°de, alttaki dokularda herhangi bir vaporizasyon olmadan proteinlerde denatürasyon başlar, doku daha beyazlaşır. Koagülasyon; dokulardaki geri dönüşümü olmayan hasarı tanımlar. Koagüle olan doku yumuşak, yarı-katı bir hal alır. Bu aşama damar duvarların kontraksiyonuna yol açarak yeterli düzeyde hemostaz sağlar.

70-80°C'de doku katmanlarının adeta birbirine yapışmasıyla yumuşak doku kenarları adeta kaynak yapılmış gibi birleşir. Bu durum kollojen molekülün helikal ve sarmal şekilde komşu dokulara kaynaması ile olur (Tablo 2.1). Su içeren hedef dokunun sıcaklığı 100°C'ye yükseldiğinde ise içerideki suyun vaporizasyonu (ablasyon olarak da bilinen) gerçekleşir. Bu durumda fiziksel bir değişiklik olur; katı ve sıvı bileşenler duman veya buhar halinde vaporize olur. Çünkü yumuşak dokunun büyük çoğunluğu sudan oluşur ve dokunun eksizyonu bu sıcaklıkta başlar. Dental sert dokulardaki apatit kristalleri ve diğer mineraller bu sıcaklıkta ablaze olmaz, ama su bileşenleri vaporize olur ve buhar çıkış gücünün artması sonucunda çevreleyen materyaller küçük parçalara ayrılırlar. Bu apatit kristallerinin mikro parçalara ayrılmasına "parçalanma-spallation" denir (1).

Tablo 2.1 Sıcaklık düzeyine bağlı hedef dokudaki değişiklikler (1,15).

Doku ısı derecesi	Dokuda oluşan değişiklikler
37-50°C	Hipertermi
60-70°C	Koagülasyon, protein denatürasyonu
70-80°C	Kaynaşma
100-150°C	Buharlaştırma, ablasyon
>200°C	Karbonizasyon

Eğer doku sıcaklığı 200°C'ye yaklaşırsa, dehidratasyon başlar ve yanık oluşumunu gösteren duman açığa çıkar (Tablo 2.1). Son ürün olan karbon, bütün dalga boylarını absorbe eder. Lazer uygulaması sürdürülürse, karbonize olmuş katman ışınları absorbe ederek ısı emici olmaya başlar ve normal doku ablasyonunu engellemiş olur.

2.4 Lazer Sınıflaması

Medikal ve dental uygulamalarda kullanılan lazerler enerji düzeylerine ve elde edildikleri aktif ortama göre sınıflandırılır.

2.4.1 Enerji düzeylerine göre lazerler:

a. Düşük Enerjili (Soft-Atermik) Lazerler: Bu lazerler hücrel aktiviteyi uyaran dalga boylarında, soğuk (atermik) ve düşük güce sahip kaynaklar olup terapötik amaçlı kullanılırlar. Cerrahi lazerlerden ayırt etmek için “**soft lazer**”, “**cold lazer**” veya “**düşük enerjili lazer**” olarak adlandırılırlar. Aktif madde olarak Galyum-Alüminyum-Arsenid ya da Helyum-Neon gazı kullanılır. Bu tip lazerlerin güç düzeyleri 1-500 mW (miliwatt) arasındadır ve uygulandıkları dokularda yaklaşık 1°C civarında ısı artışına neden olduklarından termal etkileri bulunmamaktadır (19,20).

b. Yüksek Enerjili (Hard-Termik) Lazerler: Termal etkiye sahip, genellikle cerrahi amaçla kullanılan lazerlerdir. Tıp ve diş hekimliğinde en çok kullanılan yüksek enerjili lazerler; CO₂, Nd:YAG ve Argon lazerlerdir (21). Güçleri 30-100 W arasındadır.

2.4.2 Elde edildikleri aktif ortama göre lazerler (21):

a. Katı aktif ortamdan elde edilen lazerler:

- Ruby (yakut) lazer
- Neodmiyum:Yitriyum-Alüminyum-Garnet (Nd:YAG) lazer
- Holmiyum:Yitriyum-Alüminyum-Garnet (Hol:YAG) lazer
- Erbiyum: Yitriyum-Alüminyum-Garnet (Er:YAG) lazer
- Erbiyum, Kromiyum: Yitriyum-Skandiyum-Galliyum-Garnet (Er,Cr:YSGG) lazer

b. Gaz aktif ortamdan elde edilen lazerler

- Helyum-Neon (HeNe) lazer
- Argon lazer
- CO₂ lazer
- Eksimer lazer

c. Sıvı aktif ortamdan elde edilen lazerler:

- Dye lazer
- Rhodamine lazer

d. Yarı iletken aktif ortamdan elde edilen lazerler:

- Galyum-Arsenid (GaAs) lazer
- Galyum-Alüminyum-Arsenid (GaAlAs) lazer

2.5 Diş Hekimliğinde Kullanılan Lazerler

Lazerler, diş hekimliğinde aktif ortamları, dalga boyları, iletim sistemleri, emisyon modelleri ve dokuda oluşturdukları absorpsiyon özelliklerine göre kullanım alanına sahiptir.

2.5.1 Argon Lazer

Aktif ortamı argon gazı olup yüksek akımlı bir elektrik lambası ile enerjilendirilir. Kesintisiz veya atımlı emisyon şekilleri olan, fiber optik iletim sistemli, spektrumun görünür ışın bölümünden olan tek cerrahi lazerdir. Diş hekimliğinde iki ayrı dalga boyunda kullanılır. İlki, 488 nm mavi renkli, diğeri ise 514 nm mavi-yeşil renklidir.

488 nm dalga boylu olan türü, non-kontak kullanımda ışığın dağılması ile ortama yüksek oranda foton salar. Fotokimyasal etkisi nedeniyle kompozit rezin restorasyonların polimerizasyonunda, bazı beyazlatıcı ajanların ve ölçü maddelerinin aktivasyonunda kullanılır (22).

514 nm dalga boylu olan Argon lazerin en fazla emilimi, hemoglobin, hemosiderin ve melanin içeren dokularda gerçekleşir. Bu nedenle yüksek hemostatik kapasiteye sahiptir. Cerrahi dokularda kontak konumda çalışılacağı zaman küçük çaplı esnek cam fiber kullanılır. Fiber kolaylıkla korunabilir ve sterilize edilebilir. Akut inflamasyonlu periodontal hastalıklar ve hemanjiyom gibi vaskülarizasyondan zengin lezyonlar argon lazer tedavisi için en uygun endikasyonlardır (23).

Argonun her iki dalga boyu su ve dental sert dokularda iyi absorbe edilir. Mine ve dentinde zayıf emilimi vardır. Bu özellik gingival dokuların kesilmesi ve şekillendirilmesi sırasında dişin sağlam dokularına zarar verilmeden çalışılmasına olanak sağlar. Her iki dalga boyuda çürük saptanmasında kullanılabilir, çürük alanlar koyu kırmızı-turuncu görülerek çevreleyen sağlıklı dokulardan kolayca ayırılabilir (24).

2.5.2 Diyet Lazer

Diyot, katı aktif ortamı yarı iletken bir lazerdir. Alüminyum veya indiyum, galyum ve arseniğin bazı kombinasyonları ile yarı iletken üretilir. Aktif ortamı

alüminyum olanlarda dalga boyu 800 nm iken, indiyum olanlarda dalga boyu 980 nm'dir. Bu dalga boyları ile elektromanyetik spektrumun görünmez non-iyonize kızıl ötesi yakınlarına yerleşir. Tüm diyot lazer cihazları, sürekli ve atımlı konumda kullanılırken, enerjiyi fiber optiklerle iletirler. Yumuşak doku cerrahilerinde kontak konumda kullanılırken, daha derin koagülasyon sağlanması gerektiğinde non-kontakt kullanılabilir.

Tüm dalga boylarındaki diyot lazerler, pigmente dokular tarafından yüksek oranda emilip derin dokulara kadar penetre olmalarına rağmen, argon lazer kadar hızlı hemostaz sağlayamazlar. Diyot lazerin, diğer lazerlere oranla dış dokuları tarafından absorpsiyonu daha zayıftır ve dış dokularına yakın yerlerde güvenle kullanılabilir. Argon lazer gibi diyot lazer de sürekli konumda çalıştırılırsa, hedef dokuda hızlı ısı artışına neden olur. Operasyon alanı hava veya su ile soğutulmalı ve cerrahi alanda ucu hafif hareket ettirerek lazer uygulamalıdır. Diyot yumuşak doku cerrahileri için mükemmel bir lazerdir ve genelde cerrahi kesi, dişeti koagülasyonu ve sulküler debridman için endikedir. Diyot lazerin en önemli avantajı cihazın küçük ve taşınabilir olmasıdır.

Cerrahi diyot lazerlerin yanısıra, kırmızı görünebilir lazer ışığı üreten diğer diyot lazerler çürük saptanmasında ve çürüğün sınıflandırılarak derecelendirilmesinde kullanılmaktadır (25).

2.5.3 Neodymium:YAG (Nd:YAG) Lazer

Nd:YAG lazer, garnet kristalinin yitrium ve alüminyum gibi yeryüzünde ender bulunan elementler ile kombinasyonu olan katı aktif ortama sahiptir. Dış hekimliğinde kullanılan Nd:YAG lazer, 1064 nm dalga boyundadır ve elektromanyetik spektrumda görünmez infrarede yakın bir yerdedir. Bu lazer yalnız serbest atım konumunda, mikro-saniyenin yüzde biri atım aralığı süresinde çalışır. Küçük çaplı, esnek, ucu açık ve dokuya temas eden fiberlerle kullanılır. Argon ile kıyaslandığında, Nd:YAG enerjisini melanin daha fazla, hemoglobin ise daha az absorbe eder. Nd:YAG'ın yaklaşık %90'ı sudan iletilir. Yumuşak dokuların kesimi ve koagülasyonu, genellikle yüksek güçte serbest atımlı emisyon ve diğer lazerlere oranla daha fazla doku soğutması ile uygulanır (26).

ND:YAG lazer yumuşak dokuda 4 mm'den daha fazla derine penetre olarak etkili hemostaz sağlar. Özellikle kardiyak problemler nedeniyle antikoagülan tedavi alan yaşlı popülasyonda uygulanacak cerrahi işlemler sonrası lokal hemostaz sağlanmasında Nd:YAG lazer kullanımı önerilmektedir (27,28).

Nd:YAG lazerin optik fiberi kullanım sırasında ve sonrasında temizlenmelidir. Non-kontak ve odaklanmamış konumda birkaç milimetreye kadar penetre olur ve böylece yüzeysel hemostaz sağlanmasında, aftöz ülserlerin tedavisinde ve pulpal analjezinin sağlanmasında kullanılabilir.

2.5.4 Erbiyum Lazer

İki farklı dalga boyuna sahip erbiyum lazer vardır; dalga boyu 2940 nm olan yitrium, alüminyum, garnetin erbiyumla karışımından oluşan katı aktif ortam kristali bulunan Er:YAG lazer ve dalga boyu 2780 nm olan yitrium, skandiyum, galyum ve garnetin, erbiyum ve krominyum ile karıştırılması ile katı aktif ortam kristaline sahip Er,Cr:YSGG lazerdir. Her iki lazerin dalga boyu, spektrumun non-iyonize, görünmez ve orta infrared kısmındadır.

Er,Cr:YSGG lazerler yalnız fiber optik iletim sistemine sahipken, Er:YAG lazerler hem iletim kolları hem de fiber optiklerden daha geniş çaplı olan fiber optik kablo ile iletilirler. Her iki dalga boyuda serbest atımlı konumda yayılır. Bu dalga boylarının cam partiküller tarafından iletimi zordur. Bu nedenle fiber optik sistemlerin oluşturulması güçtür ve ergonomileri diğer lazerlere oranla daha sınırlıdır. Ayrıca, uygun cerrahi için etkili hava soğutması gerekmektedir.

Her iki sistemin uç kısmında bir uygulama parçası ve onun ucunda da 0,5 µm çapında lazerin odaklandığı cam uç bulunur. Dental uygulamalar için ek su veya hava soğutma sistemleri bulunmaktadır. Her iki lazer de özellikle sert dental dokular ve hidroksiapatit için en yüksek emilim oranına sahiptir. Apatit kristali içerisindeki hidroksil radikalleri ve dental kristalin yapısını çevreleyen su içinde lazer enerji olarak ikiye katlanır. Mineral yapı içindeki suyun ani buharlaşması ve hacimsel genişmesi ile kristalin yapıda minik patlamalara neden olur (15).

Çürük uzaklaştırılması ve diş preparasyonu kolaylıkla yapılabilir (29). Bu işlemler sırasında sağlıklı diş ve çevre dokulara zarar verilmez. Çürüğün ablasyonu sırasında, eğer çürük içindeki su miktarı artarsa, lazerin çürüğe penetrasyonu artar (30). Ayrıca, sağlıklı mine yüzeyi restoratif materyallerin adezyonunu arttırmak için lazer ile modifiye edilebilir. Amalgam veya diğer metallerin uzaklaştırılması için lazer kullanımı endike değildir. Fakat porselen ve metallerle etkileşime girmemesi nedeniyle, bu tür restorasyonların çevresindeki çürük dokusu, bu materyallere zarar vermeden uzaklaştırılır.

Erbiyum lazerler ile endodontik uygulamalarda pulpal doku ve dentinin uzaklaştırılması, kolaylıkla yapılabilir. Ancak kanal içine ısı artışı engelleyecek hava-su spreyi uygulanamaması, son derece esnek uç yapısı gerekliliği ve yan yüzeyden kesim yapılması gerekirken lazerin uç noktadan kesim yapması nedeniyle kanal tedavisinde kullanımı henüz istenilen düzeyde değildir.

Kemik ablasyonu, erbiyum lazerlerin dalga boylarının kemik bileşenlerine yüksek afinitisi nedeniyle kolaylıkla gerçekleştirilebilmektedir. Ancak, bugün için var olan iletim sistemleri ile cerrahi alana ulaşım zorluğu ve dokuların aşırı ısınmasının engellenmesi dezavantajlarıdır. Soğutma sırasında kullanılan hava spreyinin basınç ve miktarının ayarlanamaması halinde amfizeme yol açabileceği unutulmamalıdır.

Her iki dalga boyundaki lazer yumuşak dokuların yüksek su içermelerinden dolayı bu dokuları da ablaze edebilir. Ancak yalnız cerrahi alandaki kanın su içeriğinin vaporeze edilmesi, derin penetrasyon sağlanamaması ve cerrahi alandaki ısı artışının kanama sayesinde engellenerek damar kontraksiyonunun oluşmaması nedeniyle hemostatik özelliği kısıtlıdır.

Erbiyum lazer restoratif diş hekimliğinde, dişetine yakın çürüklerin uzaklaştırılması ve aynı cihazla yumuşak dokunun şekillendirilebilmesi nedeniyle avantajlıdır. Ayrıca, implant üzerindeki yumuşak dokunun kaldırılmasında ve/veya yeniden şekillendirilmesinde ısı iletiminin minimum olması nedeniyle güvenle uygulanır.

2.5.5 CO₂ Lazer

CO₂ lazer aktif ortam olarak CO₂ gazı içeren lazerdir. Dalga boyu 10.600 nm olup elektromanyetik spektrumun orta kızıl ötesi görünmez non-iyonize kısmının sonunda yer alır. İletim sistemi sürekli veya atımlı konumdadır (1,15).

Erbiyumdan sonra su tarafından en iyi absorbe edilen lazerdir. Yumuşak dokuyu kolaylıkla keser ve koagüle eder. Doku içerisinde sığ bir penetrasyonu vardır ve bu özellik mukozal lezyonların tedavisinde avantajlıdır. Ayrıca, dens fibröz dokuların vaporizasyonunda çok kullanışlıdır ve doku etkileşimi oldukça hızlıdır.

CO₂ lazer konvansiyonel optik fiberlerle iletilemez. Ucunda uygulama başlığı bulunan iletim kolları ve aksesuar uçlar ile kullanılır. Non-kontakt kullanımı nedeniyle dokulara temas hissinin kaybı cerrah için bir dezavantajdır. Çünkü zararsız bir ablasyon için aşırı dikkat gerektirir.

Geniş lezyonların basit ileri-geri hareket ile cerrahi tedavisi yapılır. Non-kontakt çalışma şekli, ağız tabanı ve dil gibi hareketli oral yapılardaki lezyonların tedavisinde belirli bir avantaj oluşturur. Odaklanmamış ışınlama ile yara üzerinde oluşan cerrahi sonrası katman biyolojik bir bandaj gibi davranır.

CO₂ hidroksiapatite en fazla absorpsiyonu olan lazerdir ve bu oran erbiyumdan yaklaşık 1000 kat daha fazladır. Bu nedenle, işlem bölgesine yakın sert dokuların, lazer ışınlarından mutlaka korunması gerekir. CO₂ lazer cihazlarının sürekli emisyon konumu ve iletim sistemi teknolojileri, uzun atım süresi ve düşük güç düzeyine bağlı karbonizasyon ve diş yapılarında çiziğe yol açması nedeniyle sert dokularda kullanımı kısıtlıdır (31).

2.6 Lazer Güvenliği

Lazer cihazları dikkatli ve bilinçli kullanılmadığında önemli yaralanmalara ve kalıcı hasarlara neden olabilir. Önlem alınmadığında lazer ışını en çok göze ve cilde zarar verir. En ufak dikkatsizlikte, gözün retinası, korneası ve lensinde geri dönüşümü ve onarımı mümkün olmayan yaralanmalar ve kalıcı görme defektleri oluşabilir. Her ne kadar cilt gözden daha hassas olsada yüksek enerji düzeylerinde ciltte de önemli hasarlar oluşabilir.

Üretici firmalar tarafından lazer cihazları, oluşturabilecekleri zararlar göz önüne alınarak, kullanıcının uygun ve gerekli önlemleri alması için Uluslararası Lazer Güvenlik Standardı IEC 60825-1 ve Avrupa standardı EN 60825-1 olmak üzere iki sistemde sınıflandırılır (32).

Sınıflandırma lazerlerin, yaratabilecekleri en fazla hasar ile en müsaade edilebilir ekspoz değerlerine (MPEV-Maximum permissible exposure values) göre yapılmıştır. 2003 yılında Avrupa standardı olan EN 60825-1 yenilenmiş ve bazı yeni alt gruplar oluşturulurken, bazı gruplar da yeniden isimlendirilmiştir. Bu sınıflandırmaya göre;

Sınıf 1: Bu gruptaki lazerler güvenli kabul edilirler ve güçleri oldukça düşüktür. Bu nedenle MPEV değerinin oldukça altında kalır.

Sınıf 2: Görünür dalga boyları (400-700 nm) için tanımlanmıştır. Gözün kapatılması, kafanın çevrilmesi gibi doğal reaksiyonlar bu tip lazerlerden korunmak için yeterlidir.

Sınıf 1M ve 2M: M'nin anlamı "*Magnifying Instruments*" yani büyüteçli aletlerdir. Bu tip cihazlar çıplak göz için herhangi bir tehlike oluşturmazken, gözlük, teleskop gibi büyüteç etkisi olan optiklerle kullanılırsa MPEV üzerine çıkarak hasara yol açabilirler.

Sınıf 3B: Gözler ve özel kıyafetler içinde olmasına rağmen cilt tehlike altındadır. Lazer ışığına özel koruyucu gözlük olmadan bakılmamalıdır.

Sınıf 3R: R (*relaxed*) rahatlatılmış anlamındadır ve gözde yaratabilecekleri hasar göz önünde bulundurularak güvenli Sınıf 2 ve tehlikeli Sınıf 3B birleşimi olarak tanımlanabilir.

Sınıf 4: Çıkış gücü 0,5 W'dan büyük olan lazerlerdir. En ufak temasında göz ve cilt kolaylıkla yaralanabilir. Uygulama bölgesinde tutuşmaya yatkın materyallerin bulunmasıyla kolaylıkla yangına yol açabilir. Cerrahide kullanılan lazerlerin çoğu bu gruba girmektedir (33).

Bu sınıflamaya dayanarak lazer kullanımında uyulması gereken güvenlik protokolü aşağıda görülmektedir (32-34);

- Lazer uygulanan ortama giriş ve çıkışın belirli kurallar çerçevesinde yapılması ve uygulama sırasında giriş kapısında bulunan lazer tabelasında uyarıcı işaretin bulunması,
- Lazer uygulayıcısı olan klinisyenin ve yardımcı personelin lazerin güvenli kullanımı ve tehlike anında yapılması gerekenlerle ilgili eğitilmesi,
- Uygulama sırasında ortamda yansıtıcı yüzeylerin ve aletlerin bulundurulmaması,
- Özellikle Sınıf 4 lazerler ile çalışılırken, ortamda yanıcı ve patlayıcı cisimlerin bulundurulmaması,
- Uygulama sırasında oluşabilecek cerrahi dumanın biyolojik materyaller (virüs, bakteri gibi) taşıma olasılığı nedeniyle uygulama yapılan ortamın ideal bir havalandırma ve filtre sistemine sahip olması ve bu nedenle lazer uygulayan hekimin ve yardımcı personelin mutlaka maske kullanması,
- Gözlerin lazer yaralanması için potansiyel hedef olması nedeniyle klinisyen, yardımcı personel, hasta ve uygulama odasında bulunan herkesin, kullanılan lazer ışınlarının göze ulaşmasını engelleyecek özellikte uygun koruyucu gözlük takması.

2.7 Düşük Yoğunluklu Lazer Tedavisi (DYLT)

Literatürde çoğunlukla Low Level Laser Therapy (LLLT) adı altında yer alan düşük yoğunluklu lazer tedavisi (DYLT) için “soft lazer tedavisi” veya “biyostimülasyon” terimleri de kullanılmaktadır. DYLT ile ilgili ilk çalışmalarda 632,8 nm dalga boyuna sahip HeNe gaz lazerler kullanılırken, günümüzde DYLT amaçlı klinik uygulamalarda 635 nm veya 830 nm dalga boylu GaAr veya GaAlAs gibi diyot lazerler tercih edilmektedir (35).

2.7.1 DYLT'nin Oluşum Mekanizması

DYLT'nin mekanizması karmaşıktır. Bu mekanizma görünür kırmızı ve infrarede yakın dalga boyundaki ışıkların hücre içindeki fotoreseptörler (özellikle mitokondri membranındaki elektron taşıma zincirindekiler) tarafından emilimi gerçeğine dayanır (36). Işığın hücrenin solunum zinciri bileşenleri tarafından absorpsiyonu, solunum zincirinin ve indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) havuzu oksidasyonunun kısa süreli aktivasyonuna neden olur ve hücre aktivasyonunda artışa yol açar. Oksidatif fosforilasyonun uyarılması, hücre sitoplazmasının ve mitokondrisinin redoks düzeyinde değişikliğine neden olur. Elektron taşıma zinciri ATP desteğinin artması hücreye daha fazla destekleyici güç sağlar. Bu durum mitokondri membranının elektrik potansiyelinin ve sitoplazmanın alkalizasyonunun artması ile nükleik asit sentezinin aktivasyonunda rol oynar.

2.7.2 Doku İyileşmesi Sırasında DYLT'nin Hücresel Etkisi

DYLT, vazodilatasyona ve artan lokal kan akımına yol açar. Bu sayede bölgeye daha fazla oksijen taşınmasına ve immün hücrelerin doku içine daha fazla geçişine neden olur. Yanısıra, endotelyumdaki düz kaslarda gevşemeyi ve rahatlamayı sağlar. Bu iki etki sayesinde hızlanmış doku iyileşmesi meydana gelir (35). DYLT'nin, spesifik etkileri Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

DYLT, mast hücreleri üzerine etki göstererek vazoaktif etkiyi artırır. Farklı ışık türlerinin mast hücreleri üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (37). El Sayed ve diğ. (38) 660 nm, 820 nm ve 940 nm dalga boyundaki diyot lazerlerin mast hücrelerinin degranülasyonuna neden olduğunu rapor etmiştir. Pereira ve diğ. (39) yaptıkları deneysel araştırmada cerrahi işlemi izleyerek DYLT uygulamasının polimorfonükleer hücrelerin ve mast hücrelerinin artışına yol açtığını bildirmiştir. Mast hücreleri, daha çok, ciltte, oral mukozada ve pulpada mikrovasküler endotelde dağılmıştır. Mast hücrelerinin granüllerinde pro-inflamatuar sitokin tümör nekrozitan faktör- α bulunur. Degranülasyon ile sitokinlerin salınımı, endotelyal-lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak dokuların lökosit infiltrasyonunu indükler (40). Bazı mast hücrelerinin proteazı, bazal membranı değiştirir ve lökositlerin doku içerisine geçişini kolaylaştırır (41). Mast hücreleri lökosit trafiğinin kontrolünde çok

önemli rol oynar. Mast hücrelerinin fonksiyonlarının DYLT tarafından düzenlenmesi ağız boşluğundaki inflamasyon alanlarının tedavisinde önemlidir.

Laboratuar çalışmaları ile, düşük doz lazer uygulamasının ciltteki, bukkal mukozadaki ve dişetindeki fibroblastlar üzerinde; proliferasyonda, maturasyonda, hareket kapasitesinde, miyofibroblastlara dönüşümde ve bazal fibroblast büyüme faktörü salınımında artışa yol açarken pro-inflamatuar prostoglandin E₂ salınımında azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir (35).

Tablo 2.2 DYLT tarafından hızlandırılmış doku iyileşmesinde hücreler düzeyinde gerçekleşen mekanizmalar (42)

Fibroblast	Proliferasyon Maturasyon Hareket kabiliyetinde artış Miyofibroblastlara dönüşüm PGE ₂ ve IL-1 salınımında azalma bFGF sekresyonunun artması
Makrofaj	Fagositozis Fibroblast büyüme faktörü salınımı Fibrin rezorpsiyonu
Lenfosit	Aktivasyon Artmış proliferasyon
Epitel hücreleri	Motilite
Endotel	Artmış granülasyon dokusu Vasküler düz kas rahatlaması
Sinir doku	Azalmış inflamatuvar medyatör sentezi Maturasyon ve rejenerasyon Aksonal büyüme

DYLT'nin makrofajlar üzerindeki etkileri; artan fagositik etki ve bazal fibroblast büyüme faktörünün aşırı salınımı yönündedir. Makrofajlar, fibrini doku iyileşmesinin yıkım aşamasında rezorbe eder. Onarımla ilgili cevabının ilk

evrelerinde (örn; travmadan 6 saat sonra) DYLT, fagositik aktivitenin artması aşamasını hızlandırır. Dokuların iyileşmesi sırasında rezorpsiyonun hızlanması, proliferasyon aşamasının daha hızlı ve erken başlamasına zemin oluşturur.

DYLT sayesinde lenfositler, epitel hücrelerinde daha hareketli olmaya başlar. Defekti örtmek üzere doku alanı boyunca göç ederken daha aktive olur ve daha çabuk proliferer olur. Bu sayede endotelyum granülasyon dokusunu daha hızlı oluşturur.

Erken epitelizasyon, artan fibroblastik reaksiyonlar, lökosit infiltrasyonu ve neo-vaskülarizasyon DYLT ile ışınlanan tüm dokularda izlenir. Bu oluşumların birlikte etkisi doku onarımı için gerekli olan zamanı azaltırken, onarımdaki dokunun direncini artırır (43).

Hüresel düzeyde doku iyileşmesinde, DYLT'nin etkileri aşağıda sıralanan aşamalarda gerçekleşir;

İlk aşama, proinflamatuvar ve inflamasyonun vazoaktif aşamasıdır. Bu aşama; kan damarlarının kesilmesi ile pıhtı oluşması, nötrofil ve makrofajların yara bölgesine infiltrasyonu sonucu trombosit yığınının birikmesi aşamasıdır. İnfiltrate olan hücreler ve fibroblast hücreleri büyüme faktörü gibi biyolojik aktif ürünler meydana getirirler. DYLT uygulaması ile fibroblast ve makrofajlardan artan fibroblast büyüme faktörü salınımı elde edilir.

İkinci aşama proliferasyon aşamasıdır. Bu dönemde, yeni kan damarlarının oluşmasıyla granülasyon dokusu meydana gelir. Yeni bağ dokusu birikimi ile kombine olan anjiogenezis, doku matriksinin makrofajlar tarafından başarılı bir şekilde rezorpsiyonuna gereksinim duyar.

Son aşama remodelasyon olup, bu aşama aylar hatta yıllarca sürebilir. Bu aşamaya yönelik Karu ve diğ. (36) yapmış oldukları çalışmada, çeşitli dalga boylarındaki lazerleri fibroblast hücre kültürlerine uyguladıklarında, kırmızı ışığın fibroblastların DNA sentezini arttırdığını rapor etmişlerdir. Bu çalışmaya benzer bir çalışmada ise Walsh ve diğ. (35) hücre kültüründe 630 nm, 670 nm ve 830 nm dalga

boyundaki DYLT'yi kemik hücrelerine ve fibroblastlara uygulamış, 830 nm lazerin kemik hücrelerinde fibroblastlardan daha fazla etkili olduğunu göstermişlerdir.

İn vitro ve in vivo çalışmalarda, doku iyileşmesi sırasında cilt fibroblast kültürlerinde kollojen gen ekspresyonunun arttığı, lazerle tedavi edilen bölgelerde belirgin kollojen artışı olduğu izlenmiştir (44). Aynı zamanda, ortamda kollojenin pepsinde daha az çözüldüğü saptanmıştır. Bu durum proteolitik yıkıma dokunun dayanıklılığı olarak yorumlanır. Tüm elde edilen biyomekanik ve biyokimyasal veriler, lazer biyostimülasyonunun, kollojen üretimini artırarak bağ dokusu stabilitesini güçlendirdiği, dolayısıyla doku onarım sürecini hızlandırıp sağlamlaştırdığının kanıtıdır (45).

Sinir hücrelerine DYLT uygulaması ile bu dokularda inflamatuvar medyatör salınımında azalma, daha hızlı maturasyon, rejenerasyon ve aksonal büyüme izlenir (35).

Yapılan klinik çalışmalarla, DYLT'nin post-herpetik nevralji, dentinal hipersensivite ve ortodontik diş hareketleri sonrası oluşan ağrıları azalttığı rapor edilmiştir (46-48).

2.7.3 DYLT'nin Klinik Uygulamaları ve Endikasyonları

Lazerin dokuda biyostimülasyon etkisi ile ilgili çalışmalar daha çok doku iyileşmesi ve ağrı üzerinde yoğunlaşmaktadır (49,50).

DYLT'nin diş hekimliği ve maksillofasiyal cerrahide doku iyileşmesini hızlandırmak üzere kullanıldığı alanlar (42,51-53);

- Oral yumuşak dokulardaki cerrahi alanlar,
- Diş çekim alanları,
- Dişeti insizyonları,
- Rekürrent aftöz stomatit lezyonları,
- Pulpatomi sonrası sekonder dentin oluşumunun desteklenmesi,

- Kemoterapiye bağlı oral ülserasyonlar,
- TME yaralanmaları veya artritik hastalıklar,
- Hasar gören nöral dokuların rejenerasyonunun hızlandırılması,
- Postoperatif ağrının azaltılması,
- Kemik rejenerasyonu,
- Post-herpetik nevralji,
- BRONJ'da (Bisphosphonate related osteonecrosis of jaws- Bifosfonata bağlı çenelerin osteonekrozu) destekleyici tedavi,
- Orofasiyal bölgedeki ağrıların giderilmesi.

Bu alanlar dışında DYL'T'den;

- Osteoartrit,
- Epikondilit,
- Tendinit,
- Bursit,
- Romatoid artrit
- Sjögren sendromu,
- Diyabetik nöropati,
- Periferik sinir paralizi,
- Fibromiyalji,
- Kronik osteomyelit,

tedavilerinde de yararlanılmaktadır (54).

2.7.4 Kontrendikasyonları

- Hamilelik,
- Malign lezyonlara yakın olan alanlar,
- Varriköz venler,
- Enfekte bölgeler,
- Çocuklarda kaynamamış fontanellalar, uygulamaya kontrendike durumlardır (54).

Tuner ve Hode (55) yaptıkları literatür derlemesinde DYLT'nin başarısız olduğu yayınları inceleyerek, hasta seçimi, lazer optik faktörlerinin seçimi ve standardizasyonunun hatalı olması halinde DYLT'nin olumsuz sonuçlara yol açabileceğini rapor etmişlerdir. Bu faktörler;

- Hasta seçim faktörleri;
 - Kullanılan ilaçlar ve uygulanan tedaviler gibi sonuca etki edebilecek faktörler,
 - Anestezi kullanımı,
 - Takip süresinin uzunluğu,
 - Optimum tedavi zamanlaması,
 - Hastalar üzerindeki plasebo etkinin miktarının belirlenmesi,
- Optik faktörler;
 - Lazer kaynağı
 - Dalga boyu
 - Spot (nokta) büyüklüğü
 - Lazerin gücü

- Lazerin enerjisi
- Çalışma konumu (sürekli veya atımlı konum)
- Tedavinin zamanlaması (tek veya tekrarlanan).

2.7.5 DYLT Donanımı

Daha önce de belirtildiği üzere yarı iletken diyot lazerler kullanımı ve taşınması kolay kompakt cihazlardır. HeNe lazerlerden farklı olarak, yarı iletken diyot lazerler için yüksek voltajın gerekli olmaması taşınabilirliğini kolaylaştıran önemli bir unsurdur. Ayrıca basit eksternal aparatlar kullanılarak çeşitli dalga boylarında lazer atımı elde etmek mümkündür. Diyot lazerlerin ömürleri 100,000 ile 600,000 saat arasındadır (56).

DYLT amacıyla yarı iletken diyot lazerlerden genellikle yakın infrared spektrumunda bulunan ve dalga boyu 700 nm ile 900 nm arasında değişen GaAlAs ve görünen spektrum aralığının kırmızı kısmında bulunan ve dalga boyu 600 nm ile 680 nm arasında olan InGaAsP lazer kullanılır. Diyot lazerlerin güç çıkışları ölçüldüğünde 10-50 mW arasındadır. Ancak çıkış gücünün internal optik yolda ve iletim sisteminde belirli kayba uğrayacağı göz önünde bulundurulmalıdır (35).

Operasyon sırasında diyot lazer cihazının sıcaklığının artması da çıkış gücünü azaltır. Lazer cihazı içinde bulunan internal fototransistör yardımı ile istenilen ayarlar yapılarak lazerin sıcaklığının veya çıkış gücünün görüntülenmesi ve sabit güç üretimi sağlanır. Yeterli ısı emiciler ve soğutucu ile sıcaklığın potansiyel olumsuz etkilerinin önlenmesi mümkündür.

Sadece DYLT amacı ile kullanılan lazer cihazları lazer güvenlik kriterlerine göre Sınıf 3R olup, uygulama sırasında ortamda bulunan herkes tarafından lazer dalga boyuna uygun olan koruyucu gözlüğü kullanmalarını gerektirir.

2.7.6 Dozaj ve Hesaplaması

DYLT uygulamalarında en önemli unsurlardan biri de optimum dozun uygulanmasıdır. Optimum doz ayarlamasında esas alınan;

$$\text{Verilen enerji (mJ)} = \text{Güç (mW)} \times \text{Zaman (sn)}$$

$$\text{Doz (J/cm}^2\text{)} = \text{Verilen Enerji (J)} / \text{Uygulanan Alan (cm}^2\text{)}$$

Örneğin; 100 mW'lık bir lazer 10 sn 0,5 cm²'lik alana uygulanırsa; 100 mW x 10 sn = 1000 mJ = 1 J enerji elde edilir. Doz ise 1 J / 0.5 cm² = 2 J/cm² olarak hesaplanır.

Lazer enerjisinin dokulara aktarılmasında dokunun türü ve kalınlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Mukoza ve yağ dokusunun iletkenliği fazla iken; kas dokularından, lazeri fazla emen pigment ve hemoglobinden zengin dokulardan daha az geçer (57).

Açık yaralar dışında kontak konumda uygulanması önerilir. Non-kontakt konumda uygulandığında lazer ucu ile ilgili bölge arasındaki uzaklık 2-4 mm olmalıdır (35).

2.8 Distraksiyon Osteogenezis

İskeletsel deformitelerin rekonstrüksiyonu ve kemiklerin uzatılması amacıyla uygulanan Distraksiyon Osteogenezis (DO), osteotomi ile oluşturulan kemik segmentleri arasında distraktör tarafından kademeli gerilim kuvveti oluşturularak yeni kemik oluşumunu sağlayan cerrahi bir yöntemdir. Literatürde “kallus distraksiyonu”, “kallotasis” veya “osteodistraksiyon” olarak da isimlendirilmektedir (58-60).

2.8.1 Distraksiyon Osteogenezisin Tarihsel Gelişimi

Ortopedi alanında kemik segmentlerin mekanik olarak yönlendirilmesi çalışmaları, antik çağlarda Hipokrat'ın kırık kemiklerin traksiyon kuvvetleri ile yerleştirilmesini tanımlaması ile başlar (61). Zaman içerisinde DO, traksiyon,

fiksasyon ve belirli osteotomi yöntemleri üzerinde yapılan çalışmalarla geliştirilmiştir (62-64).

Kemik kırıklarına yönelik ilk sürekli traksiyon Guy de Chauliac'ın 14. yüzyıldaki çalışmaları ile ortaya çıkmıştır (65). 1826'da John Barton (65,66), ilk kez kemiğin cerrahi olarak ayrılması ve osteotomi işlemini uygulamıştır. Barton, küçük bir keski ile yaptığı kısa lateral insizyon sonrası bir psödoartroz durumu oluşturmak amacıyla ankiloze femuru alt *trochanter* seviyesinden ayırmıştır. O dönemde antibiyotikler ve aseptik cerrahi koşulların olmaması ve enfeksiyon riskinin yüksek olması osteotominin rutin bir prosedür haline gelmesine engel olmuştur (67). 19. yüzyılın başlarında Malgaigne (66), cerrahi yaklaşımla doğrudan kemiğe uygulanan ve kuvveti iskelet sistemine ileten bir eksternal fiksator tasarlayarak kemiğin uzatılmasına yönelik ilk çalışmayı gerçekleştirmiştir. Ancak, işlemin tek aşamada yapılması ve/veya zayıf splintleme nedeniyle, osteotomi alanının yeterince ossifiye olamaması ve psödoartrozis gibi komplikasyonlarla karşılaşmıştır.

20. yüzyıl başlarında, Codivilla (68) daha önce uygulanan yöntemleri esas alarak, femuru oblik osteotomi ile ayırmış ve eksternal fiksator yardımıyla sabitleyerek kemiği uzatmayı denemiştir. Geliştirilen bu yöntem sayesinde, kemiğe "sürekli kuvvet" uygulayarak kemikte uzama sağlanmıştır.

Rus ortopedist Gavril İlizarov'un çalışmaları sayesinde modern DO kavramı ve kuramı ortaya çıkmıştır (69-73). İlizarov 1951 yılında kompleks bir kırığın tedavisinde, kemik fiksasyonu için yeni bir aparat uygulaması sırasında, kompresyon kuvveti uygulamak yerine yanlışlıkla kırık segmentlerini ayırarak gerilme kuvveti uygulaması ve aralanan bölgede kemik oluşumunun gözlemesi ile DO gerçeğine ulaşmıştır. İlizarov, ilerleyen dönemde subperiosteal osteotomi yöntemi (kortikotomi) üzerinde yaptığı çalışmalarla kemiği uzatmak üzere 5-7 günlük latent dönemden sonra, günde 4 kez 0.25 mm aktivasyon ile 1 mm'lik uzama oluşabildiğini göstermiş ve böylece değerli ve eşsiz bir yönteme ulaşılmasını sağlamıştır (66).

İlizarov zaman içerisinde yöntemini geliştirerek travma olgularında ve konjenital deformitelerin düzeltilmesinde modern distraksiyon yaklaşımı ile başarılı sonuçlara ulaşmıştır (71,74,75). Bu yöntem 1990'lı yılların başlarında,

maksillofasiyal cerrahide konjenital defektlerin onarımında da uygulanmaya başlanmıştır (76-78)

a. DO'nun Maksillofasiyal Alanda Tarihsel Gelişimi

1927 yılında Rosenthal (79), ilk mandibular osteodistraksiyonu, ağız içinde dişlerden destek alarak ve yaklaşık 1 ay aktif olan aparey kullanarak gerçekleştirmiştir.

1937'de Kazanjian (80) alt çenede, ani ilerletme yerine basamaklı gerilim artışı sağlayarak osteodistraksiyon yapmıştır. Modifiye L korpus osteotomisini izleyerek simfizise tel kanca yerleştirip, distrakte edilecek segmente doğrudan iskeletsel fiksasyon sağlamıştır. Postoperatif 3. günde ağız dışı yerleştirilen ve elastik bantlarla aktive edilen aparey yardımıyla mandibular anterior segmenti ilerletmiştir.

1959 yılında Kole (81), maksiller anterior deformite nedeniyle anterior açık kapanışın cerrahi ile düzeltilmesine yönelik bir yöntem geliştirmiştir.

Kole (82) aynı yıl, Sınıf II Divizyon II bir hastanın malokluzyonunun tedavisinde, hızlı kanin distalizasyonunu sağlamak üzere ortodontik mekaniklerle ve dişlerin hareketini kolaylaştırmak üzere dişlerin mezial ve distallerine uyguladığı kortikotomi ile DO kurallarına dayalı bir yöntem kullanmıştır.

b. Maksillofasiyal Alanda İlk Deneysel Distraksiyon Osteogenezis Çalışmaları

Maksillofasiyal alanda deneysel olarak ilk kez 1973 yılında Snyder ve diğ. (83) İlizarov yöntemini köpek mandibulasında oluşturdukları kemik defektinin onarımını sağlamak üzere uygulamışlardır ve bu çalışma ile DO'nun iyileşme döneminde distraksiyon alanında mandibular korteks ve medullar kanalın tekrar oluştuğu gösterilmiştir.

1977'de, Michieli ve Miotti (84), Snyder ve diğ. (83)'nin çalışmalarına benzer bir araştırma ile ağız içi distraktör kullanarak yöntemin klinik uygulanabilirliğini incelemiştir.

1982'de, Panikarovskii ve diğ. (85) köpeklerde gerçekleştirdikleri mandibular distraksiyon bölgesinde yeni oluşan kemiğin histolojik incelemesini yaparak distraksiyon yönüne paralel yeni oluşan kapillerler ve kollojen liflerden zengin fibröz bir alan gözlemişlerdir. Bu çalışma ile uzun kemiklerin ve mandibulanın uzatıldığı bölgede bulunan yeni kemiklerin aynı histolojik özellikleri taşıdığı gösterilmiştir.

1993 yılında, Rachmiel ve diğ. (86) koyunlarda yaptıkları çalışma ile kademeli orta yüz ilerletmesi sağlamıştır. 1995'de, Block ve ark. (87) köpeklerde diş destekli distraktör kullanarak anterior maksiller ilerletme gerçekleştirmiştir. İzleyerek implant ve diş destekli distraktörlerin dental ve iskeletsel relapslarını karşılaştırmış ve implant destekli distraksiyonlarda bu oranın daha az olduğunu rapor etmişlerdir (88).

Rachmiel ve diğ. (89) yapmış oldukları benzeri bir deneysel çalışmada ise maksillada LeForte II uygulayıp çok parçalı segmental osteotomi oluşturmuşlar ve segmentleri farklı yönde distrikte ederek yeni kemik oluşumlarını histolojik ve radyolojik olarak incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda, kompleks fasiyal deformitelerin düzeltilmesinde multiple segmental distraksiyonun iyi bir alternatif olduğunu bildirmişlerdir.

c. Maksillofasiyal Alanda Distraksiyon Osteogenezin İlk Klinik Uygulamaları

Mandibular Distraksiyon Uygulamaları: DO klinikte ilk kez 1989 yılında, McCarthy ve diğ. (77,90) tarafından konjenital kraniofasiyal anomalisi olan dört çocuk hastada ağız dışı distraksiyon uygulayarak gerçekleştirmiştir. Bu uygulamadan sonra, distraktörlerin maksillofasiyal alanda kullanımı hızla artmış ve çok sayıda yaygın literatürde yer almaya başlamıştır (87,91-94).

1990 yılında Guerrero (95), ağız içi diş destekli ortodontik bir aparey aracılığı ile simfizisin ortasından mandibular genişletme yöntemini uygulamıştır.

1995 yılında, Molina ve Ortiz-Monasterio (96), mandibulada ilk kez çift yönlü distraktör uygulayarak ramusta horizontal ilerleme, korpusta ise vertikal büyüme sağlamıştır.

Maksiller ve Orta Yüz Distraksiyon Uygulamaları: Literatürdeki ilk maksiller distraksiyon olgularından biri 1995 yılında Polley ve diğ. (97) tarafından kranyum destekli Rijit Eksternal Distraktör (RED) ile sağlanan orta yüz distraksiyonudur.

1995'de Cohen (98) Modüler İnternal Distraktör (MID) sistemini geliştirmiştir. Bu sistem, ince metal plakların ilgili anatomik bölgelere fiksasyonundan sonra segmentler arasına distraksiyon aşamasında açılacak olan silindirin yerleştirilmesi şeklindedir.

Chin ve Toth (99,100), 1996'da LeForte III osteotomisi sonrası distraksiyonla orta yüz ilerlemesi sağlamıştır. Ancak, İlizarov'un distraksiyon kuramından farklı olarak, latent süre olmaksızın intraoperatif distraksiyona başlanılmış ve uzun dönemde stabilite başarılı bulunmuştur.

2.8.2 Distraksiyon Osteogenezisin Biyolojik Temeli

DO kemik ve periostu ilgilendiren bir yöntem olması nedeniyle biyolojik temelinin daha iyi anlaşılabilmesi için kemiğin yapısı ve kırık iyileşmesinin bilinmesi önemlidir.

a.Kemik Dokusunun Biyolojik Yapısı, Oluşum ve İyileşme Mekanizması

Kemik Dokusu

Kemik farklılaşarak mineralize olmuş yoğun bağ dokusudur. Kemik dokusu; osteoblast, osteosit, osteoklast ve osteoprogenitör hücreler gibi kemik hücreleri, Tip I kollojen lifler ve osteoid adı verilen ara maddeden oluşur.

Farklılaşmamış mezenkimal hücrelerden oluşan ve mononükleer hücre yapısında olan **osteoblastlar**, büyük oranda Tip I kollojenden oluşan **osteoidi** sentezler ve osteoid matriksin mineralizasyonundan sorumludur.

Kemik yüzeyinde bulunan osteoblastların kemik matriksi ile çevrenmesi sonucunda **osteosit** oluşur. Kemik matriksinin inorganik kısmını sentezleyen

osteositler, kemik yapımından çok kemiğin sürekliliği için gerekli metabolizma olaylarını gerçekleştirerek vücutta kalsiyum dengesini sağlar.

Osteoklastlar ise; yapılarında bulunan β -glukoronidaz enzimi yardımıyla kemik rezorpsiyonundan sorumlu, çok çekirdekli dev hücrelerdir. Kemik yüzeyinde rezorpsiyon alanlarında *Howships lakünası* içinde bulunurlar ve kemiğin mineral yapısını ve kemik matriksini rezorbe ederler.

Osteoprogenitör hücreler ise; çok az farklılaşmış mezenkimal hücrelerdir ve periostun iç yüzeyinde bulunurlar. Kemik gelişimi, kırık iyileşmesi ve kemiğin remodelasyonunda rol alarak, gereğinde osteoblast veya osteoklastlara dönüşürler (101).

Kemik dokusu iki alt gruba ayrılır;

Kortikal (kompakt) kemik, kemiklerin dışını çevreleyen sert katmandır. Porözitesi %5-30 arasındadır ve vücuttaki toplam kemik kütlelerinin yaklaşık %80'ini oluşturur. Yapısındaki *osteonlar* ve her bir osteonun ortasında içinden kan damarları ve nöronların geçtiği *Haversian kanalları* kortikal kemiğin beslenmesini sağlar. Osteonlar birbirlerine ve periosta *Volkman kanalları* ile bağlanırlar.

Trabeküler kemik ise, kortikal kemik ile çevrelenmiş süngerimsi kemik kısmıdır ve porözitesi yaklaşık %30-90 olmasına rağmen kompakt kemikten 10 kat daha fazla yüzey alanına sahiptir.

Kemik Yapımı

İskelet sisteminde iki tür kemikleşme vardır;

İntramembranöz kemikleşme bağ dokusu tarafından gerçekleştirilir. Embriyonel bağ dokusu içinde fibroblastlar kollojen fibrilleri oluşturarak bağ dokusunu oluşturur. Mezenkim membranının vaskularizasyondan zengin hale gelmesinden sonra mezenkimal hücreler osteoblastlara dönüşürler. Osteoblastlar tarafından sentezlenen organik matrikse mineral tuzlarının çökmesi ile kalsifikasyon başlar ve osteoblastlar kalsifiye alanlar içinde kalarak osteositlere dönüşürler. Kansellöz yapı içerisindeki trabeküler yapı yeterli hale gelince

içlerindeki interstisyel vasküler bağ dokusu kemik iliğine dönüşür. Osteoblastik ve osteoklastik aktiviteler yardımıyla yeni kemik remodele olur (102).

Enkondral kemikleşmede ise kemik için model oluşturacak hyalin kırıkdağ çatının oluşup büyümesinden sonra oluşan rezorpsiyonla, yerini kalsifiye kemik dokularına bırakması ile kemikleşmenin gerçekleşmesidir. Uzun kemiklerin oluşumu enkondral kemikleşme için en iyi örnektir. Mezenkim dokudan oluşan hyalin kırıkdağ apozisyonla büyür. Mezenkimal hücreler farklılaşarak kondrositlere dönüşür. Kondrositler kırıkdağı rezorbe ederek geriye ileride mineralize olacak kırıkdağ matriksi bırakırlar. Kan damarları ve osteoprogenitör hücrelerin bölgeye göç ederek osteoblastlara dönüşmesiyle ağsı bir yapı oluşmaya başlar. Rezorpsiyon sonrası kalan kırıkdağ mineralize olur ve ortasında rezorpsiyon sonucunda kemik medullası oluşur.

Kemik İyileşmesi

Kemik dokusunda oluşan hasar iki şekilde iyileşir;

Primer iyileşme; hasarlı kemik dokuları arasında temas vardır ve intramembranöz kemikleşme ile doğrudan iyileşir. Kemik segmentlerinin primer iyileşmesi için rijit bir şekilde stabilizasyon sağlanmalıdır.

Sekonder iyileşme ise; hasarlı bölgede kallus oluşumu ve segmentler arasında temas olmadan enkondral kemikleşme ile gerçekleşen iyileşme şeklidir ve rijit olmayan fiksasyon yöntemleri sonrası izlenir.

Kemik iyileşmesi dört aşamada gerçekleşir (103) (Şekil 2.7);

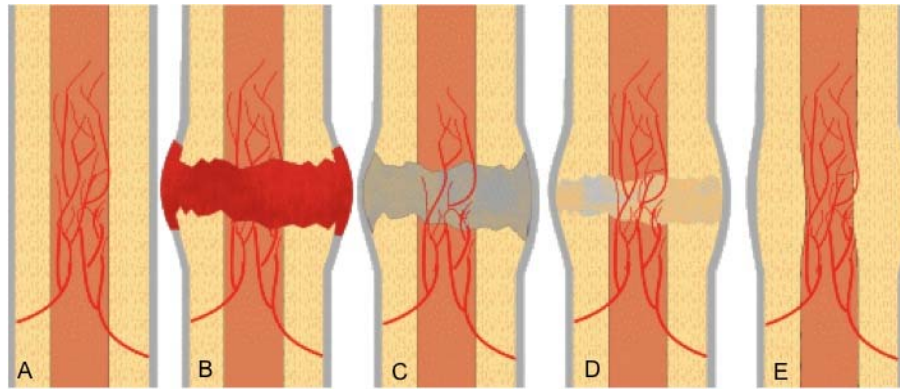
1. İnflamasyon dönemi: Kırık sonrası inflamatuvar dönem en kısa zamanda başlar ve fibröz dokuların, kartilajın veya kemik formasyonunun başlamasına kadar devam eder ve yaklaşık kırık sonrası 1-7 günlük dönemi kapsar. İlk olarak hematoma oluşur ve bütünlüğü bozulmuş kan damarlarından açığa çıkan inflamatuvar eksuda hematoma eşlik eder (Şekil 2.7-B). Kırık segmentlerinin ucunda geçici avasküler alanlar oluşur. Yumuşak dokuların yaralanması ve plateletlerin degranülasyonu, aşırı miktarda sitokin salınımı ile sonuçlanır (104). Bu durum damarlarda

vazodilatasyona, bölgede hiperemiye, polimorfonükleer nötrofillerin ve makrofajların proliferasyonuna ve yara bölgesine migrasyonuna yol açarak tipik bir inflamatuvar cevabın oluşmasını sağlar. Hematomun içinde, retikulin fibrilleri ve fibrin bir ağ oluşturur. Aynı zamanda bu ağın içinde kollojen fibriller de belirmeye başlar. Kırık bölgesindeki hematom, iyileşmenin 3. ve 5. günleri arasında, yeni kan damarlarından, kollojen izotiplerinden ve hücrelerden (fibroblast, makrofaj) zengin granülasyon dokusu ile aşamalı olarak yer değiştirir. Aynı zamanda bölgedeki osteoklast hücreleri segment uçlarındaki avasküler kemik alanlarını uzaklaştırır (105).

2. Yumuşak kallus dönemi: Zaman içinde ağrı ve şişlik azalır, yumuşak kallus oluşmaya başlar. Bu oluşum süreci zamana bağlıdır ve kemik segmentleri serbest hareket etmediği takdirde yaklaşık kırık sonrası 2-3 hafta sürer. Bu dönem, kallus oluşumu ile karakterizedir (Şekil 2.7-C). Periost ve endosteumda bulunan progenitör hücreler osteoblastlara dönüşür. Segmentler arasındaki boşluktan uzakta, kırık yüzeylerinde intramembranöz apozisyonel kemik büyümesi başlar ve periosteal kenarlardan intramedullar kanala doğru örgü kemik bölgeyi çevreler ve boşluğu doldurur. Kapillerler kallus içine doğru büyür ve kan akımı artar. Kırık boşluğuna yakın alanlarda, mezenşimal progenitör hücreler çoğalır ve kallus içine doğru göç edip, fibroblast veya kondroblastlara dönüşürler. Bu hücreler kendi özelliklerinde ekstrasellüler matriks üreterek yavaş yavaş hematomla yer değiştirirler (106).

3. Sert kallus dönemi: Bu dönem kırık uçlarının yumuşak kallus ile birbirine bağlanmasından sonra başlar ve segmentlerin sağlam bir şekilde bütünleşmesine kadar sürer (yaklaşık 3-4 ay). İntramembranöz kemik oluşumu devam ederken, boşluk içindeki yumuşak doku encondral kemikleşmeyi sürdürür ve kallus rijit kalsifiye dokuya yani “örgü kemiğe” dönüşür (Şekil 2.7-D). Kemik kallusun büyümesi, bükülme kuvvetlerinin en az olduğu periferal bölgelerden başlar ve merkeze doğru ilerledikçe kırık hattının merkezinde bükülme kuvvetlerine karşı direnç artar. Başlangıçtaki kemik köprüsü orijinal korteksten uzakta, eksternal bir şekilde ve/veya medullar kanal içinde oluşur. İlerleyen dönemde, encondral kemikleşme ile boşlukta bulunan yumuşak doku orijinal kortekse katılır (107).

4. Remodelasyon dönemi: Kırık hattının tamamen örgü kemik ile dolmasıyla başlayan dönemdir. Düzensiz sert kallus olan örgü kemik, zaman içinde yüzey erozyonu ve osteonal remodelasyon ile yerini normal veya normale yakın güçteki lamellar kemiğe bırakır (Şekil 2.7-E). Bu dönem, yeni kemiğin konak kemik ile aynı morfolojiye ulaşmasına kadar (birkaç ay veya uzun yıllar) sürebilir.



Şekil 2.7 (A) Normal kemik görüntüsü, (B) Kırık hattında hematoma oluşması, (C) Kırık hattında yumuşak kallus ve revaskularizasyon, (D) Kırık bölgesinde yumuşak kallusla birlikte sert kallus, (E) İyileşmiş kemiğin remodelasyon sonrası

(<http://www.gla.ac.uk/ibls/US/fab/tutorial/generic/bone7.html>)

b. Distraksiyon Osteogenezinin İyileşmesi ve Yeni Kemik Oluşum Mekanizması

DO'da iyileşme; osteotomi ile birbirinden ayrılan kemik segmentleri arasında onarım kallusunun oluşması ile başlar. Kallusun oluşmasını izleyerek kemik segmentleri periyodik olarak uygulanan distraksiyon kuvveti ile birbirinden uzaklaşır. Kemik segmentlerinin aşamalı olarak birbirinden uzaklaşması sırasında kallus gerilim altındadır. Bu sayede segmentler arası boşlukta oluşan doku distraksiyon doğrultusundadır. İstenilen uzunluğa erişildiğinde, distraksiyon kuvveti uygulanmaz. Yeni oluşan kemik, var olan konak kemik ile bütünleşmek üzere olgunlaşır (maturasyon) ve tekrar orijinal şekline ulaşır (remodelasyon).

Klinik olarak, DO 5 aşamadan oluşur:

1. Osteotomi: Osteotomi ile kemik ikiye ayrılır. Kemiğin mekanik bütünlüğü ve sürekliliği kaybolur. Yapılan işlem bir bakıma kırık oluşturulmasıdır.

2. Latent süre: Osteotomi ve distraksiyonun traksiyonla başlatıldığı zaman aralığı olup, onarım kallusunun oluşmasına izin veren süredir. Buradaki iyileşme kırık iyileşmesinden farklı değildir.

3. Distraksiyon dönemi: Distraksiyon periyodu osteotomi uygulanmış kemik segmentlerine gerilim kuvvetlerinin aşamalı olarak uygulandığı dönemdir. Bu dönem; kemik segmentlerinin birbirinden uzağa çekilmesi, arttırılan kemik segmenti arasındaki boşlukta, yeni kemik dokusu oluşumu ile karakterizedir.

Osteodistraksiyon sırasında, kırık iyileşmesinin normal seyri yumuşak kallusa aşamalı olarak gerilim uygulanması ile değiştirilir. Segmentler arasındaki yumuşak kallusa gerilim kuvveti uygulanması süresince, “dinamik mikro-ortam” yaratılır. Gerilim kuvvetleri hücre ve hücre içi düzeyde değişiklikleri stimüle eder. Bu değişiklikler, distraksiyonun “büyüme stimüle edici etkisi” veya “şekil oluşturucu etkisi” olarak adlandırılabilir (108-110).

Gerilimin büyüme stimüle edici etkisi; segmentler arası bağ dokusunun biyolojik elementlerini aktive eder. Bu etkiyi artmış doku oksijenlenmesinin yanısıra anjiogenezisin uzaması ve biyosentetik aktivite yoğunlaşmasıyla birlikte fibroblast proliferasyonunun artması oluşturur. Gerilimin şekil oluşturucu etkisi ise; fibroblastların farklılaşmış fenotipte fibroblast ekspresyonudur. Bu fibroblast benzeri hücreler, intermediat filamentlerinin hipertrofik görünümüyle karakterizedir. Şekil oluşturucu etki ayrıca distraksiyon alanındaki fibroblastları ve bunlardan salgılanan distraksiyon yönüne paralel konumlanmış kollojenleri polarize eder (111).

Bu ortam, gerilim vektörüne paralel yönde yeni doku oluşumunu destekler. Distraksiyon başladığında yumuşak kallusun fibröz dokusu, distraksiyon aksı doğrultusunda uzanır. Nitekim işi fibroblast benzeri hücreler kollojen liflerin arasına yerleşerek bu hücrelerde distraksiyon aksı boyunca seyreder. İlgili hücreler

segmentler arası dokunun proksimal ve distal sonlarında grup haline gelip, kollojen fibrilleri oluşturur.

Kapillerler, distraksiyonun 3. ve 7. günleri arasında, fibröz doku içerisine doğru büyür. Bu sayede vasküler ağ boşluğun ortasına ve her iki sağlam kemik segmentlerinin medullar kanalına doğru genişler. Yeni oluşan kapiller ağ, distraksiyon hattına ve aynı zamanda birbirine de paraleldir. Seyrek olarak, yeni oluşan damarlar spiral bir yola ve daha fazla büyüme sağlayan çeşitli sirküler katlantılara sahip olabilir ki bu durum normal kırık iyileşmesinden çok daha fazla damar büyümesine yol açar (112).

Distraksiyonun ikinci haftasında, primer trabeküller oluşmaya başlar (113). Kollojen lifler boyunca uzanan osteoblastlar, liflerin üzerine doğru osteoid dokuyu oluşturur. Osteogenezis var olan kemik duvarından başlayarak distraksiyon boşluğunun merkezine doğru devam eder. İkinci hafta sonunda, osteoid doku mineralize olur (114). Bu dönem, distraksiyonun spesifik alansal yapılanmasını oluşturur. Gerilim kuvvetlerinden en fazla etkilenen distraksiyon boşluğunun ortasında zayıf mineralize, radyolusent ve fibröz alan bulunur. Bu alan, oldukça organize, uzunlamasına yerleşmiş, iğsi fibroblast benzeri hücreler ve değişmemiş mezenşimal hücrelerin matrikse doğru konumlandığı kollojen bantlardan oluşur. Bu alanın görevi fibroblast proliferasyonunun merkezini ve fibröz dokuyu oluşturmaktır (111). Distraksiyon sırasında ara bölgedeki fibröz ve kartilaj doku karışımı, intramembranöz ve endokondral kemik oluşumunda önemli rol oynar.

4. Konsolidasyon dönemi: Gerilim kuvveti uygulanmasının bitmesi ve distraktörün sökülmesi arasındaki dönemdir. Bu dönem distraksiyon rejenerasyonunun tamamen mineralizasyonu için gerekli süreyi temsil eder. Distraksiyonun tamamlanmasından sonra, fibröz aralık aşamalı olarak kemikleşir. Distraksiyon bölgesinin rejenerasyon şekli ağırlıklı olarak intramembranöz kemikleşme olmasına rağmen endokondral kemikleşmeyi gösteren bazı kartilaj adaları da gözlenebilir (115). Ayrıca, mineralize matriks ile çevrelenmiş fokal kondrosit alanlarının izlenmesi, transkondroid kemik formasyonunu düşündürmektedir (116,117).

5. Remodelasyon dönemi: Yeni oluşmuş kemiğe tam fonksiyonel kuvvetlerin uygulanmasıyla kemiğin yeniden şekillenmesi dönemidir. Bu süre içerisinde, ilk oluşmuş kemik iskeleti, birbirine paralel olarak ağ oluşturmuş lamellar kemik ile güçlenir. Haversian remodelasyonu, kortikal oluşumun son aşamasını oluşturur ve kemik yapısının normale dönmesini sağlar (118). Varolan kemikle yeni oluşmuş kemiğin yapısal olarak karşılaştırılması için remodelasyon dönemi süresi en az 1 yıl veya daha fazla olarak kabul edilir (111).

2.8.3 Distraksiyon Osteogenezisin Yumuşak Dokular Üzerine Etkileri

DO, uygulandığı sert dokuların yanı sıra ilgili bölgedeki yumuşak dokular üzerinde de uzamaya yol açar. Kemik dokusu operasyonla segmentlere ayrılarak uzamaya başlarken, ilgili yumuşak dokularda cerrahi herhangi bir işleme uğramaksızın gerilmeye başlar. Bu gerilime yumuşak dokular kemikten farklı cevaplar ile uyum sağlar. Bu durum “distraksiyon histiogenezi” olarak adlandırılır (119).

Distraksiyon histiogenezi yumuşak dokuların aşamalı gerilime uyum sağladığı biyolojik bir süreçtir ve kemiğe uygulanan distraksiyon kuvvetleri ile başlar. Oluşumunda iki temel mekanizma vardır;

- i. Yıkıcı değişiklikleri izleyerek yumuşak doku rejenerasyonu
- ii. Hücresel proliferasyon ve büyüme sonucu oluşan neo-histiogenezi.

DO'nun, uygulandığı kemiklere komşu olan yumuşak dokulardaki etkileri incelendiğinde;

Kas dokusu: DO sırasında, kemik segmentlerine distraksiyon kuvvetleri uygulandığında, atake kas lifleri de gerilmeye başlar. Kas fonksiyonlarını korumak ve onarmak için kasın en küçük fonksiyonel yapısı olan sarkomerlerin optimum uzunluğuna dönmesi veya adapte olması gerekir.

Distraksiyona bağlı iskeletsel uzama sırasında sarkomer uzunluğunun optimum uzunluğuna dönmesi için kasın başlangıç ve bitiş noktaları arasındaki mesafenin kısalması gerekir. Bu durum, kemik dokusunun komşu eklem ile

ilişkisinin değişmesi (kompresyon, fleksiyon, sublüksasyon, dislokasyon), distraksiyon kenarlarının birbirine yaklaşması (distraksiyon kenarlarında relaps) veya kasın başlangıç ve bitiş noktasının değişmesi ile gerçekleşebilir. Gerilmiş kas lifi içindeki sarkomerler, uzunluklarını kuvvet aksına göre değiştirebilirler. Örneğin; gerilmiş bir kas içindeki her bir kas lifi, distraksiyon sırasında proksimal yönde yer değiştirir. Bu tip geometrik uyumları sayesinde, kas liflerinin uzunluklarında belirgin bir değişiklik olmaksızın ilgili kasın boyu uzar ve adaptasyonu sağlanır (119).

Kasların DO'ya uyumunu sağlayan bir başka mekanizma ise; gerilmiş kaslarda yeni sarkomerlerin oluşması ile var olan sarkomerlerin optimum uzunluklarına geri dönmesi sonucu kas boyunun uzamasıdır.

Fisher ve diğ. (120) yaptıkları araştırmada distraksiyon yönüne dik seyreden kaslarda atrofi oluşurken, distraksiyon aksına paralel kaslarda başlangıçta atrofi oluşup, konsolidasyon döneminde rejenerasyon görüldüğünü rapor etmiştir.

DO'ya verilen kas yanıtı distraksiyon hızıyla ve frekansıyla doğrudan ilişkilidir. Yapılan çalışmalar, ekstremitelere uygulanan distraksiyonun kemiğin orijinal uzunluğunun %10-12'sine ulaşmaya kadar, ilgili kas ve yumuşak dokularda herhangi bir hasarın olmadığını göstermiştir. Böyle bir durumda kas liflerinin uçlarında rejenerasyon başlar. İnflamatuar ve uydu hücreler bölgeye göç ederek miyofibrilleri meydana getirecek miyoblastların oluşumuna yol açar ve normal kas iyileşmesi gerçekleşir (121-123). Eğer distraksiyon hızı fazla olursa, bölgeye göç eden uydu hücrelerin miktarı fibroblastik hücre popülasyonundan fazla olur ve kas yırtığı nekrozla sonuçlanır veya fibrokollajenöz köprü ile birleşir. Ancak, distraksiyon frekansının yükseltilmesi, ilgili kasların yaralanma oranının ve dejeneratif değişikliklerin azalmasına yol açar (119,124).

Sinir dokusu: Gerilme kuvvetlerine dayanıklı olması nedeniyle periferik sinir dokuları distraksiyon işlemine en iyi yanıtı verir. Dejenerasyon ve rejenerasyon eş zamanlı olarak görülür. Kemik uzunluğunun %30-70'i arasında uzama sağlanırsa ilgili sinir dokusunda yırtılma meydana gelebilir. Ancak sinir fonksiyonu daha düşük oranlarda da hasar görülmesi mümkündür (119).

Kas dokularına benzer şekilde, sinir dokularının DO'ya adaptasyonu için düşük distraksiyon hızı (en ideali günlük 1 mm) ve yüksek distraksiyon frekansı önerilmektedir (125).

Dişeti dokusu: Distraksiyon ve erken konsolidasyon dönemlerinde dişeti atrofik bir yapıda olup daha incelmış bir görünümdeydir. Distraksiyon kuvvetlerine bağlı olarak kollojen liflerde uzama meydana gelir ve daha elastik bir yapıya bürünür. Bu dönemde dişetin mikroskobik yapısında retepegler izlenmez, keratin tabakası parçalanmıştır, akantozis ve intraselüler ödem meydana gelmiştir (126,127).

Konsolidasyon döneminin ilerleyen zamanlarında ise, dişeti dokusunda artan proliferasyonla gerilim kuvvetlerine adaptasyon sağlanır ve atrofik görünüm ortadan kalkar. Bu sayede dişeti dokusu yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü yeniden kazanmış olur (119).

Periodontal dokular: Periodontal dokular DO'ya, ortodontik kuvvetlere benzer yanıt verir; gerilim oluşan bölgelerde kemik sentezi olurken, ligamentin sıkıştığı alanlarda ise rezorpsiyon meydana gelir (128). Ancak uygulanan distraktörün diş veya kemik destekli olması periodontal ligament üzerine gelecek kuvvetlerin değişmesine yol açacağından, diş çevresindeki kemik yapım ve yıkım alanları da değişecektir.

Uygulanan distraktör diş destekli olursa, distraksiyon hattına komşu bölgelerde ilk aşamalarda gerilim, diğer bölgelerde ise sıkışma meydana gelir. Bunun sonucunda iki diş arasındaki mesafe artışı distraksiyon hattındaki artıştan daha fazla olur. Distraksiyon sırasında dişlerin aksı değişebilir (*tipping*). Uygulanan distraktör kuvveti dişler üzerine doğrudan uygulandığı için dişlerin kron bölgesi distraksiyon hattından uzaklaşırken, kök uçları bu hatta yaklaşır ve dişler eğimli bir pozisyon alır.

Kemik destekli distraktörlerde ise; ilgili interdental aralıktaki yumuşak dokuların direnci ve kuvvetin yalnız kemiklere iletilmesi nedeniyle, distraksiyon hattına komşu periodontal ligamentte sıkışma, karşı taraftaki ligamentte ise gerilme oluşur. Eğer dişlerde eğilme meydana gelirse dişlerin kronları distraksiyon hattına doğru yönelir, kök uçları ise komşu dişlere yaklaşır.

Diş ve kemik destekli distraksiyonun periodontal dokular üzerinde meydana getirdikleri bu değişiklikler konsolidasyonun ileri dönemlerinde düzelir (119).

2.8.4 Distraksiyon Osteogeneziste Kullanılan Cihazlar

Kullanılan cihazlar, ağız dışı (ekstraoral) ve ağız içi (intraoral) olmak üzere iki çeşittir. Kemik segmentlerinin hareketlendirildiği yöne doğru ise; tek, iki ve çok yönlü olarak üçe ayrılır.



Şekil 2.8 Ağız dışı ve çok yönlü distraktör.

(<http://www.elektronmedikal.com.tr/urungoster.php?id=MTMx>)

a. Ağız Dışı (Ekstraoral) Distraktörler

Ortopedide kullanılan distraktörlerin daha küçük formlarının üretilerek mandibulaya uyumlanması ile ağız dışı distraktörler maksillofasial cerrahide kullanılmaya başlanmıştır. Mandibulanın yapısı incelendiğinde; her yarım çene horizontal korpus, vertikal ramus ve anteriorda simfizyal bölgeden oluşur. Bu nedenle, şiddetli alt çene deformitelerinde genellikle tek yönlü distraktörler onarım için yetersiz kalır, iki veya çok yönlü distraktörlerin kullanılması gerekir (Şekil 2.8).

Ağız Dışı Distraktör Kullanımının Avantajları

- Diğer immobilizasyon yöntemlerinin mümkün olmadığı durumlarda, kemik segmentlerinin rijit fiksasyonunu sağlar,
- Kırık segmentlerin kompresyonunu, nötralizasyonunu ve distraksiyonunu mümkün kılar,
- Nörovasküler durum, cilt fleplerinin vaskülarizasyonu, kas dokularının gerginliği gözlenerek, yara iyileşmesi doğrudan izlenebilir,
- TME'nin hemen hemen her hareketine izin verir,
- Hastanın erken mobilizasyonuna olanak tanır,
- Enfekte veya geciken kırık iyileşmesinde rijit fiksasyon sağlanabilir.

Ağız Dışı Distraktörlerin Dezavantajları

- Vida yolunun enfeksiyonu sıktır.
- Vidaların yerleştirildiği kemikte fraktür oluşabilir.
- Deneyim gerektirir.
- Yeterince koopere olmayan hastalarda, iyi yerleştirilmiş bir distraktör zarar görebilir.
- Pahalı bir sistemdir.
- Kemiğin proksimal veya distal sınırlarını içeren kırıklarda komşu eklem eksternal distraktör ile immobilize edilirse, eklem sertliği gelişebilir.
- Hasta yönünden distraktör rahatsız edici olabilir. Hasta, estetik ve psikolojik nedenlerle distraktörü kabul etmeyebilir.

Ağız dışı distraktörler, cerrahlara pek çok kolaylık ve avantaj sağlamasına rağmen hastalar, estetik olmayan görünüm, olası cilt skarları ve sosyal nedenlerle bu cihazların uygulanmasını kolay kabul etmemektedirler. Bu nedenle zaman içerisinde ağız içi distraktörler geliştirilmiştir (129).

b. Ağız İçi (İntraoral) Distraktörler

Ağız içi distraktörler, ortodontik ekspansiyon apareylerinin modifikasyonu ve ağız dışı distraktörlerin boyutlarının küçültülmesi ile geliştirilmiş olan ve günümüzde sıklıkla tercih edilen distraksiyon cihazlarıdır.

Ağız içi distraktörler ilk olarak mandibular osteodistraksiyon yöntemlerinde kullanılmıştır. Sosyal ve psikolojik yönden kabul edilebilir boyutlara sahip olması ve cilt skarına neden olmaması en önemli avantajlarıdır. Ancak oral kavitenin boyutlarına bağlı olarak uygulama ve ilgili alana ulaşım zorluğu en büyük sorundur. Bu nedenle maksillofasiyal alanlara ağız içi uyumlamayı kolaylaştırmak üzere distraktörlerde bazı modifikasyonlar yapılmıştır (130).

2.8.5 Distraksiyon Osteogenezisinde Endikasyon Kriterleri

Hastanın tedavi planlamasında aşağıdaki kriterler göz önünde bulundurulmalıdır;

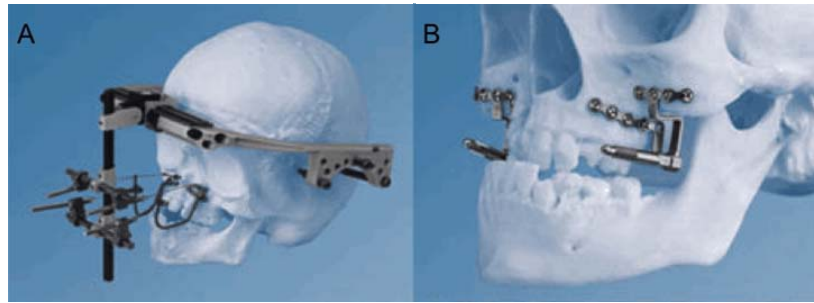
- Hastanın yaşı,
- Defektin ve/veya malformasyonun şiddeti,
- Hastanın kemik iyileşmesi potansiyeli,
- Fonksiyonel ve estetik hedefler,
- Sekonder malformasyon,
- Hastanın psikolojik durumu,

- Preoperatif değerlendirmeler (fotoğraflar, panoramik ve sefalometrik radyografi incelemesi, 3 boyutlu görüntüleme yöntemleri ile değerlendirme, model cerrahisi).

2.8.6 Kraniofasiyal Yapılara Uygulanan Distraksiyon Osteogenezisi

a. Çene-Yüz Bölgesinde Distraksiyon Osteogenezisi:

DO ile ilgili yapılan klinik ve deneysel çalışmaların büyük bir bölümü alt ve üst çeneye uygulanmıştır. Kraniofasiyal yapıları ilgilendiren, Treacher-Collins, Apert, Pfeiffer, Crouson, Nager, Hemifasiyal Mikrosomi, Cleidocranial Dysostosis gibi anomalilerde, LeForte I, II, III ve monoblok osteotomilerde de DO uygulanabilir. İlgili bölgeler çoğunlukla zigoma, orbita, frontal, temporal ve pariyetal kemiklerdir (130). Bu bölgelerde amaca yönelik, ağız dışı veya ağız içi distraktör sistemleri tercih edilir. Ancak, sıklıkla modüler internal distraksiyon sistemleri (MID) veya ritij eksternal distraktörler (RED) uygulanmaktadır (98,131,132) (Şekil 2.9).



Şekil 2.9 (A) Üst çeneye uygulanmış RED, (B) Üste çene ilerletmesinde uygulanmış internal distraktör sistemi (<http://us.synthes.com/Products/CMF/Distraktion+Osteogenesis/>)

b. Üst Çene ve Orta Yüz Bölgesinde Distraksiyon Osteogenezisi:

Üst çeneye DO uygulamaları alt çene uygulamalarından sonra başlamıştır. Üst çene distraksiyonunda da ağız içi ve ağız dışı distraktörler kullanılabilir fakat uygulanan aygıtların çoğu tek yönlüdür.

Erişkin hastalarda, ortodontik apareylerle maksiller ekspansiyon sutüralarının kapanması nedeniyle mümkün değildir. Bu nedenle, üst çenede bilateral bukkal kortikotomi ile transpalatal distraktör yerleştirilerek, cerrahi destekli hızlı palatal ekspansiyon sağlanmaktadır.

c. Alt Çenede Distraksiyon Osteogenezisi

Alt çeneye ait, gelişimsel veya sonradan kazanılan defektlerin onarımında DO çok popüler bir tedavi yöntemidir. Alt çenenin korpus, ramus ve midsimfiz bölgelerine uygulanan DO, ağız içi ve ağız dışı olmak üzere iki tip distraksiyon düzeneği ile gerçekleştirilmektedir (129,133) (Şekil 2.10).



Şekil 2.10 Alt çeneye model üzerinde uygulanan ağız içi distraktör.
(<http://emedicine.medscape.com/article/844837-treatment>)

d. Alveolar Distraksiyon Osteogenezisi

Alt ve üst çeneye ait alveolar segmentlerde damak yarığı, konjenital diş eksikliği gibi gelişimsel anomaliler, travma veya periodontal hastalıktan köken alan diş ve/veya kemik doku kayıpları nedeni ile deformiteler ve defektler oluşabilir (130). Bu defektler, otojen kemik greftleri ve alloplastik materyaller, bağ dokusu greftleri ya da yönlendirilmiş doku rejenerasyonu gibi çeşitli cerrahi yöntemlerle

tedavi edilir. Ancak bu tedavi yöntemlerinin her biri için belirli sınırlamalar vardır. Bu yöntemlerle tedavi edilemeyen bazı durumlarda, alveolar DO yöntemine başvurulur (134).



Şekil 2.11 Alt çene ön bölgeye uygulanmış olan alveolar distraktör.

(<http://us.synthes.com/Products/CMF/Distraction+Osteogenesis/Alveolar+Ridge+Distractor.htm>)

Alveolar distraktörler, ağız içi distraktörlerin boyutlarının daha küçültülmüş şeklidir. Kemik segmentlerine yerleştirilen 2 plak ve bu plakları birbirine bağlayan açılabilir silindirden oluşur (Şekil 2.11). Silindir çevrilip, açıldıkça kemik segmenti koronale doğru hareket ettirilerek yeni kemik oluşumu ile defektin onarımı sağlanır.

e. Periodontal Ligamentte Distraksiyon Osteogenezisi

Ortodontik bir kuvvetle karşılaşan bir dişte; dişin hareket yönündeki periodontal ligamenti sıkışırken, diğer taraftakiler gerilmektedir. Bu işlem sırasında *Wolf Kanununa* göre gerilmiş periodontal lifler boyunca osteoblastlar yığılarak, diş hareketinin yönüne paralel ve horizontal konumda uzun kemik trabeküllerine dönüşür. Sıkışma olan periodontal liflerin tarafında ise kemik yıkımı gerçekleşir. Böylece diş alveol kemiği içinde hareket eder. Bu oluşum, ortodontik olarak indüklenen periodontal ligament osteogenezisi olarak tanımlanır (130).

2.8.7 Distraksiyon Osteogenezisin Kontrendike Olduğu Durumlar

- 6 yaşında küçük çocuklarda distraktör (özellikle ağız içi) kullanımı,
- İleri osteoporozis,
- Kontrol edilemeyen diyabet,
- Metal alerjisi,
- Baş-boyun bölgesinde radyoterapi,
- Belirli nöropsikolojik hastalıklar (134).

2.8.8 Distraksiyon Osteogeneziste Olası Komplikasyonlar

DO günümüzde kemik deformitelerinin onarımında sıklıkla kullanılan bir tedavi olmasına rağmen komplikasyon görülme olasılığı yüksek olan cerrahi bir yöntemdir (135,136). Olası komplikasyonlar zamana bağlı olarak sınıflandırılmıştır;

İntraoperatif komplikasyonlar: Kanama, sinir dokusunun hasar görmesi, hatalı osteotomi sonucu kemikte *undercut* bırakılması, distraktörün veya plakların kırılması, osteotomi sırasında kemik segmentlerinde istenilmeyen kırıkların oluşması, osteotomi sonrası distraktör için önceden hazırlanan vida deliklerinin bulunmaması ve distraktörün hatalı yerleştirilmesi olası intraoperatif komplikasyonlardır (136-138).

Distraksiyon dönemi komplikasyonları: Operasyon sonrası daha geç dönemde oluşan bu komplikasyonlar distraksiyon hızı ve frekansının hatalı planlanması ve hasta kooperasyonunun yitilmesi sonucu oluşur. Yumuşak dokuda perforasyona bağlı kemik ve distraktörün ekspoz olması, sinir dokusu hasarı sonucu parestezi ve hiperestezi, kaslarda trismus, çift yönlü distraktörlerde hatalı vektör seçimi, distraktör komponentlerinin kırılması, distraktörün çalışmaması, fiksasyon vidası/vidalarının gevşemesi, bölgede (özellikle aktivasyon pini çevresinde) enfeksiyon oluşması bu döneme ait komplikasyonlardır (139).

Konsolidasyon dönemi komplikasyonları: Hatalı planlama sonucu distraktörün erken çıkarılması yeni kemik oluşumunu olumsuz etkiler. Buna bağlı olarak fibröz iyileşme ve/veya segmentte relaps görülebilir. Hatalı distraksiyon vektörü nedeni ile malokluzyon oluşabilir. Özellikle alveolar distraksiyonda operasyon sırasında distrakte edilecek segmentin küçük olması nedeniyle konsolidasyon döneminde ciddi rezorpsiyonlar görülebilir hatta segment tamamen kaybedilebilir (136,139-141).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışması, Hacettepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı doktora programı çerçevesinde, Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulları ve Komisyonları Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından verilen 23.11.2009 tarih, 2009/10 toplantı sayılı ve 2009/49-1 numaralı izin kararı ile Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi Cerrahi Araştırmalar deney laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızda düşük enerjili GaAlAs diyot lazerin tavşanlara uygulanan mandibular distraksiyon osteogenezisin iyileşmesi ve yeni kemik oluşumu üzerine etkileri radyolojik ve histolojik parametrelerle araştırılmıştır.

3.1 Araştırmada Kullanılan Araçlar

3.1.1 Deney Hayvanı

Araştırmada ağırlıkları 3-4 kg arasında değişen, 6 aylık 16 adet erkek beyaz Yeni Zelanda tavşanı kullanılmıştır.

3.1.2 Lazer Cihazı

Araştırmada biyostimülasyon için GaAlAs diyot lazer (Fotona XD-2 Ljubljana, SLOVENYA) kullanılmıştır (Şekil 3.1). Tüm uygulamalar 6 mm spot çapı bulunan non-kontak R24-B no'lu lazer başlığı ile yapıldı. Cihazın teknik özellikleri;

Dalga Boyu	: 808 nm
Güç	: 0.25-7 W, 4. Sınıf lazer
Emisyon modu	: Cw, 1:2, 1:4
Frekans	: 20 Hz – 10 kHz
Zamanlama	: 5-240 s, off
Kullanım Konumları	: Yumuşak doku cerrahisi, endodonti, periodontal cerrahi, diş beyazlatması ve biyostimülasyon

Çıkış : R21-B (200 μm , 320 μm), R24-B (600 μm)

Elektrik : 230 VAC, 50/60 H



Şekil 3.1 Araştırmada kullanılan, üzerinde R24-B uygulama başlığı bulunan GaAlAs diyot lazer cihazı ve dalga boyuna uygun koruyucu gözlük.

3.2 Araştırmada Kullanılan Gereçler

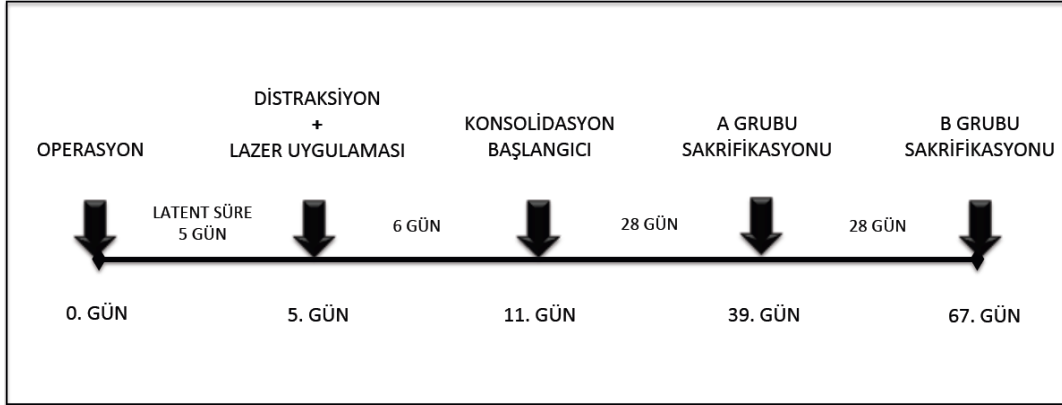
- Ketamin HCL (Alfamine® i.m. Alfasan İnt. B.V. Woerden-Hollanda)
- Ksilazin HCL (Alfazyne® i.m. Alfasan İnt. B.V. Woerden-Hollanda)
- Lokal anestetik ajan (Maxicaine® VEM İlaç, Ankara-Türkiye)
- Steril ameliyat örtüleri
- Oral cerrahi mikromotoru, cerrahi piyasemen, fizyodispenser
- Minör cerrahi set

- Çelik separe ve osteotom
- Özel üretim titanyum distraktör ve aktivasyon anahtarı (Elektron Medikal, Ankara-Türkiye)
- Titanyum mikro vida (1.5 X 7 mm, Trimed®, Elektron Medikal, Ankara-Türkiye)
- 20 cc'lik enjektör
- 5 cc'lik dental enjektör
- %0.9 serum fizyolojik
- 4.0 vikril dikiş ipliği
- Formaldehit (%10'luk formol)
- Sülfametazin (Sulmet®, Boehringer Ingelheim Vetmedica, Fort Dodge IA-ABD)
- Seftriakson disodyum (Cefaday®, IM Flakon, Biofarma, İstanbul-Türkiye)
- Asetaminofen (Volpan®, Pediatrik şurup, Hüsnü Arsan İlaçları, İstanbul-Türkiye)

3.3 Deney Hayvan Grupları

Çalışmamızda deney hayvanları 2 ana gruba ve her ana grupta kendi içinde 2 alt gruba ayrılmış ve araştırmamız toplam 4 grup üzerinde gerçekleştirilmiştir. Her bir grubun 4 tavşan içermesi ile çalışmamız toplam 16 tavşan üzerinde yapılmıştır. Her bir tavşanın ayrı kafeslenmesi sağlanarak, ad-libitum beslenmiştir.

Araştırmamızda grupları oluşturan tüm deney hayvanları rastgele seçildi ve standart cerrahi ve distraksiyon protokol uygulandı (Şekil 3.2).



Şekil 3.2 Araştırmanın günlere göre planlaması ve seyri.

Çalışma Grupları

Grup A

Konsolidasyon periyodu **kısa dönem (28 gün)** olan grup.

A-L: Bu gruptaki tavşanlarda, 5 günlük latent sürenin bitiminde 6. günden başlamak üzere distraktör izleyen 6 gün boyunca aktive edildi. Her aktivasyon sonrası ilgili operasyon alanına çevresel olarak 6 ayrı noktadan düşük yoğunluklu lazer ile biyostimülasyon gerçekleştirildi.

A-K: Kısa dönem konsolidasyon periyodunun kontrol grubunu oluşturan bu alt gruptaki tavşanlara ise yalnız standart cerrahi ve distraksiyon protokolü uygulandı.

Grup B

Konsolidasyon periyodu **uzun dönem (56 gün)** olan grup.

B-L: Bu gruptaki tavşanlarda, 5 günlük latent sürenin bitiminde 6. günden başlamak üzere distraktör izleyen 6 gün boyunca aktive edildi. Her aktivasyon sonrası ilgili operasyon alanına çevresel olarak 6 ayrı noktadan düşük yoğunluklu lazer ile biyostimülasyon gerçekleştirildi.

B-K: Uzun dönem konsolidasyon periyodunun kontrol grubunu oluşturan bu alt gruptaki tavşanlara ise yalnız standart cerrahi ve distraksiyon protokolü uygulandı.

3.4 Standart Protokol

Tavşanlar, Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'na ulaştıktan sonra izleyen 15 gün boyunca karantina odasına alındılar. İçme sularına sülfametazin (Sulmet®, Boehringer Ingelheim Vetmedica, Fort Dodge-IA, ABD) katılarak, olası parazitlerin önlenmesi, kafes yaşantısına uyumları ve laboratuvar yemlerine alışarak beslenme sıklıklarının normale dönmesi sağlandı.

Bu sürenin bitiminde Hacettepe Üniversitesi Cerrahi Araştırmalar Birimi ameliyathanesinde operasyonlar gerçekleştirildi. Operasyon öncesi tavşanlara, önce 5 mg/kg Ksilazin HCL, 5 dk sonra ise 35 mg/kg Ketamin HCL enjeksiyonu uygulanarak anestezi sağlandı. Deney hayvanlarının vücut ısısının kontrolünde hayvanın altına yerleştirilen sıcak su yastığından yararlanıldı. Çene altı bölgelerinin tıraş edilmesini ve operasyon masasına sabitlenmelerini izleyerek cerrahi alanın povidone iodine ile antisepsisi sağlandı (Şekil 3.3).



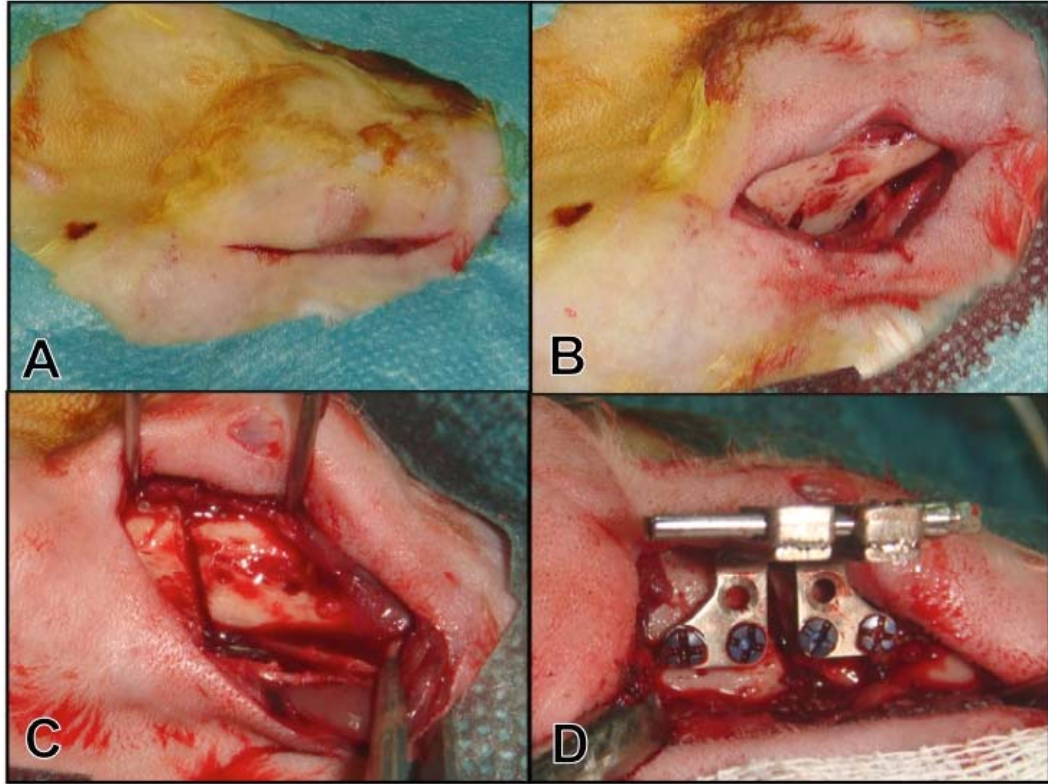
Şekil 3.3 Operasyon bölgesinin povidon iyodür ile temizlenmesi.



Şekil 3.4 Operasyon alanının asepsi ve antisepsi koşullarına uygun olarak örtülmesi.

Asepsi ve antisepsi kurallarına uygun olarak operasyon alanının hazırlanıp üzerinin örtülmesinden sonra, operasyon bölgesine 1 cc subkütan infiltratif anestezi (Maxicaine® VEM İlaç, Ankara-Türkiye) uygulandı (Şekil 3.4). Mandibular baziste fasiyal arterin seyri göz önüne alınarak yaklaşık 2,5 cm cilt insizyonu sonrası künt diseksiyon ile mandibulaya ulaşıldı. Flepler posteriora doğru rahatlatılarak, net cerrahi görüş alanı sağlandı ve mental sinir ortaya çıkarılarak korunması sağlandı (Şekil 3.5-A,B). Molar dişlerin önünden, mental foremenin arkasından çelik separe kullanılarak, serum fizyolojik banyosu altında vertikal kesi yapıldı. Osteotom kullanılarak segmentler tamamen ayrıldı (Şekil 3.5-C). Bu araştırma için tavşan mandibulası için özel üretilen distraktör (Elektron Medikal, Ankara-Türkiye) her bir segmente 2 veya 3 adet 1.5 mm çapında 7 mm uzunluğunda titanyum mikro vidalar aracılığı ile tespit edildi (Şekil 3.5-D). Distraktörün fiksasyon sonrası açılabilirliği

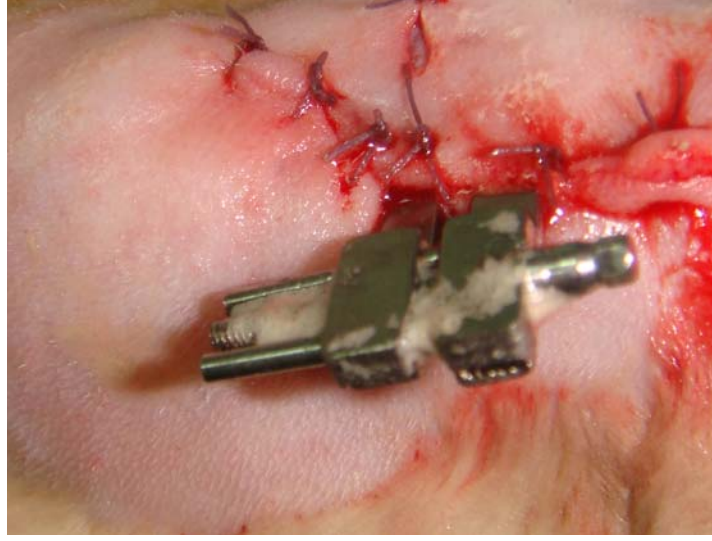
kontrol edildi ve operasyon bölgesi 4,0 vikril kullanılarak primer kapatıldı (Şekil 3.6). Tüm deney hayvanları anestezinin etkisinden çıkıp tam olarak ayılıncaya kadar gözetim altında tutuldu.



Şekil 3.5 (A) Submandibuler insizyonun fasiyal arterin önünde kalacak şekilde uygulanması, (B) Subperiosteal flebin mental sinir korunarak kaldırılması, (C) Osteotominin mental sinir korunarak gerçekleştirilmesi, (D) Distraktörün segmentlere titanyum vidalar aracılığıyla sabitlenmesi.

Operasyon sonrası 4 gün boyunca antibakteriyel ilaç rejimi olarak günlük 50 mg/kg IM seftriakson disodyum 2x1 ve analjezik olarak 60 mg/kg PO asetaminofen uygulandı.

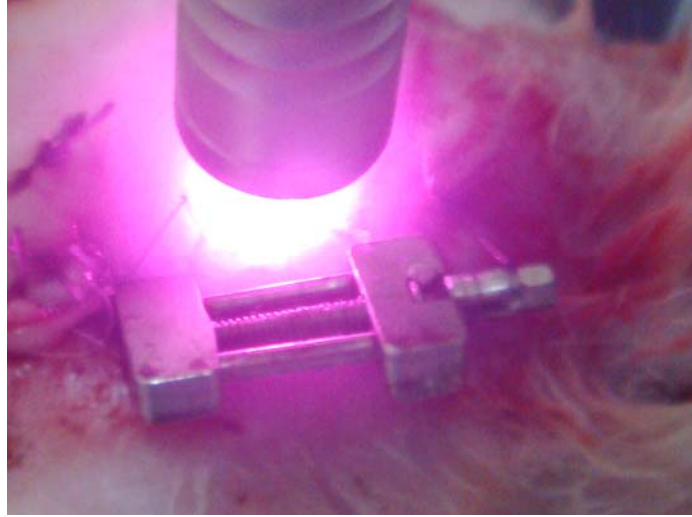
Post-operatif 5. günden sonra izleyen 6 gün boyunca distraktörler cihaza özel anahtar ile günde 1 kez (aynı saatte olmasına özen gösterilerek) 3 tur çevrilerek 1 mm aktive edildi. Aktivasyonlar sonrası, lazer grupları Grup A-L ve Grup B-L'ye lazer uygulandı (Şekil 3.7).



Şekil 3.6 Operasyon bölgesinin 4.0 vikril suture ile primer kapatılması.

3.5 DYLT Protokolü

Lazer uygulanan **A-L** ve **B-L** gruplarına distraktörün aktivasyonundan sonra, distraksiyon alanı üzerinde çevresel olarak 6 ayrı noktadan lazer cihazının ucu (R-24B, Fotona XD-2, Ljubljana-Slovenya) cilde temas ettirilerek stimülasyon (her noktaya 30 sn) gerçekleştirildi. Böylece her bir uygulamada GaAlAs lazer (0.25 W çıkış gücü, 808 nm dalga boyu) ile günlük 30 J/cm^2 günlük doz ile örnekler stimüle edildi (6 günlük toplam doz 180 J/cm^2). Distraksiyon alanının tüm çevresine DYLT'nin eşit aralıklarla ve eşit sürede uygulanmasına özen gösterildi. Bu işlem distraktörün aktive edildiği 6 gün boyunca aynı saatte ve aynı koşullar altında tekrarlandı.



Şekil 3.7 DYL'T'nin distraksiyon bölgesinde cilde temas ettirilerek uygulanması.

3.6 Örneklerin Çıkarılması

Örneklerin çıkarılması işlemi, distraksiyon periyodunun sonlandırıldığı kısa dönem 28. günde ve uzun dönem 56. günde Hacettepe Üniversitesi Cerrahi Araştırmalar Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Tavşanlar yüksek doz ksilazin ve ketamin enjeksiyonu ile sakrifiye edildi. Submandibular insizyon ve künt diseksiyon ile yüksek ramusa ulaşıldı ve mandibulalar atravmatik olarak çıkartıldı. Örnekler, anında %10'luk formaldehit içerisine konuldu.

3.7 Mikrotomografi İle Volümetrik Ölçüm

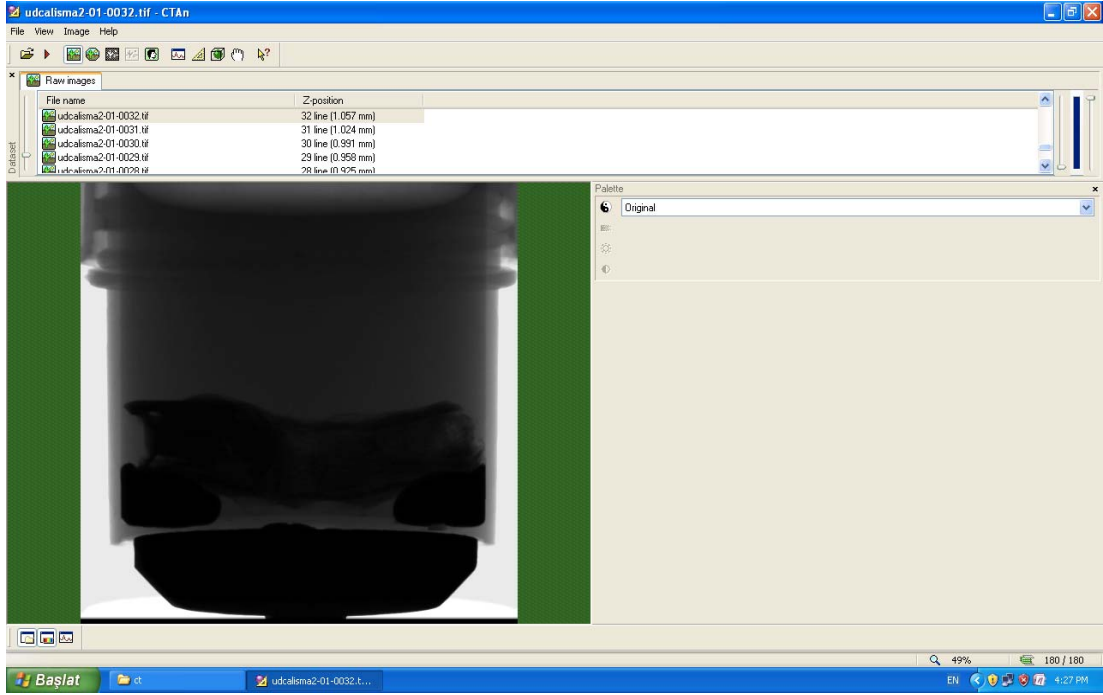
Örnekler üzerinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'nda mikrotomografi cihazı ile (SkyScan 1174; SkyScan Mikro-BT, Kontich-Belçika) radyolojik volüm hesaplaması gerçekleştirildi (Şekil 3.8).



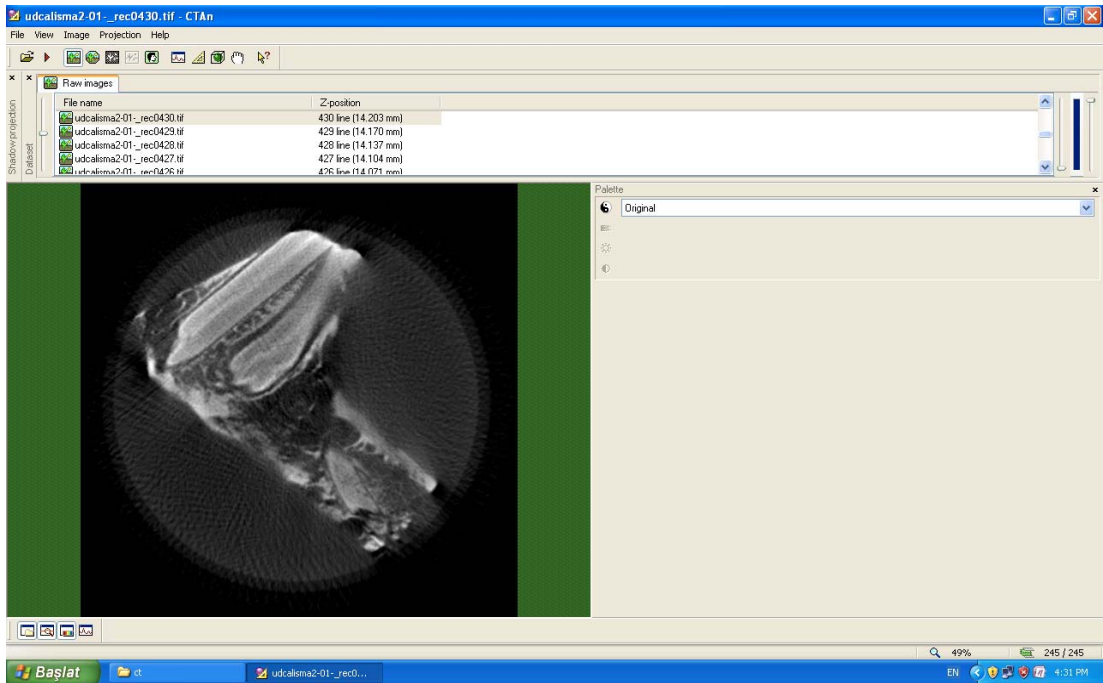
Şekil 3.8 Araştırmada kullanılan SkyScan 1174 mikro tomografi cihazı ve CT-Vol analiz programı.

Mikrotomografi cihazının temel özelliği mikroskobik x-ışını sisteminden oluşmasıdır. Bu sistemde x-ışını mikrofokus tüpü, alüminyum filtre, örnek yerleştirme bölmesi, iki boyutlu x-ışını kamerası ve yüksek kapasiteli bir bilgisayar yer alır. Çalışmamızda alınan kemik örnekleri çelik separe ile tomografi cihazının boyutlarına uygun olacak ve distraksiyon hattına zarar vermeyecek şekilde serum banyosu altında küçültüldü. Plastik bir kaptaki formol içinde örnek x-ışını kaynağı ile kamera arasına yerleştirildi. Örneklerin 50 kV voltaj ve 800 uA akım ayarlarında çekimi gerçekleştirildi. Vertikal ekseninde 0,9 derecelik 200 rotasyonla toplam 180 derecelik bir dönüş 52 dk'da tamamlandı. Bu sırada geçmekte olan x-ışınları fosforlu bir ekrana yönlendirilerek kamera tarafından görülebilir ışığa dönüştürüldü. Daha sonra dijitalize edilen görüntü üç boyutlu rekonstrüksiyon için bilgisayara gönderildi. Böylece elde edilen izdüşümü görüntülerine üçüncü boyut kazandırıldı. Alınan görüntüler “raw data” olarak “tif” formatında kaydedildi (Şekil 3.9).

CT-Vol (SkyScan, Kontich-Belçika) programı kullanılarak örneklerin raw datalarının 3 boyutlu görüntüsü ve ardından horizontal kesitleri oluşturuldu. Çekim sırasında cihazın çekim özelliklerinden ve formol içinde çekim yapılmasına bağlı oluşan artefaktlar bu program kullanılarak azaltıldı (Şekil 3.10).

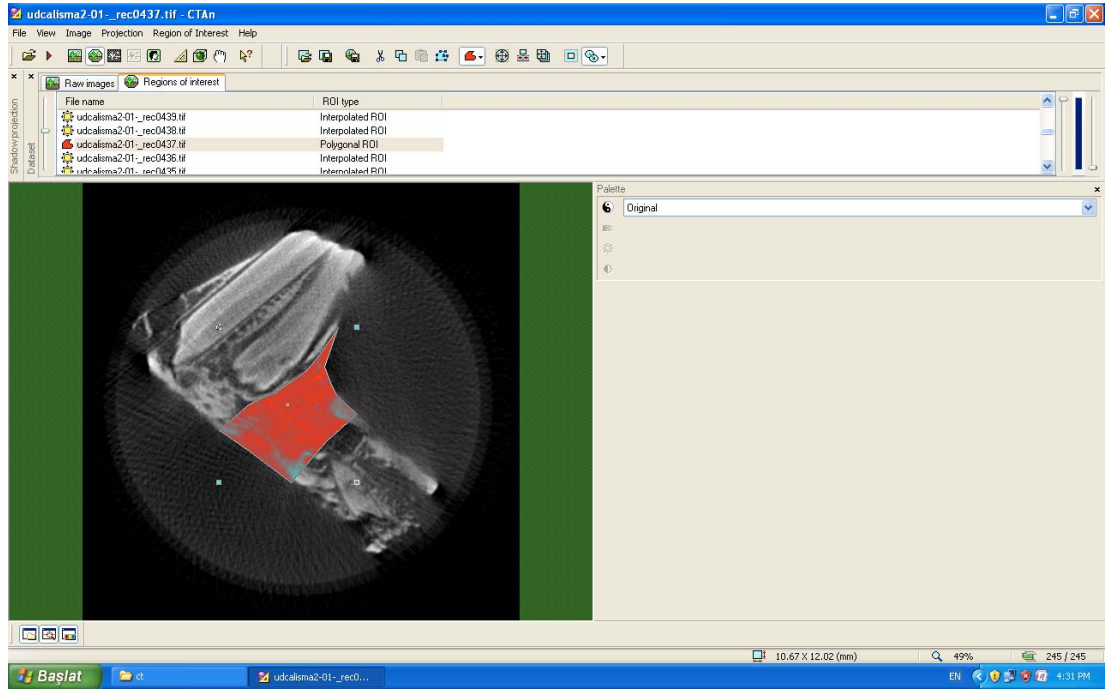


Şekil 3.9 Mikrotomografi çekimleri sonrasında elde edilen raw data görüntüsünün CT-Vol programında rekonstrüksiyonu yapılmadan önceki bilgisayar görünümü.

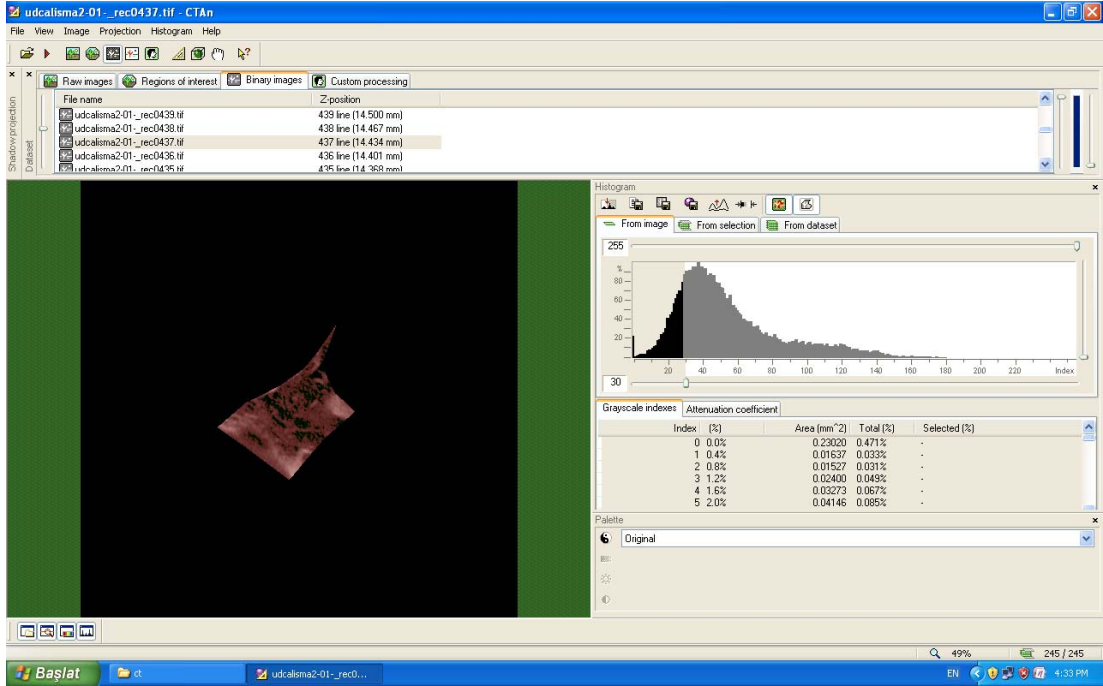


Şekil 3.10 Elde edilen raw data ların CT-Vol programı ile 3 boyutlu rekonstrüksiyonu yapıldıktan sonra, aynı programda sagittal düzlemdeki kesitin bilgisayardaki görünümü.

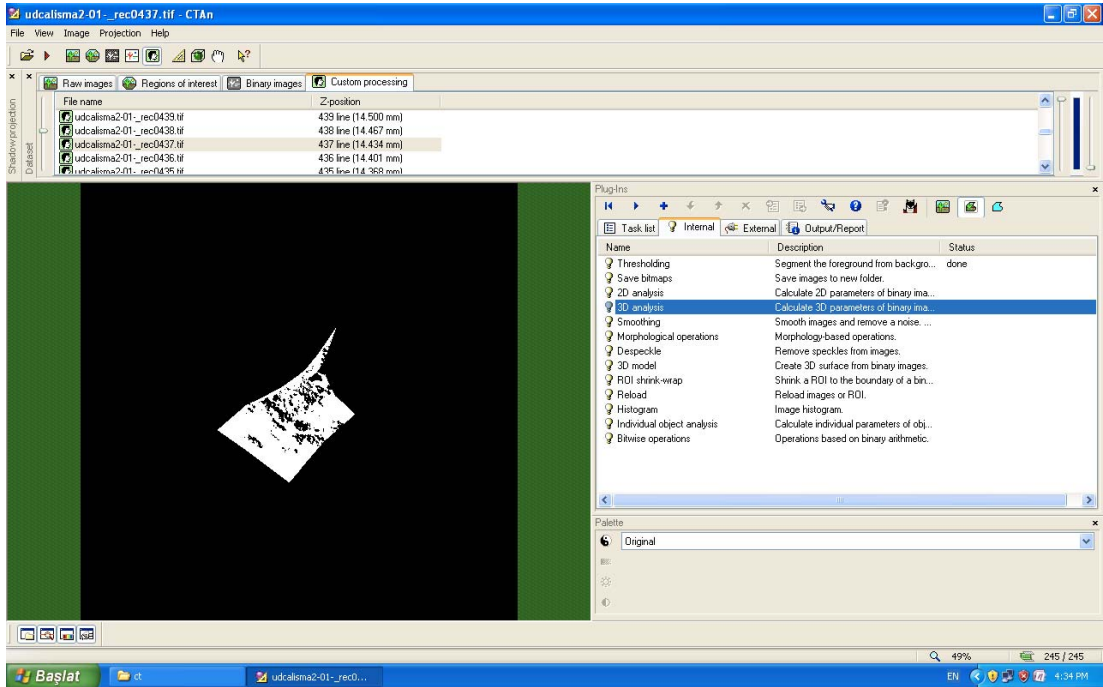
Yine aynı program kullanılarak, kesitlerde distraksiyon alanları çizilerek yalnız distraksiyon alanı (ROI-Region of Interest) belirlendi (Şekil 3.11). Distraksiyon hattına komşu kemikte herhangi bir alan seçilerek kontrol alanı oluşturuldu. Bu kontrol alanı ile distraksiyon alanındaki 30-255 HU arası radyoopak kemik değerlerinin (mm^3) ve ilgili alanların toplam hacimlerine (mm^3) oranları yüzde olarak aynı program ile hesaplandı ve bu değerler kaydedildi (Şekil 3.12 ve 3.13). Kontrol alanının ve distraksiyon alanının yüzdeleri arasındaki fark mikrotomografi incelemesinin sonuç skoru olarak kaydedildi ve istatistiksel analizi yapıldı.



Şekil 3.11 CT-Vol programında sagittal kesitlerde ROI olarak distraksiyon alanının (kırmızı alan) belirlenmesini gösteren bilgisayar görüntüsü.



Şekil 3.12 CT-Vol programında ROI alanını içindeki 30-255 HU dansite değerleri arasındaki alanların saptanması için sağ bölgedeki histogramdan ayarlamayı gösteren bilgisayar görünümü.



Şekil 3.13 İlgili alanda istenilen HU değerleri belirlendikten sonra bölgenin *thresholding* işlemi sonrası 3 boyutlu ölçümü ve skorların kaydedilmesini gösteren bilgisayar görünümü.

3.8 Konvansiyonel Radyografi İncelemesi

Örneklerin radyografileri, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda çekilerek değerlendirilmesi yapıldı. Örneklerin tamamı tek bir akciğer radyografına sığdırılarak ortalarında 1mm kalınlıkta 10 basamaklı alüminyum *stepwedge* olacak şekilde eşit aralıklarla yerleştirildi. 48 kW ve 2 mA/sn ayarında dijital radyografi cihazı (Axiom Aristos MX-VX, Siemens, Erlangen-Almanya) ile radyograf çekimi yapıldı. Elde edilen görüntü "jpeg" olarak dijital ortama aktarıldı. Java destekli ve Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından geliştirilen, analiz ve değerlendirme programı olan **ImageJ** kullanılarak distraksiyon alanlarının ve alüminyum *stepwedgenin* her bir basamağının ortalama grilik dansiteleri ölçülerek kaydedildi. Distraksiyon alanların ortalama gri renk dansitelerinin, alüminyum *stepwedgedeki* aynı veya yakın dansite ortalamasında olan basamağı ile eşleştirildi. Bu basamağın kalınlığı skor olarak kaydedildi.

3.9 Histomorfometrik İnceleme

Mandibular kemik örnekleri %10'luk tamponlanmış nötral formalin çözeltilisinde tespit edilip radyolojik görüntülerinin alınmasından sonra dokular De Castro çözeltilisinde (kloral hidrat, nitrik asit, distile su) kontrollü olarak dekalsifiye edildi ve sabit vakumlu otomatik bir doku takip cihazı ile izlenerek parafine gömüldü. 3-5 µm kalınlığındaki kesitler hematoksilin eozin (HE) ve Mallory trikrom (MT) ile boyandı. MT ile kompakt kemiğin kırmızı, osteoid ve kollojen fibrillerinin mavi, hücre sitoplazmalarının eflatun boyandığı yüksek kontrastlı görüntüler elde edildi. Distraksiyon alanı, bilgisayar ve dijital kamera (Leica DFC 480, Westlar-Almanya) bağlantılı Leica DMR (Westlar-Almanya) marka ışık mikroskobunda görüntülenip genel değerlendirilmesi yapıldıktan sonra defekt alanı en küçük büyütmede mikrograflarda saklanıp Qwin plus marka (Leica, Westlar-Almanya) görüntü analiz programı ile kantitatif olarak değerlendirildi. Aşağıdaki ölçümler yapıldı:

1. Distraksiyon alanındaki **yeni trabeküler kemik miktarı** total distraksiyon alanına oranlanarak elde edilen piksel ölçümleri mikrometre kareye dönüştürüldü.

2. **Osteoblastlarla dōseli osteoid/yeni kemik uzunluğu** distraksiyon alanında 200'lük üç büyütme alanında görüntü analiz programında hesaplanarak bu alanlardaki toplam osteoid-yeni kemik uzunluğuna oranlandı; elde edilen oran yüzde olarak kaydedildi.

3. Distraksiyon alanındaki **yeni damarlar** 200'lük büyütmede rastlantısal olarak seçilmiş 4 alanda dijital olarak sayıldı ve her bir örnek için elde edilen ortalama sayı kaydedildi.

3.10 İstatistiksel Analiz

Bağımsız değişkenler gruplar, bağımlı değişkenler histolojik ve radyolojik ölçümlerdir. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı ve varyansların homojenliği Shapiro-Wilk testiyle değerlendirildi. Tüm veriler parametrik olmayan testlerle (ikili karşılaştırma için Mann-Whitney U) değerlendirildi. Tüm veriler ortalama, varyans, standart sapma, minimum, maksimum ve range (maksimum ve minimum değerleri arasındaki fark) değerleriyle temsil edildi. Fark, p 0.05'ten küçük olduğunda anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Mikrotomografi İncelemesi

Mikrotomografi incelemesi sonucunda, tüm gruplarda kemikleşme olduğu görüldü. Lazer uygulanan gruplarda (Grup A-L, Grup B-L) genel olarak distraksiyon hatlarının net izlenemediği saptandı. Grup A-L'deki distraksiyon alanlarının kemiğin 30-255 HU arası dansite yüzdesinin, konak kemiğinin aynı dansite oranına en çok yaklaştığı hatta bir örnekte daha fazla olduğu izlendi (örnek A-L 2) (Tablo 4.1 ve Şekil 4.1).

Tablo 4.1 Mikrotomografi incelemeleri sonucunda elde edilen kontrol ve distraksiyon alanlarının 35-255 HU opasite değerleri yüzde oranları arasındaki fark . KA: Kontrol alanı DA: Distraksiyon alanı.

	KONTROL ALANI (%)	DİSTRAKSIYON ALANI (%)	KA - DA (%)
GRUP A-L 1	27.80717	24.79513	3.01204
GRUP A-L 2	20.15453	27.19556	-7.04103
GRUP A-L 3	24.22842	20.35210	3.87632
GRUP A-L 4	21.46984	11.05262	10.41722
GRUP A-K 1	39.13572	17.70302	21.4327
GRUP A-K 2	99.15776	93.8542	5.30356
GRUP A-K 3	44.09158	10.99907	33.09251
GRUP A-K 4	74.01393	14.85919	59.15474
GRUP B-L 1	96.9506	77.3453	19.6053
GRUP B-L 2	98.55936	86.42181	12.13755
GRUP B-L 3	24.84184	23.88254	0.9593
GRUP B-L 4	21.43724	6.55592	14.88132
GRUP B-K 1	87.73502	57.70665	30.02837
GRUP B-K 2	99.83095	89.61592	10.21503
GRUP B-K 3	85.61255	24.98484	60.62771
GRUP B-K 4	96.76225	86.64666	10.11559

Tablo 4.2 Elde edilen mikrotomografi sonuçlarının tanımlayıcı istatistik değerleri.

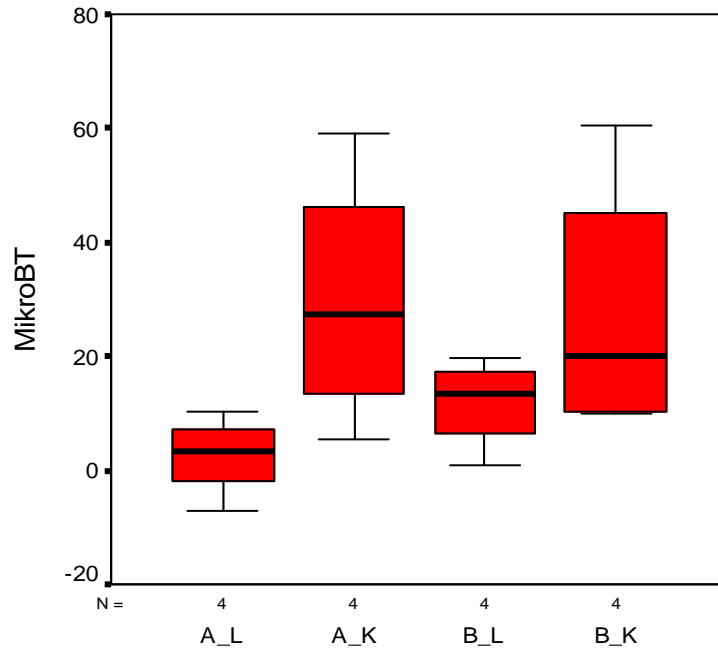
	Ortalama	Varyans	Standart Sapma	Minimum	Maximum	Range
Grup A-L	2.5661	51.951	7.20769	-7.04	10.42	17.46
Grup A-K	29.7459	514.206	22.67610	5.30	59.15	53.85
Grup B-L	11.8959	62.672	7.91655	0.96	19.61	18.65
Grup B-K	27.7467	568.194	23.83682	10.12	60.63	50.51

Kontrol ROI'leri ile distraksiyon ROI'leri arasındaki farkların birbirleri ile karşılaştırılması sonucunda aşağıdaki sonuçlar elde edildi (Şekil 4.1 ve Tablo 4.2 ve 4.3);

- Grup A-L ile Grup A-K'nın sonuçları arasında istatistiksel olarak fark bulundu ($p=0,043$) ve Grup A-L'deki örneklerde kontrol grubu olan Grup A-K'ya oranla daha fazla radyoopasite alanı olduğu ve bunun konak kemiğin radyoopasite değerine daha yakın olduğu gözlemlendi.
- Grup B-L ile Grup B-K arasında istatistiksel bir fark bulunmadı ($p=0,564$). Uzun dönem (56 gün) gruplarında DYLT'nin mikrotomografi incelemelerinde distraksiyon bölgesinde kemik rejenerasyonunda fark yaratmadığı gözlemlendi.
- Grup A-L ve Grup B-L arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,149$).
- Grup A-K ve Grup B-K arasında da istatistiksel fark bulunmadı ($p=1,000$).

Tablo 4.3 Elde edilen mikrotomografi skorlarının gruplar arası istatistiksel inceleme değerleri. Grup A-L ve Grup A-K arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,043$).

<i>Gruplar</i>	AL-AK	BL-BK	AL-BL	AK-BK
Mann-Whitney U	1,000	6,000	3,000	8,000
Wilcoxon W	11,000	16,000	13,000	18,000
Z	-2,021	-0,577	-1,143	0,000
p	0,043	0,564	0,149	1,000

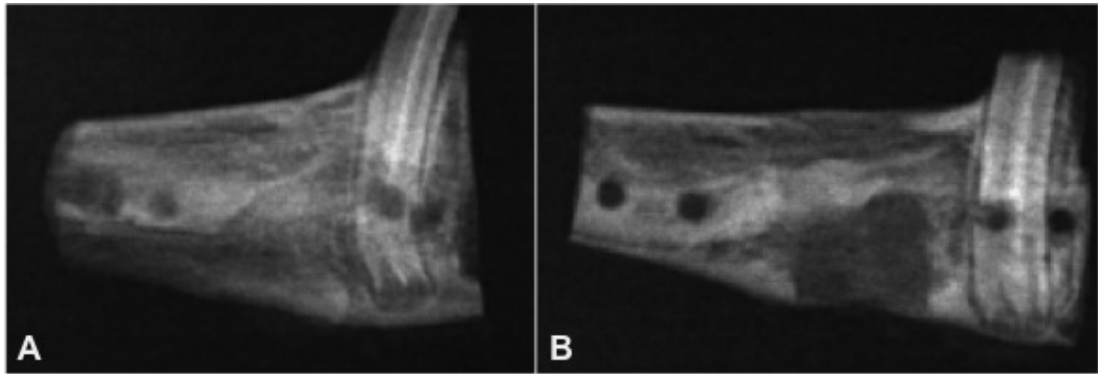


Şekil 4.1 Mikrotomografi skorlarının dağılımını gösteren grafik.

4.2 Konvansiyonel Radyografi İncelemesi

Konvansiyonel radyografi ile yapılan ölçüm sonuçları Tablo 4.3'de görülmektedir. Radyograf incelendiğinde Grup A-L'deki örneklerde konak kemiğe yakın, dikkati çekici radyoopasite izlendi (Şekil 4.2). Osteotomi hatları belirgin değildi. ImajeJ programı ile yapılan analiz sonuçlarının yapılan istatistiğinde (Şekil 4.3 ve Tablo 4.4, 4.5 ve 4.6);

- Grup A-L ile Grup A-K arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0.025$).
- Grup B-L'nin ölçüm değerlerinin ortalamaları genel olarak Grup B-K'nin sonuçları ile aynı, hatta bazıları daha yüksek olsa da skorlar arası anlamlılığa yansımada ($p=0.544$).
- Grup A-L ve Grup B-L skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.025$).
- Grup A-K ve Grup B-K arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.881$).



Şekil 4.2 (A) Grup A-L'den bir örneğin radyografik görüntüsünde distraksiyon alanının konak kemikten ayırt edilemediği ve aynı dansiteye sahip olduğu izlenmekte. (B) Grup A-K'dan bir örneğin radyografik görüntüsünde ise osteotomi ve distraksiyon hattının dansitesinin konak kemikten belirgin bir biçimde düşük olduğu izlenmekte.

Tablo 4.4 Örneklerdeki distraksiyon alanlarının radyolojik dansitelerinin alüminyum stepwedgedeki basmakların dansiteleri ile eşleştirilmesi sonucu elde edilen kalınlık (mm) değerleri.

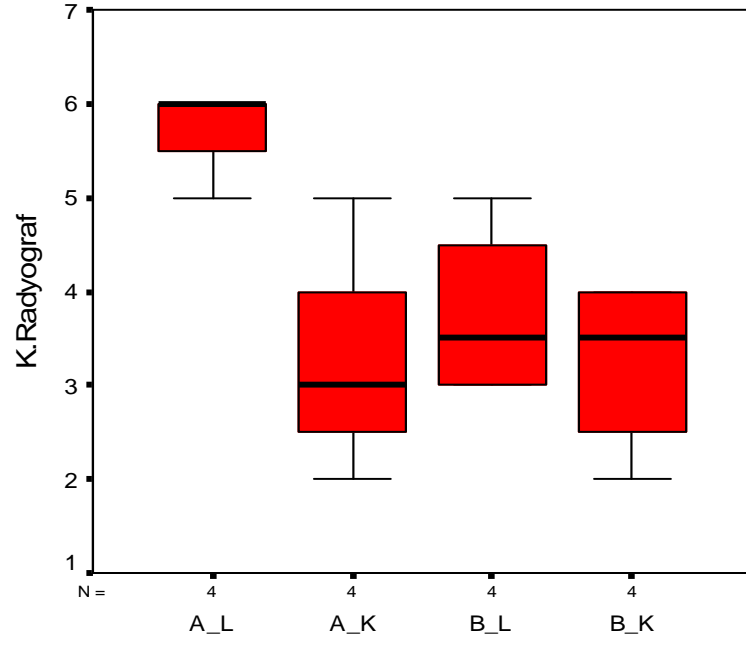
<i>Grup/Örnek</i>	A-L	A-K	B-L	B-K
1	6	2	3	2
2	6	5	3	3
3	5	3	5	4
4	6	3	4	4

Tablo 4.5 Elde edilen konvansiyonel radyograf sonuçlarının tanımlayıcı istatistik değerleri.

	Ortalama	Varyans	Standart Sapma	Minimum	Maximum	Range
Grup A-L	5.75	0.25	0.5	5	6	1
Grup A-K	3.25	1.583	1.25831	2	5	3
Grup B-L	3.75	0.917	0.95743	2	5	3
Grup B-K	3.25	0.917	0.95743	2	4	2

Tablo 4.6 Konvansiyonel radyograf ile elde edilen sonuçların gruplar arası istatistiksel inceleme değerleri.

<i>Gruplar</i>	AL-AK	BL-BK	AL-BL	AK-BK
Mann-Whitney U	0,500	6,000	0,500	7,500
Wilcoxon W	10,500	16,000	10,500	17,500
Z	-2,247	-0,607	-2,247	-0,150
p	0,025	0,544	0,025	0,881



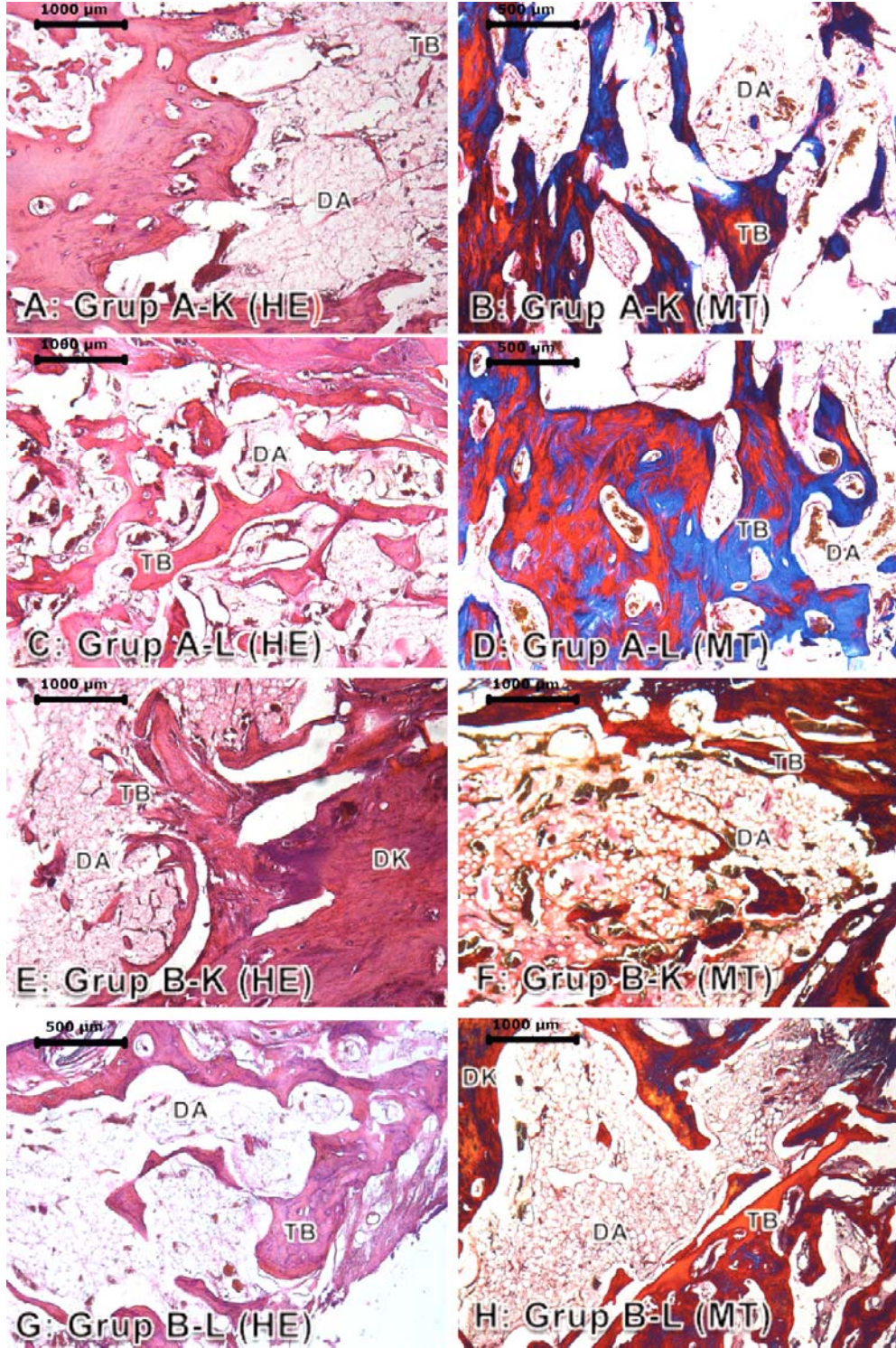
Şekil 4.3 Konvansiyonel radyograf sonuçlarının dağılımını gösteren grafik.

4.3 Histomorfometrik İnceleme

Tüm deney ve kontrol gruplarında intramembranöz kemikleşme evrelerini izleyen, sağlıklı bir distraksiyon osteogenezisi süreci gözlemlendi. Lazer uygulanan gruplarda, fibrovasküler bağ dokusu ve rejenere olan genç kemik trabeküllerini içeren distraksiyon alanının, kontrol gruplarına göre daha düzenli olduğu dikkati çekti. Işık mikroskopunda incelenen tüm gruplara ait doku örneklerinde distraksiyon alanı küçük damarlar ve kapillerlerden zengindi. Distraksiyon alanındaki yeni kemik yapımının tüm gruplarda distraksiyon kenarlarından başlayarak merkeze doğru ilerlediği izlendi.

Histomorfometrik analizde Grup A-L'de total distraksiyon alanındaki yeni kemik oranı, aynı dönem kontrol grubuna (Grup A-K) oranla daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.021$). Grup A-L'de osteoblastlarla döşeli aktif kemik uzunluğu ve distraksiyon alanındaki kan damarı sayısının da Grup A-K'ya oranla daha yüksek olmasına rağmen gruplardaki denek sayılarının düşüklüğü olasılığı ile fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,083$). Bu sonuçlara göre; Grup A-L'de distraksiyon alanındaki kemik yapımının belirgin olarak arttığı görüldü.

Grup B-L ile kontrol grubu olan Grup B-K karşılaştırıldığında ise; histolojik iyileşme parametreleri açısından herhangi bir anlamlı fark saptanmadığı izlenerek uzun dönemde DYLT'nin DO'yu hızlandırıcı anlamlı bir etkisinin olmadığı sonucuna varıldı (Şekil 4.4, 4.5, 4.6 ve 4.7; Tablo 4.7, 4.8, 4.9, 4.10, 4.11 ve 4.12).



Şekil 4.4 Tüm gruplarda (A-H) DO'nun intramembranöz ossifikasyon basamakları izlendi. Grupların tamamında distraksiyon alanında fibrovasküler, damardan zengin bağ dokusu ve gelişmekte olan kemik trabekülleri izlendi C, D, E ve F'de distraksiyon alanının daha iyi organize olduğu dikkati çekti. Grup A-L'de (C, D) kırmızı ve mavi renkleriyle olgunlaşmakta olan aktif kemik trabekülleri diğer gruplara göre daha belirgin ve kalındı. (DA: Distraksiyon alanı, DK: Distraksiyon kenarı, TB: Trabeküler kemik, HE: Hematoksilen Eozin, MT: Mallory Trikom)

Tablo 4.7 Elde edilen yeni trabeküler kemik miktarı tanımlayıcı istatistik değerleri.

	Ortalama	Varyans	Standart Sapma	Minimum	Maximum	Range
Grup A-L	0.23	0.002	0.04963	0.18	0.28	0.1
Grup A-K	0.1279	0.002	0.04075	0.08	0.17	0.09
Grup B-L	0.3459	0.006	0.07592	0.23	0.40	0.16
Grup B-K	0.2625	0.26	0.16082	0.14	0.49	0.35

Tablo 4.8 Yeni trabeküler kemik miktarlarının gruplar arası istatistiksel inceleme değerleri.

<i>Gruplar</i>	AL-AK	BL-BK	AL-BL	AK-BK
Mann-Whitney U	0,000	5,000	2,000	3,000
Wilcoxon W	10,000	15,000	12,000	13,000
Z	-2,309	-0,886	-1,732	-1,443
p	0,021	0,386	0,083	0,149

Tablo 4.9 Osteoblastlarla döşeli osteoid/yeni kemik uzunluklarının tanımlayıcı istatistik değerleri.

	Ortalama	Varyans	Standart Sapma	Minimum	Maximum	Range
Grup A-L	31.3750	27.463	5.24047	25.30	37.2	11.9
Grup A-K	19.9750	60.969	7.80828	13.6	31.10	17.50
Grup B-L	38.7750	266.883	16.33654	21.10	59.20	38.10
Grup B-K	33.9250	157.769	12.56062	21.10	51.20	30.10

Tablo 4.10 Osteoblastlarla döşeli osteoid/yeni kemik uzunluklarının gruplar arası istatistiksel inceleme değerleri.

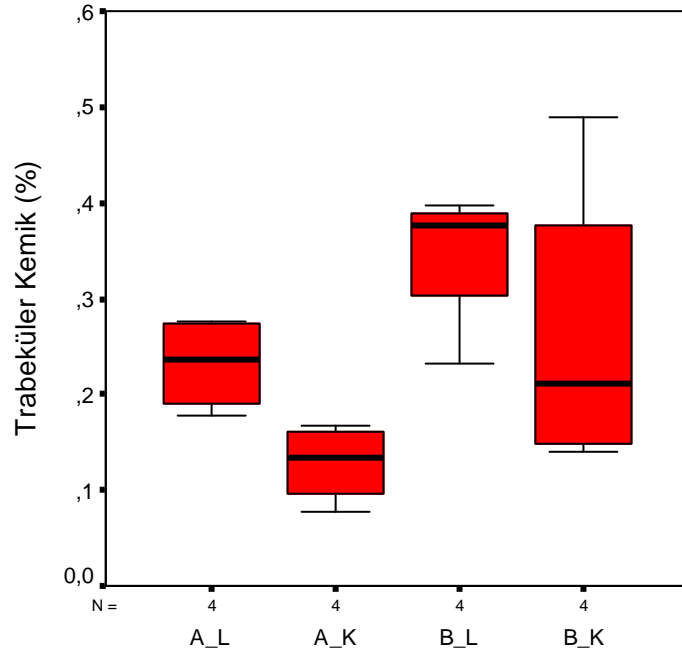
<i>Gruplar</i>	AL-AK	BL-BK	AL-BL	AK-BK
Mann-Whitney U	2,000	6,500	6,000	1,000
Wilcoxon W	12,000	16,500	16,000	11,000
Z	-1,732	-0,436	-0,577	-2,021
p	<i>0,083</i>	<i>0,663</i>	<i>0,564</i>	<i>0,043</i>

Tablo 4.11 Oluşan yeni kan damarlarının tanımlayıcı istatistik değerleri.

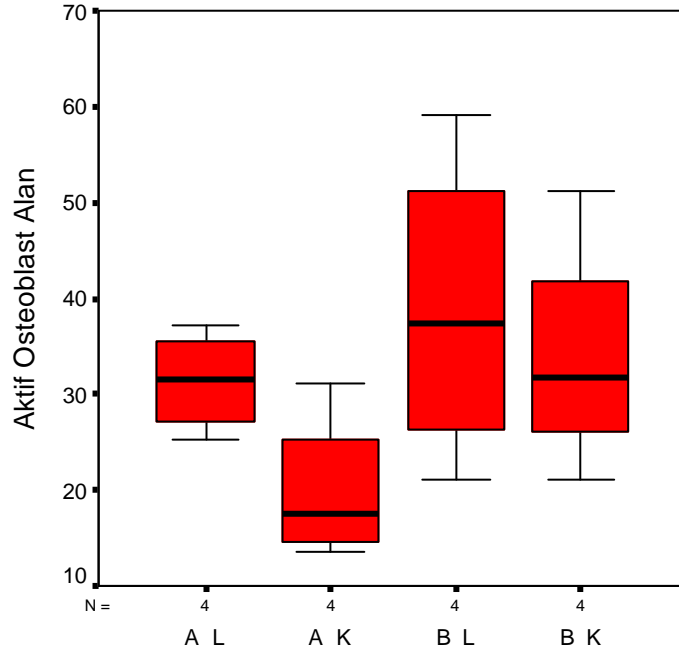
	Ortalama	Varyans	Standart Sapma	Minimum	Maximum	Range
Grup A-L	12.400	5.647	2.37627	10.20	15.70	5.50
Grup A-K	8.2750	8.716	2.95226	5.00	12.00	7.00
Grup B-L	8.25	4.083	2.02073	6.50	11.00	4.50
Grup B-K	8.75	10.750	3.27872	4.50	12.50	8.00

Tablo 4.12 Oluşan yeni kan damarlarının gruplar arası istatistiksel inceleme değerleri.

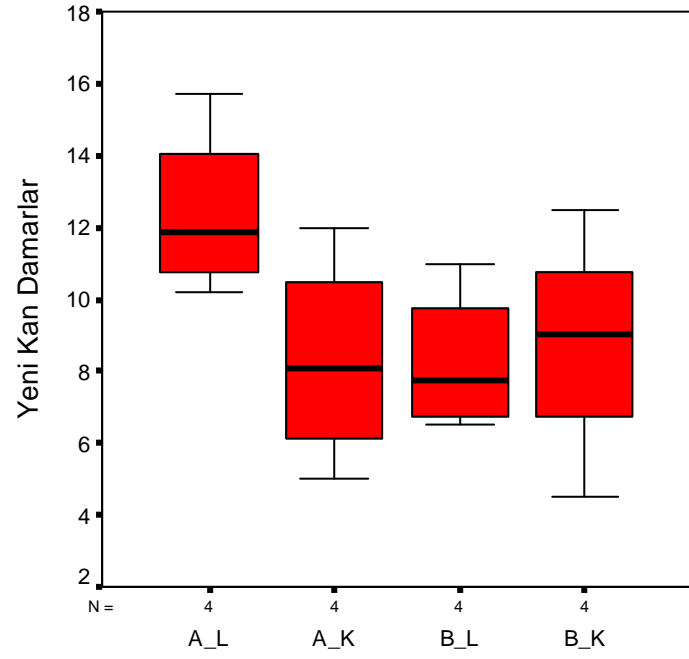
<i>Gruplar</i>	AL-AK	BL-BK	AL-BL	AK-BK
Mann-Whitney U	2,000	6,000	1,000	6,000
Wilcoxon W	12,000	16,000	11,000	16,000
Z	-1,732	-0,581	-2,021	-0,581
p	<i>0,083</i>	<i>0,561</i>	<i>0,043</i>	<i>0,561</i>



Şekil 4.5 Yeni trabeküler kemik miktarlarını gösteren grafik. Grup A-L'deki örneklerin değerlerinin Grup A-K'dan fazla olduğu; Grup B-L ve Grup B-K değerlerinin birbirlerine yakın olduğu izlenmekte.



Şekil 4.6 Osteoblastlarla dōseli osteoid/yeni kemik uzunluklarını gösteren grafik. Grup A-L ve Grup A-K arasında fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.083$).



Şekil 4.7 Yeni kan damarlarını gruplara göre gösteren grafik. Grup A-L ve A-K arasındaki fark belirgin olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.083$).

5. TARTIŞMA

Distraksiyon osteogenezisi (DO), “ayrılmış kemik segmentleri arasında oluşan onarım kallusuna dereceli traksiyon uygulanması ve bu traksiyonun kallus üzerinde kuvvet oluşturarak yeni kemik formasyonunu stimüle etmesi” kavramının, Rus ortopedist İizarov tarafından geliştirilerek değerli bir yöntem haline dönüştürülmesi ve zaman içerisinde yapılan deneysel ve klinik çalışmalar ile pekiştirilerek günümüzde etkin bir klinik uygulama yöntemi olmasıdır. DO, günümüzde ortopedik kemik yetersizliklerinin tedavisinin yanı sıra kraniyo-maksillofasiyal deformitelerin tedavisinde de orijinal ve yerine göre öncelikli tedavi seçeneğidir. İizarov’un tıbbi ve diş hekimliğine kazandırdığı modern DO, günümüzde oral ve maksillofasiyal cerrahi alanında, sert ve yumuşak doku defektlerinin onarımında güvenle kullanılmakta olan bir yöntemdir (142,143). Yüksek rejenerasyon kapasitesi ile DO, kemik defektlerinin onarımında otojen veya allogreft kemik ogmentasyonuna alternatif bir yaklaşım olmuştur (144). DO’da, osteotomi uygulanmış olan kemik segmentleri arasındaki distraksiyon boşluğunda traksiyon ile osteogenezis oluşumunun artırılması hedeflenir (111). DO sürecinde özellikle sürenin uzun olması nedeniyle istenmeyen bazı risklerin olması ve komplikasyonların ortaya çıkması osteogenezis oluşumunu olumsuz yönde etkilemektedir (145). Yapılan klinik ve deneysel çalışmalarla distraksiyon alanının çeşitli hücre, hormon, ilaç, greft ile desteklenmesi veya distraksiyon bölgesinin DYLT ve benzeri kaynaklar ile stimülasyonu sonucu DO süresinin kısaltılması amaçlanmıştır (146-156).

Literatürde maksillofasiyal alanda, DO’nun oluşum mekanizmasını, etkileyen faktörleri ve kullanım çeşitliliğini inceleyen pek çok klinik ve deneysel çalışma bulunmaktadır (83,133,137,138,140,148,157-161). Maksillofasiyal alanda DO ile ilgili ilk deneysel araştırmayı 1973 yılında Snyder ve diğ. (83) köpek mandibulasına distraksiyon uygulayarak gerçekleştirmiştir. Bu çalışmadan itibaren günümüze kadar farklı hayvanlar (maymun, domuz, koyun, keçi, tavşan ve sıçanlar) üzerinde DO modelize edilerek araştırmalar yapılmıştır (162). Araştırmacıların çoğu büyük hayvanlar ile çalışma yapılmasının temin, bakım ve maliyet yönünden getirdiği zorluklara dayanarak tavşan ve sıçan gibi küçük deney hayvanları üzerinde

çalışmışlardır. Hayvanlar üzerindeki ilk araştırmalarda genellikle tibia kemikleri distrakte edilmiştir (163,164). Komuro ve diğ. (165) tarafından 1994 yılında 30 adet tavşanın mandibulasına eksternal fiksator yerleştirilerek tavşan alt çenesinde ilk kez DO uygulanmıştır. Çalışmada kortikotomiye izleyerek iki haftalık latent süreden sonra 12 saatlik periyotlar ile 24 gün boyunca cihaz günde 0,18 mm aktive edilmiştir. 8 haftalık konsolidasyon süresinden sonra çeneler çıkartılarak radyolojik ve histolojik incelemeler yapılmış ve yeni kemiğin 8-10 haftada olgunlaştığı rapor edilmiştir. Oral ve maksillofasiyal cerrahi alanında bu çalışmayı izleyen deneysel çalışmaların çoğu tavşan mandibulasında gerçekleştirilmiştir (153,159,166-168).

DO'ya yönelik hayvan çalışmalarında mandibula bazisi tibia ile karşılaştırıldığında; mandibulanın operasyon ve distraksiyon sırasında ulaşımının daha zor olmasına rağmen, operasyon sonrası bakım ve temizliğinin daha kolay olması, postoperatif enfeksiyon ve fraktür riskini azaltmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda, güvenilirliği yapılan araştırmalarla gösterilmiş, temini kolay, insan çenesine benzer anatomik oluşumları (dişler, inferior alveolar damar ve sinir paketi gibi) içeren ve kemik metabolizması iyi bilinen tavşan mandibulasının kullanılması uygun görüldü.

Kreisner (169), Altuğ (170) ve Polat (171) yaptıkları çalışmalarda tavşan mandibulasında tek taraflı distraktör uygularken, Miloro ve diğ. (168) tavşanlarda DYLIT ile ilgili araştırmalarında bilateral distraktör uygulamayı tercih etmişlerdir. Çalışma modelimizde tavşanların operasyon sonrası çiğneme fonksiyonunun minimum etkilenmesi, enfeksiyon riski ve morbiditenin en aza indirilmesi hedeflenerek Komuro (165) ve Mofid (172)'in kallus stimülasyonu için tavşanlarda dizayn ettikleri gibi distraktörün tek taraflı yerleştirilmesi tercih edildi.

Operasyon sonrasında osteotomi alanında primer kallusun oluşması ve distraktörü çevreleyen yumuşak dokularda yeterli iyileşmenin tamamlanması için belirli bir bekleme süresi (latent süre) gerekir. Maksillofasiyal alanlara deneysel ve klinik olarak DO uygulamalarında bu süre 0-14 gün arasında değişmektedir (92,96,100,173,174). Literatürde bu sürenin distraksiyon alanının iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmak üzere yapılan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. White ve Kenwright (175) tavşan tibiasına distraktör yerleştirerek, operasyon sonrası immediat

ve operasyon sonrası 7 günlük konsolidasyon grupları oluşturmuşlar ve histolojik ve radyolojik olarak iyileşme oranlarını incelemişlerdir. Radyolojik incelemede, gecikmiş konsolidasyon örneklerinde immediat distrakte edilen örneklere oranla 2.6 kat daha fazla mineralize kallus oluştuğunu bildirilmişlerdir. Histolojik incelemede ise; immediat distrakte edilen grupta kemik uçlarında daha fazla fibröz dokuların oluştuğunu, gecikmiş konsolidasyon grubunda ise distraksiyon alanında daha fazla kallus bulunduğunu göstererek radyolojik sonuçlarını desteklemişlerdir. Paccione ve diğ. (157) sıçan modelinde; distraksiyon latent periyodu, uygulama sıklığı ve konsolidasyon periyodunun DO başarısı üzerine yaptıkları çalışmada 0, 3, 5 ve 7 günlük latent süre grupları oluşturmuşlardır. Bu gruplar içerisinde en hızlı kemikleşme 5 günlük latent periyot grubunda elde edilmiştir. Aida ve diğ. (176) tavşanlar üzerinde yaptıkları benzer bir çalışmada 0, 2, 5 ve 10 günlük latent sürenin distraksiyon bölgesinde yeni kemik oluşumu üzerindeki etkisini araştırmışlar ve en ideal primer kallusun 5 günlük sürede oluştuğunu rapor etmişlerdir. Djansim ve diğ. (162)'nin yaptıkları sistematik literatür derlemesinde (çeşitli hayvanlar üzerinde oluşturulan en uygun distraksiyon modeline yönelik) tavşan mandibulasında oluşturulan DO modelinde 5 günlük latent süre sonrasında günde 1 veya 2 kez toplam 0,9-1 mm'lik aktivasyon uygulanmasının en ideal araştırma modeli olacağı öne sürülmüştür. Bu literatür bilgileri ışığında araştırmamızda distraksiyon alanında kallus oluşumu için gerekli latent periyot 5 gün, aktivasyon miktarı ise günde 1 kez 1 mm olarak olarak belirlendi.

Yapılan çalışmalarla oluşturulan distraksiyon modellerinde kemiğin farklı uzunluklarda distrakte edildiği görülmektedir. Yapılan çalışmalarda tavşan mandibulasında; Aida ve diğ. (176) 5 mm, Al Ruhaimi ve diğ. (152) 10 mm, Cheung ve diğ. (177) 10.8 mm, Komuro ve diğ. (165) 8.2 mm ve Singare ve diğ. (160) 8 mm uzunluğunda distraksiyon ile yeni kemik oluştuğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmalar sonucunda, tüm örneklerde distraksiyon alanlarında kemikleşme izlenmiştir. Araştırmamızda tavşan mandibulasının anatomisi, tavşanların beslenme fonksiyonlarını yerine getirebilmesi ve lazer cihazı başlığının spot çapı göz önüne alınarak DYLT uygulamasının tüm distraksiyon alanını etkileyebilmesi üzere distraksiyon aralığı aynı zamanda lazer uygulama başlığının çapı olan 6 mm olacak şekilde gerçekleştirildi.

İlizarov ve diğ. (69,70,178) yaptığı araştırmalar sonucunda, uzun kemiklerde başarılı osteodistraksiyon için; osteojenik dokuların maksimum korunarak atravmatik osteotomi veya kortikotomi yapılmasını, primer kallusun oluşması için latent sürenin yeterli olmasını, distraksiyonun optimum ritim ve miktarda yapılmasını, osteodistraksiyon süresinde kemik segmentlerinin stabilizasyonunu ve yeni kemiğin formasyonu için konsolidasyon süresinin yeterli olmasını belirtmiştir. Bu araştırmalar sonucunda, İlizarov ekstremitelerin distraksiyonundan sonra oluşacak yeni kemiğin mineralizasyonu için gerekli konsolidasyon süresinin en az distraksiyon süresi kadar olması gerektiğini savunurken, Fischgrung ve diğ. (179) distraktörün, yeni kemiğin eğilmeyeceği, kırılmayacağı ve kısalmayacağı kadar olgunlaşmadan çıkarılmaması gerektiğini savunmuştur. Ancak Smith ve diğ. (161), İlizarov gibi diğ. ortopedistlerin yaptığı araştırmalar sonucunda elde ettikleri bu sonuçların yalnız ekstremiteler için geçerli olacağını ileri sürmüşlerdir. Bu bağlamda maksillofasiyal kemiklerin ekstremitelerden farklı yapıda olması nedeniyle membranöz kemikleşmesi ve ekstremiteler kuvveti uzun akslarına paralel iletirken, maksilla ve mandibulanın fonksiyon sırasında kuvveti anatomik aksına dik iletmesi gibi temel farklılıkları belirtmişlerdir. Bu görüş sonucunda Goldstein ve diğ. (180) DO sırasında kemik formasyonunun temelde doku morfolojisine, distraktörün dizaynına ve üretim materyalinin özelliklerine, gelen dış kuvvetlerin distraktör üzerindeki etkilerine bağlı olduğunu bildirmiştir. Bu etkenlere ek olarak, Smith ve diğ. (161) maksillofasiyal alanda konsolidasyon süresi belirlemede hastanın yaşı, genel sağlık durumu, osteotomi tipi, lokal kan akımı, kemiğin boyutu ve şekli, rejenerasyon miktarı ve fiksasyon stabilitesinin de göz önünde bulundurulması gerektiğini de rapor etmiştir. Literatürdeki çalışmalar konsolidasyon süreleri için incelendiğinde; Smith ve diğ. (180) 12 adet köpeğin çenelerini bilateral ve 10 mm distrakte ettikten sonra 4, 6 ve 8 haftalık konsolidasyonlarını bilgisayarlı tomografi ile inceleyerek 6 ve 8 haftalık gruplarda arada belirgin bir fark olmadan kemikleşme izlendiğini, bu iki grupla 4 haftalık grup arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark olduğunu saptamışlardır. Paccione ve ark. (157) sıçanlarda uyguladıkları distraksiyon modellerinde ise konsolidasyon süresini distraksiyon sonrası 28. gün olarak seçerken, Williams ve diğ. (181) bu süreyi 10, 24 ve 38 gün olarak belirlemişlerdir. Altuğ ve diğ. (170) tavşan mandibulasında yaptıkları distraksiyon çalışmasında

konsolidasyon süresini 15, 30 ve 60 gün olarak seçerken, benzer bir tavşan modelinde Suer ve diğ. (182) konsolidasyonları 30 ve 60 gün olarak uygulamışlardır. Miloro ve diğ. (168) distraksiyon sonrası 2, 4 ve 6 haftalık, Kreisner (169) ise yalnız 7 ve 10 günlük konsolidasyon uygulamıştır. Komuro ve diğ. (165) 8 haftalık konsolidasyon sonucunda intramembranöz ve endokondral ossifikasyon ile remodelasyonun gerçekleştiğini ve yeni kemiğin oluştuğunu, histolojik ve radyolojik olarak 10 haftalık konsolidasyona sahip distraksiyon grubundan herhangi bir farkın olmadığını bildirmişlerdir. Literatürde yapılan çalışmalarda konsolidasyon sürelerinin değişken olduğu dikkati çekmektedir.

Çalışmamızda mikrotomografi ve konvansiyonel radyografik incelemede daha belirgin görüntü elde edilebilmesine yönelik olarak erken konsolidasyon süresi distraksiyonun tamamlanmasından sonra 28. gün olarak belirlendi. Böylece elde edilen radyografik görüntülerde, yeni kemik bölgesindeki mineralizasyona bağlı radyoopasitelerin değerlendirilmesi mümkün oldu. Uzun dönem kontrol süresi olarak da literatürde iyileşmenin tamamlanması için hem fikir olunan süre (distraksiyonun tamamlanmasından sonraki 56. gün) seçildi.

Distraksiyon çalışmalarında oluşturulan kemik örnekleri klinik, histolojik, histomorfometrik ve/veya radyolojik yöntemlerle incelenmiştir. Histolojik ve histomorfometrik (histolojik incelemelerin bilgisayar programı desteği ile sayı, yüzey ve hacim ölçümü yapılabilen şekli) incelemeler, bu tür araştırmalarda yeni oluşan kemik ile eski kemiğin ayırt edilmesini sağlaması, kemikleşme potansiyeli olan dokuları ortaya çıkarması nedeniyle en detaylı ve değerli inceleme yöntemidir. Aida ve diğ. (176) latent sürenin etkilerini histolojik olarak araştırdıkları distraksiyon çalışmasında örnekleri dekalsifiye ve undekalsifiye histolojik yöntemlerle incelemişlerdir. Distraksiyon ile oluşturulan kemikleri aksiyal kesitleri boyunca 4 µm kalınlıklarda incelterek hematoksilin eozin (HE) ile boyamış, undekalsifiye örnekleri ise 100 µm kalınlıkta inceltip metilen mavisi ile boyayarak tüm kesitleri ışık mikroskopunda incelemişlerdir. Bu çalışmaya benzer şekilde Paccione ve diğ. (157) sıçan mandibulasında gerçekleştirdikleri çalışmada örnekleri HE ile boyayarak; fibröz iyileşme gösteren örneklerle 0, bazı ossifikasyon adaları bulunan ama çoğunluğu fibröz olan örneklerle 1, çoğunluğu kemik rejenerasyonu gösteren ama az

miktarda fibröz iyileşme gösteren örneklere 2, neredeyse tamamı remodelasyona ilerleyen örneklere 3 ve remodelasyonunu tamamlamış lamellar kemiğe sahip örneklere ise 4 puan vererek yarı nicel bir inceleme yapmışlardır. Ancak bu şekildeki histolojik incelemelerin hata payını arttırdığı ve sonuçların objektifliğinin tartışılır hale geldiği bilinmektedir. Bu nedenle bu tür kemik rejenerasyon çalışmalarında son yıllarda objektif ve sayısal değer elde edilen bilgisayar destekli histomorfometrik inceleme tercih edilmektedir. Kreisner ve diğ. (169)'nin DYLT'nin DO üzerine etkilerini inceledikleri çalışmamıza benzer bir araştırmalarında, örneklerden 4 µm kalınlığında, HE ile boyalı ve en az üç lateromedial kesit olarak yeni kemik oluşum oranını hesaplamışlardır. Djasim ve diğ. (183) ise distraksiyonun sürekli ve aralıklı yapılmasının etkilerini histomorfometrik analiz ile incelemiştir. Örnekleri 7 µm'ye kadar inceledikten sonra HE ve Goldner's trikrom ile boyayıp; mineralize kemik hacminin total hacme oranını, kan damarı sayısının total hacme oranını, osteoblast ile çevreli kemik alanını ve osteoklast ile çevreli kemik alanını ImageJ programı kullanarak histolojik kesitler üzerinden hesaplamışlardır. Literatürde kemik araştırmalarında histomorfometrinin kullanıldığı çok sayıda araştırma bulunmaktadır (148,184-186).

Çalışmamızda ise HE ve MT ile boyanan 3-5 µm kalınlığındaki histolojik kesitlerin incelemesinde; histomorfometrik analiz ile yeni trabeküler kemiğin total hacme oranı, osteoblastlarla dōşeli osteoidin yeni kemik uzunluğuna oranı ve yeni kan damarlarının miktarı Qwin plus (Leica, Westlar-Almanya) analiz programı ile hesaplandı. Bu sayede elde edilen sonuçlar kişisel yorum ve yargılardan uzak, sayısal ve objektif olarak elde edilip değerlendirildi.

Histolojik kesitlerin elde edilmesi sırasında, parafin bloklara gömülmüş örnekler mikrotestereler aracılığıyla kesilirken madde kaybı meydana gelmektedir ve bu kayıplar nedeniyle örneklerin tüm kısımları incelenememektedir. Bu nedenle bazı araştırmalarda histolojik veya histomorfometrik analizler mekanik ve/veya radyolojik analizlerle desteklenmektedir. Hwang ve Choi (187) distraksiyon çalışmalarında histolojik, histomorfometrik, radyolojik ve mekanik analizleri kullanmıştır. Radyolojik incelemede bir bilgisayar programı ile yeni oluşan kemiğin radyodansitesinin, konak kemiğin ve bölgeye komşu molar dişin radyodansitelerine

oranlarını skor olarak kaydetmişlerdir. Mekanik incelemede ise, Vickers sertlik testini örneklerle uygulamışlardır. Wei ve diğ. (188) *icaarinin* DO'ya etkilerini tavşan mandibulasında araştırdıkları çalışmada histomorfometrik analizle birlikte dual X-ray absorbsiyometri (DEXA) analizini kullanarak kemik mineralizasyon dansitesini (KMD) hesaplanmıştır. DEXA analizi alan üzerinden kemik mineral dansitesini vermektedir, ancak örneklerin 3 boyutlu ölçümüne de gereksinim vardır. Aynı zamanda en uzun kemik parçasının KMD'sini daha fazla gösterirken, en kısa parçanın KMD'sini daha az hesaplamaktadır. Dolayısıyla KMD ölçümünde yanlışlar ve sapmalar oluşabilmektedir. Bu nedenlerle DEXA, KMD hesaplamasında altın standart olarak gösterilememektedir (189).

Son yıllarda distraksiyon gibi kemik rejenerasyon çalışmalarında bilgisayarlı tomografi kullanımı da artmıştır. Kiliç ve diğ. (190) *simvastatinin* DO üzerini etkilerini araştırdıkları deneysel araştırmada radyograf ve histomorfometri analizlerinin yanı sıra periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi kullanmışlardır. Ancak araştırmada kullanılan cihazın detaylandırması (2 mm'lik aralıklarla kesit alınması) yeterli olmadığından 3 boyutlu analiz uygulanamamıştır. Araştırmalarda daha fazla detaylandırma için genellikle mikrotomografi önerilmektedir.

Mikrotomografi, morfolojik araştırmalarda üçüncü boyutun elde edilmesinde yanlış payı çok az olan ve dokuya veya canlı dokuya zarar vermeyen yeni bir yöntem olup, bu yöntem sayesinde seri iki boyutlu görüntülerden tam ve doğru üç boyutlu rekonstrüksiyon yapılabilmekte, böylece doku veya organın uzaysal görüntüsü elde edilebilmektedir.

Mikrotomografi ile standart tomografi arasında bazı farklar bulunmaktadır. Örneğin standart tomografide x-ışını kaynağı ve detektörler rotasyon yaparken, mikrotomografide spesmen döndürülmektedir. Yine mikrotomografide standart tomografiden farklı olarak lineer detektörler yerine iki boyutlu detektörler kullanılmakta ve böylece doğrudan üç boyutlu rekonstrüksiyon mümkün olabilmektedir. Mikrotomografi cihazı ile yüksek çözünürlükte görüntüler elde edilmesi de bir diğer üstün özelliktir. Standart tomografi cihazlarıyla elde edilebilen en yüksek 250 μm 'lik çözünürlük, kemik trabekülleri gibi 100 μm 'den daha küçük

çaptaki yapıların incelenmesi için yetersiz kalmaktadır. Oysa mikrotomografi ile 14 - 60 µm çözünürlükteki görüntüler bu gibi incelemeleri mümkün kılmaktadır.

Genel olarak mikrotomografi cihazlarıyla tek bir taramada 2000 kesite kadar görüntüden üç boyutlu rekonstrüksiyon yapmak mümkündür. Rekonstrüksiyon süresi her bir kesit için 7 saniyenin altındadır. Diğer bazı önemli özellikleri ise kullanıcıya rahat çalışma olanağı sağlayan esnek yazılım, üç boyutlu rekonstrüksiyon modeli üzerinde hacim, alan, dansite, trabeküler patern faktörü gibi parametrelerin ölçülebilmesidir.

Mikrotomografinin de bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Örneğin; spesmenin taranması ve rekonstrüksiyonu için kesit başına harcanan yaklaşık 7 saniyelik zaman tamama yansıdığına uzun sayılabilen bir inceleme süresini gerektirmektedir. Ölçüm yapılacak alanın küçük olması nedeniyle büyük boyutlu örnekler analiz edilememektedir. Bir başka sorun ise; cihazda ışın kaynağı yerine örneğin dönmesi artefaktlara yol açarak görüntünün netliğini olumsuz etkileyebilmektedir. Ancak bu kısıtlamalar klinikte kullanım açısından büyük ve önemli bir sorun yaratmamakta yani birçok alanda araştırma yapmak için engel oluşturmamaktadır.

Distraksiyon ile ilgili araştırmalarda mikrotomografi üstün bir inceleme yöntemidir (154,191-196). Literatürde mikrotomografi ile yapılan bazı çalışmalarda osteoporozis modelleri, üriner sistem taşları, artroz, romatoid artrit, vaskülarizasyon, çeşitli durumlarda yumuşak dokularda oluşan değişiklikler, kemik greftleri ve kemiğe entegre dental implantlar incelenmiş ve elde edilen bilgiler klinik uygulamalarda kullanılmıştır (197-202).

Araştırmamızda; temel inceleme yöntemimiz histomorfometrik inceleme olmuştur. Bu yöntem ile yeni oluşan kemik hacmi ve mineralizasyonu sürmekte olan bölgelerin incelenmesinin yanı sıra özellikle distraksiyon bölgesinin vaskülarizasyonunun, net ve detaylı olarak değerlendirilmesi sağlanmıştır. Histolojik kesitlerin alınması sırasında kemiğin uzaklaştırılan kısımlarının da incelenebilmesi için klinik distraksiyon uygulamalarında sıklıkla tercih edilen düz radyografi ve detaylı 3 boyutlu değerlendirme için deneysel araştırmalarda güncel bir yöntem olan

mikrotomografi incelemesinden de yararlanılmıştır. Bu sayede örneklerin detaylı ve kıyaslamalı incelenmesi mümkün olmuştur.

Yeni kemik yapımını gerektiren durumlarda çok değerli avantajları bulunan ve son yıllarda sıklıkla tercih edilen bir yöntem olan DO, bazı riskleri de içeren hassas ve önemli bir süreçtir. Distraktörler kemik ile doğrudan ilişkide olmalarına rağmen aktivasyon için ağız dışına veya ağız içine uzanan parçaları bulunmaktadır, dolayısıyla bir bakıma iç veya dış ortama açıktır. Bu nedenle DO uygulanan alanda yumuşak doku bütünlüğü kasıtlı olarak bozulmakta ve ilgili bölgenin enfeksiyon riski artmaktadır. Yöntemin temelini oluşturan kuvvet uygulaması, distraksiyon veya konsolidasyon dönemlerinde distraktörün bileşenlerinde gevşeme ve/veya kırılmaya yol açabilmektedir. Rijit fiksasyon sağlanamadığında ise distraksiyon hattında malunion (kırığın hatalı veya eksik iyileşmesi) veya non-union (kırığın iyileşmemesi) iyileşme oluşabilmektedir. Yine distraksiyon sürecinde hastalarla kooperasyonda güçlük yaşanması DO yönteminin belirgin bir dezavantajıdır. Özellikle oral ve maksillofasiyal cerrahide, uygulanan ağız içi veya ağız dışı distraktörler hastaların bir yandan fonksiyonel aktivitelerini sınırlarken diğer yandan sosyal yaşantılarını da olumsuz etkilemektedir. Ayoub ve diğ. (203)'nin ağız dışı distraktör uyguladıkları hastalarına yaptıkları anket sonucu, hastaların distraksiyon ve konsolidasyon döneminde yemek yeme ve konuşmada güçlük, uyku ve sosyal ilişkilerde belirli sıkıntılar yaşadıklarını rapor etmişlerdir. Primrose ve diğ. (204) ise yaptıkları çalışmada hastaların benzer şikayetlerinin ağız içi distraktörlerden çok ağız dışı distraktör uygulanan hastalarda olduğunu belirtmişlerdir.

Yukarıda söz edilen DO sürecinde gelişebilecek olası sorunların ve komplikasyonların azaltılmasının, DO süresinin kısaltılması ile mümkün olabileceği öne sürülmektedir. Araştırmacılar bu varsayımla, distraksiyon alanına progenitör hücre transplantasyonu, sistemik veya lokal büyüme faktörü, hormon veya bisfosfonat enjeksiyonu, distraksiyon osteotomi hattının demineralize kemik matriksi veya kalsiyum sülfat ile greftlenmesi, distraksiyon hattının elektrik, ultrasound veya DYLT ile stimülasyonu gibi deneysel çalışmalar yapmışlardır. Bu çalışmaların temelinde distraksiyon alanının rejenerasyon kapasitesini ve maturasyonu arttırarak, distraksiyon sürecinin kısaltılmasının amaçlandığı görülmektedir (146-156).

Yapılan güncel çalışmalar ile DYLT'nin yumuşak ve sert dokuda iyileşme sürecini olumlu yönde etkilediğinin kanıtlanmasıyla bu yöntem rejeneratif tıp ve diş hekimliğinde popülarite kazanmıştır (205). DYLT amacıyla HeNe, GaAlAs, argon ve diyot lazer gibi çeşitli ışık kaynaklarından yararlanılmıştır (42). En detaylı incelemeler HeNe lazer ile uygulanmış olmasına rağmen, son dönemde derin penetrasyon özelliği olan GaAlAs lazerin kullanımı da artmıştır (206).

Guzzardella ve diğ. (207) sıçanların femurlarında oluşturdukları kemik defektlerine, cerrahi izleyen 10 gün boyunca her gün, 780 nm dalga boyundaki GaAlAs ile 1 W, 300 Hz ile (doz 300 J/cm^2 olacak şekilde) dokuya 1 cm uzaklıktan, 10 dk süreyle DYLT uygulamışlardır. Histopatolojik olarak örneklerin 7., 14. ve 21. günlerdeki hücresel aktivitelerinin değerlendirilmesi kontrol grupları ve kendi içlerinde karşılaştırıldığında örnekler içinde en fazla trabeküler kemik ile dolma kapasitesinin 21. günde lazer uygulanan grupta olduğu tespit edilmiş ve DYLT'nin osteoblast aktivitesini arttırarak osteosentezi hızlandırdığını vurgulamışlardır.

Denadai ve diğ. (208) sıçanlarda benzer bir çalışma modelinde, kemik morfojenik proteinlerinin ve DYLT'nin (650 nm dalga boylu ve 50 mW gücünde GaAlAs lazeri 4 J/cm^2 enerji dansitesinde, 80 sn süre ile) ayrı ayrı veya bir arada uygulanmasının iyileşme üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada, bir arada kullanımın en fazla kemik rejenerasyonu sağladığını açıklamışlardır.

Khadra ve diğ. (209) sıçan kalvaryumunda oluşturdukları kemik defektine 830 nm dalga boyundaki ve 75 mW çıkış gücündeki GaAlAs lazer ile operasyonu izleyen 6 gün boyunca günde 1 kez olmak üzere 3 J 'lük enerji ile stimülasyon gerçekleştirip, örnekleri 14. ve 28. günlerde incelemişlerdir. Araştırma sonucunda histolojik incelemelerde her iki dönemde Ca, P ve çözünmez protein birikiminin, anjiogenezisin ve fibroblast gelişiminin lazer uygulanan gruplarda kontrol gruplarına göre daha fazla ve belirgin olduğunu izlemeleriyle, lazerin kemik maturasyonunu arttırdığı sonucuna varmışlardır.

Her ne kadar DYLT'nin daha önce yapılan araştırmalar ile sert ve/veya yumuşak doku iyileşmesi üzerindeki olumlu etkisi kanıtlanmış ise de, yapılan literatür taramasında DYLT'nin DO üzerindeki etkilerinin araştırılmasına yönelik

çalışmaların ve bu çalışmaların parametrelerinin sınırlı sayıda olduğu görülmektedir. (168,169,210,211).

Cerqueira ve diğ. (211) koyun mandibulasında gerçekleştirdikleri araştırmada, DYLT uygulamasının ve zamanlamasının distraksiyon rejenerasyonu üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Çalışma; aktivasyon döneminde DYLT uygulanan, konsolidasyon döneminde DYLT uygulanan ve kontrol grubunu olmak üzere üç grupta gerçekleştirilmiştir. İlgili denekler 830 nm dalga boyundaki GaAlAs lazer ile toplam 80 J olacak şekilde biyostimüle edilmiştir. 21. günde elde edilen kesitlerden yapılan histolojik gözlem sonucunda, lazer uygulanan gruplarda kontrol grubundan daha fazla yeni trabeküler kemik oluşumunu izlerken, özellikle konsolidasyon döneminde lazer uygulamanın ossifikasyon paterninde daha etkili olduğunu rapor etmişlerdir.

Kreisner ve diğ. (169) 10 tavşan (6'sına DYLT uygulanmıştır) kullanarak gerçekleştirdikleri araştırmada, histolojik inceleme sonucunda, daha önceki çalışmalara benzer şekilde DYLT'nin DO'da yeni kemik oluşumunu olumlu yönde etkilediğini öne sürmüşlerdir.

Hübler ve diğ. (210) DYLT'nin DO üzerine etkilerini 5 tavşan çenesi üzerinde (3'üne DYLT uygulanmıştır) X ışını floresans spektroskopisi ve X ışını difraksiyonu ile inceleyerek kimyasal kompozisyonlarını (Ca ve P oranları) değerlendirmişler ve DYLT'nin yeni oluşan kemiğin biyomodülasyonunda olumlu etkileri bulunduğunu rapor etmişlerdir.

DYLT'nin DO üzerindeki etkilerine yönelik yapılan sınırlı sayıda araştırmadan en kapsamlı olanı Miloro ve diğ. (168)'nin 9 tavşan mandibulasına bilateral distraktör (aynı hayvan üzerinde deney ve kontrol gruplarının oluşması ile) uygulayarak gerçekleştirdikleri çalışmadır. 1 günlük latent süre sonrasında, distraktörler 10 gün boyunca günlük 1 mm aktive edilmiştir. Tavşanların mandibulalarının DYLT uygulanan distraksiyon alanlarına, distraktörün aktive edildiği her seans GaAlAs lazer ile (820 nm dalga boyu, 400 mW çıkış gücü) 6 J'lük enerji 6 farklı noktadan transmukozal olarak stimüle edilmiştir. Distraksiyon sonrası 2., 4. ve 6. haftalarda 3'er tavşan sakrifiye edilerek histomorfometrik ve radyolojik

incelemeler ve mekanik analizler uygulamışlardır. Konvansiyonel radyograflara; 4 farklı skorlama yaparak yarı nicel kemik iyileşme skorlarını (BHS) elde etmişlerdir. Radyograf analizlerine benzer şekilde yaptıkları mekanik incelemede, distraksiyon sonrasında stabiliteyi (BSS) yarı nicel olarak skorlayıp kaydetmişlerdir. Araştırma sonucunda; DYLT'nin bütün gruplarda BHS ve BSS skorlarını arttırdığı belirtilerek, optimal kemik stabilitesinin 4 haftada elde edildiğini, bu dönemde kontrol grubundaki örneklerin BSS değerlerinin ise fonksiyon görmek için yeterli olmadığını rapor etmişlerdir. İstatistiksel analizde, BHS değerlerinde 2 ve 4 haftalık iyileşmelerde DYLT lehine anlamlı fark bulunmuştur. Histolojik olarak; özellikle 4 haftalık konsolidasyon grubunda DYLT uygulanan mandibulaların kemik formasyonunda ve trabekülasyonunda belirgin bir artış olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda DYLT'nin DO üzerindeki etkilerinin araştırılması diğer çalışmalarla kıyaslandığında grupların ve parametrelerin oluşturulmasında detaylı ve kantitatif analizler seçilmiştir. Bu analizler ve değerlendirmeler sonucunda özellikle Miloro ve diğ. (168) tarafından gerçekleştirilen çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde, konsolidasyon döneminde uygulanan DYLT'nin distraksiyon alanında kemik oluşumunu arttırarak daha kısa sürede (28 gün) istenilen iyileşmenin gerçekleştiği gösterilmiştir.

Çalışmamızın özellikle histomorfometrik analizinde DYLT'nin olumlu etkisinin, kısa dönemde yalnız yeni kemik trabekülasyonundaki artış istatistiksel olarak anlamlı değer vermiştir. Yanı sıra vaskularizasyonda ve aktif osteoblast alanlarında da istatistiki önemi olmayan ancak kontrol grubuna oranla belirli bir artışı yansıtan farklılık görülmüştür.

Nitekim çalışmamızın konvansiyonel radyografik ve mikrotomografik sonuçları da DYLT'nin erken dönem konsolidasyondaki etkinliğini göstermiştir. Erken dönem konsolidasyonda DYLT uygulanan grubun (Grup A-L) kendi kontrol grubu (Grup A-K) ile ve uzun dönem konsolidasyon grubu (Grup B-L) ile karşılaştırılması istatistiki yönden anlamlı olup, özellikle Grup A-L'deki radyografik değerlendirme sonuçları histomorfometrik analiz sonuçlarını kuvvetle destekler nitelikte bulunmuştur.

Yapılan literatür taramasında DO sürecinin DYLT ile desteklendiği belirli sayıdaki çalışmaların herhangi birinde mikrotografik analiz ile karşılaşılmamıştır. Çalışmamızın özgün ve orijinal bir parametresi olan mikrotomografik incelemede; kısa dönem konsolidasyonda Grup A-L ve Grup A-K'nın ROI dansite yüzdeleri istatistiki sonuçlara anlamlı olarak yansımıştır. Grup A-L'de diğer gruplara oranla konak kemiğin radyoopasite değerlerine yakın değerlerin elde edilmiş olması, DO rejenerasyonunda DYLT'nin olumlu etkisinin üç boyutlu radyografik görüntüleme ile de kanıtlanmasını sağlamıştır.

DYLT'nin kemik iyileşmesindeki erken dönem olumlu etkileri yapılan in vivo ve in vitro orijinal çalışmalar ile de desteklenmiştir.

Kazem Shakouri ve diğ. (212) tavşan tibiasında osteotomi ile oluşturdukları kırık modelinde, DYLT'nin iyileşme üzerine etkilerini incelemiştir. Operasyon sonrası 4. günden itibaren 4 hafta boyunca, GaAlAs lazer ile (4 J/cm^2 , 780 nm, 5 dk/gün) biyostimülasyon uygulamışlardır. Araştırma sonucunda DYLT uygulanan örneklerin erken dönemde zayıf biyomekanik özelliklere sahip olmalarına rağmen iyileşme kapasitesinin kontrol grubundan daha fazla olduğu rapor edilmiştir.

Barushka ve diğ. (213) sıçan tibiasında oluşturdukları defektlere DYLT uygulamasından sonra biyokimyasal ve histomorfometrik analizler gerçekleştirmişlerdir. Alkalen fosfataz (ALP) aktivitesinin yaralanma sonrası en fazla 6. günde artış gösterdiğini, kalsiyum birikiminin ise 11. günde maksimum düzeye ulaştığını tespit etmişlerdir. Histolojik incelemelerinde ise lazer radyasyonuna maruz kalan örneklerde yaklaşık 5-6 günde ALP enziminin artışına bağlı olarak osteoblast ve osteoklast hücrelerinin popülasyonunda değişiklik izlenirken, bu sürenin kontrol grubunda en erken 10 gün olduğunu belirtmişlerdir. Lazer grubundaki örneklerin intramedullar kanallarının cerrahiden 6 gün sonra örgü kemik ile kaplandığını ve defektin kortikal kemik kısmının membranöz kemikleşme ile hızla dolduğunu belirterek, DYLT'nin kemik iyileşmesinde erken dönemde etkili olduğunu vurgulamışlardır.

Ozawa ve diğ. (214)'nin gerçekleştirdiği *in vitro* deneyde, sıçan kalvaryumundan elde ettikleri osteoblast benzeri hücre kültürlerini, hücrelerin

ekimini izleyen 1., 6., 12. ve 15. günlerde 830 nm dalga boyundaki GaAlAs lazer ile 5,5 cm uzaklıktan 10 dakika (3.82 J/cm^2 doz) ışınlanmışlardır. 4., 8., 12., 16. ve 20. günlerde kültürlerde sayım gerçekleştirerek, ekilen hücrelerin proliferasyonunu, mineralizasyonu belirlemek için oluşan kemik nodüllerini, ALP aktivitesindeki değişiklikleri ve *in situ* hibridizasyon aşamasındaki osteokalsin mRNA pozitif hücreleri belirlemişlerdir. Araştırma sonucunda; lazer ile stimüle edilen kültürlerde, 1. ve 12. günler arasında kemik nodüllerinde belirgin bir artış bulunurken bu etkinin 13. günde hızla azalıp 14. günde kaybolduğu tespit edilmiş ve bu durum lazerin stimülatör etkisinin immatür prekürsörlerin farklılaşmasına yönelik proliferatif ve erken dönemde olması ile açıklanmıştır. Normal koşullarda kültür ortamında 3 haftada oluşan kemik nodülleri 13 günde oluşmuş, 1., 6. ve 12. günlerden sonra nodül miktarında belirgin artış saptanmasına rağmen, hem yüksek derecede farklılaşmış hücrelerin hem de mineralize nodüller çevresindeki farklılaşmış hücrelerin DYLT'den etkilenmediği gösterilmiştir. ALP ve osteokalsin osteoblast farklılaşma aktivitesini gösteren belirleyicilerdir. Normal koşullarda bu değerlerde hücre farklılaşmasının geç dönemlerinde değişiklik izlenirken, bu çalışmada lazer uygulamasından çok kısa zaman sonra hücre farklılaşmasında belirgin bir saptanmıştır. Bu sonuçlar osteoblast farklılaşmasının ve proliferasyonunun erken döneminde lazerin stimülatif etkisinin olduğunu göstermiştir. Bu kapsamlı hücre kültürü araştırması sonucunda Ozawa ve diğ. (214) lazerin biyostimülasyonunda, uygulanan ışın dozunun yanı sıra ışınlamanın yapıldığı iyileşme fazının da çok önemli olduğunu, özellikle hücre aktivitelerinin (farklılaşma ve proliferasyon) erken döneminde daha etkin olduğunu ve mineralize bölgelerde ise bu etkinin azaldığını vurgulayarak, DYLT'nin erken dönemde neden etkili olduğunun hücresel düzeyde açıklamasını sağlamışlardır. Araştırmanın sonuçları, yapılan benzer çalışmalarla da desteklenmiştir (215-217).

Operasyon sırasında ve sonrasında distraksiyon alanının kan damarı yoğunluğu ile bu alandaki kemik yapımı arasındaki ilişki ve yeni kemik yapımında vaskülarizasyonun değeri ve önemi göz önünde bulundurulmalıdır (218-220). DYLT'nin kemik iyileşmesinde anjiyogenezis üzerine etkisini araştırmak üzere Garavello ve diğ. (221) sıçan tibialarında frez ile oluşturdukları defektleri He-Ne lazer (633 nm dalga boyu, 1 mW çıkış gücünde) ile cerrahiden 24 saat sonra bir

gruba 5 dk, diğ er gruba 15 dk uygulayarak sırasıyla 31.5 ve 94.5 J/cm² doz biyostimülasyon gerçekleştirmiştir. 8. ve 15. günlerde örnekler alınarak histomorfometrik analizlerle incelendiğinde; operasyon sonrası 8. gün ve 5 dk. lazer uygulanan örneklerin lazer uygulanmamış aynı dönem kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla vaskülarizasyon gösterdiğini, 15 dakikalık lazer uygulanan grupta ise bu sonuçların kontrol grubuyla aynı zamanda 5 dakikalık lazer uygulanan gruptan daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. Kontrol grubunda 8. ve 15. günlere ait örnekler arasındaki vaskülarizasyon artışı belirgin olmazken, lazer uygulanan gruplarda zaman ilerledikçe belirgin bir azalma gerçekleşerek inhibitör etki görüldüğü öne sürülmüştür.

Garavello ve diğ. (222)'nin gerçekleştirdiği başka bir çalışmada ise, önceki çalışmada uygulanan aynı yöntem ve lazer dozlarını içeren DYLT'nin kemik yapımı üzerine etkilerini incelediklerinde önceki çalışmalarının sonuçlarına paralel olarak uzun dönemde lazerin inhibitör etkisi nedeniyle trabeküler kemik oranının da azaldığını açıklamışlardır. Her iki araştırmanın sonucu olarak, DYLT uygulaması ile matriks sentezinin ve anjiogenezisin tedavinin 15. günde azalmasını; kemik remodelasyon aşamasında vasküler büyüme faktörü (VGF) salınımını engelleyerek inhibitör etki yarattığını öne sürmüşlerdir.

Araştırmamızın histolojik incelemesinde erken dönemde, Grup A-L'de distraksiyon alanındaki kan damarı sayısının da Grup A-K'ya oranla daha yüksek olmasına rağmen istatistiki öneme sahip değildi (p=0.083). Ancak gruplardaki denek sayılarının daha yüksek olması halinde bu farklılığın istatistiki öneme yansıtacağı kanaatini yarattı. Yanı sıra DYLT uygulanan gerek uzun dönem (Grup B-L) gerek kısa dönem (Grup A-L) grupları arasında vaskülarizasyonla ilgili kıyaslama yapıldığında uzun dönemde istatistiksel olarak anlamlı olan azalma saptanmıştır. (p=0.043). Çalışmamızın bu yöndeki sonuçları Garavello ve diğ. (221,222)'nin çalışmalarının sonuçları ile örtüşmekte uzun dönemde DYLT'nin inhibitör etki yaratabileceği kanaatini güçlendirmektedir.

Tavşan mandibulasında gerçekleştirilen çalışmamızda; DYLT'nin erken ve geç dönemde DO üzerindeki etkileri konvansiyonel radyografi, mikrotomografi,

histolojik ve histomorfometrik analizlerle incelenmiş ve DYLT'nin iyileşmenin tamamlanmadığı kısa dönemde uzun döneme göre kemik iyileşmesi üzerinde daha etkin olduğu detaylı olarak gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlar DO'da kemik iyileşmesini olumlu yönde etkileyerek hızlandırmak ve uzun dönemin getirebileceği sorunları önlemek üzere DYLT'nin önemli bir destek tedavi olabileceğini göstermiştir. Deneysel olarak tavşan modeli üzerinde gerçekleştirilen bu çalışmanın sonuçlarının klinik DO uygulamalarına taşınması düşünüldüğünde, hastalar için güç ve uzun olan konsolidasyon süresinin dolayısıyla tedavi süresinin, DYLT ile desteklenmesi halinde daha kısa ve olumlu yönde seyredeceği kanaatini arttırmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tavşan çenelerinde GaAlAs lazer ile gerçekleştirilen DYLT (düşük yoğunluklu lazer tedavisi)'nin, DO (distraksiyon osteogenezisi) üzerine erken ve geç dönem etkilerinin histomorfometri, mikrotomografi ve konvansiyonel radyografi ile incelenmesinin kıyaslamalı olarak değerlendirildiği araştırmamızda aşağıdaki **sonuçlara** ulaşılmıştır;

1. DO sürecinde, GaAlAs lazer ile 0.25 W ve distraksiyon alanındaki 6 ayrı noktanın her birine 30 sn (toplamda 180 sn) DYLT uygulamasının kısa konsolidasyon döneminde (28. gün) etkin olduğu aşağıdaki analiz sonuçları ile gösterilmiştir;
 - a. Histolojik inceleme ile Grup A-L'de distraksiyon alanına ait örneklerde fibrovasküler bağ dokusu ve rejenere olan genç kemik trabeküllerinin, Grup A-K'ya oranla daha düzenli olduğu görülmüştür.
 - b. Histomorfometrik incelemede, Grup A-L'ye ait örneklerde Grup A-K'daki örneklere göre daha fazla yeni kemik trabeküllerinin oluştuğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir ($p=0.021$). Her ne kadar istatistiki önem taşımasada kan damarlarında ve aktif osteoblastların yüzey oranında da dikkati çeken belirgin bir artış izlenmiştir.
 - c. Mikrotomografi incelemesinde, Grup A-L'deki örneklerin 30-255 HU değerlerinde distraksiyon bölgesindeki dansite yüzdesinin konak kemiğe en yakın sonuçları verdiği ve kontrol grubu ile arasındaki farkın anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0.043$).
 - d. Konvansiyonel radyografi üzerinde yapılan dansite analizinde, Grup A-L'nin dansitesinin Grup A-K'nın dansitesinden daha yüksek olduğu ve bu sonucun istatistiki olarak gruplar arası farka anlamlı yansıdığı görülmüştür ($p=0.025$).

2. Çalışmamızın uzun döneme (Grup B-L ile Grup B-K) ait tüm analizlerinde gruplar arasında istatistiksel yönden fark olmaması DYLT'nin konsolidasyonun geç döneminde (56. gününde) herhangi bir etkisinin olmadığını göstermiştir.
3. Çalışmamızın orijinal ve özgün parametresi olan mikrotomografik analiz sonuçlarının histolojik ve histomorfometrik sonuçlarla örtüşmesi bu yöntemin güvenilirliğini yansıtmaktadır.
4. Yapılan deneysel çalışmada 0.25 W gücünde GaAlAs lazer ile uygulanan DYLT'nin, DO'da erken dönem konsolidasyon üzerinde biyostimülatif olumlu etkisi gösterilmiştir. Elde edilen verilere dayanarak klinik DO olgularında da DYLT uygulaması ile konsolidasyon süresinin kısaltılması, dolayısıyla olası risklerin/komplikasyonların azaltılması ve hasta konforunun artırılmasının mümkün olduğu kanısına varılmıştır.

Çalışmanın sonuçları ışığında DYLT'nin DO üzerindeki etkilerinin daha geniş açıdan incelenmesi ve değerlendirilmesi üzere aşağıdaki **öneriler** sıralanmıştır;

1. GaAlAs lazerin DO sürecinde farklı zaman dilimlerinde farklı enerji dozlarında uygulanarak biyostimülatif etkinin daha detaylı olarak değerlendirilebileceği araştırmalarla, DYLT'nin DO'da en etkin olduğu doz ve dönemle ilgili sonuçlar elde edilebilir.
2. Gruplardaki denek sayılarının artırılması ve farklı lazer kaynaklarını farklı enerji dozlarında kullanılması ile daha geniş ve kıyaslamalı deneysel çalışmalar planlanabilir.
3. DYLT'nin DO üzerindeki etkilerini hücresel düzeyde araştırmak üzere, hücre kültürleri oluşturularak, farklı lazer kaynakları ile farklı dozları ve zaman dilimlerini içeren çalışmalar yapılabilir.

KAYNAKLAR

1. Coluzzi, D.J. (2004) Fundamentals of dental lasers: science and instruments. *Dent Clin North Am*, 48 (4), 751-770, v.
2. Daniell, M.D., Hill, J.S. (1991) A history of photodynamic therapy. *Aust N Z J Surg*, 61 (5), 340-348.
3. Miserendino, L. (1995). The history and development of laser dentistry. L. Miserendino & R. Pick (Ed.). *Laser in Dentistry* (s. 1). Illinois: Quintessence Publishing Co, Inc
4. Einstein, A. (1916) Zur quanten theorie der strahlung. *Physikalische Zeitschrift*, 18, 121-130.
5. Hecht, J. (1999). A brief history of laser. *The Laser Guidebook* (2 bs., s. 13-22). California: Mc Graw Hill
6. Goldman, L. (1965) Dermatologic Manifestations of Laser Radiation. *Fed Proc*, 24, SUPPL 14:92-13.
7. Goldman, L., Gray, J.A., Goldman, J., Goldman, B., Meyer, R. (1965) Effect of Laser Beam Impacts on Teeth. *J Am Dent Assoc*, 70, 601-606.
8. Snitzer, E. (1961) Optical maser action of Nd³⁺ in Ba crown glass. *PhysRev Letter*, 7, 444.
9. Frame, J.W. (1985) Carbon dioxide laser surgery for benign oral lesions. *Br Dent J*, 158 (4), 125-128.
10. Pecaro, B.C., Garehime, W.J. (1983) The CO₂ laser in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*, 41 (11), 725-728.
11. Pick, R.M., Pecaro, B.C., Silberman, C.J. (1985) The laser gingivectomy. The use of the CO₂ laser for the removal of phenytoin hyperplasia. *J Periodontol*, 56 (8), 492-496.
12. Myers, T.D., Myers, W.D., Stone, R.M. (1989) First soft tissue study utilizing a pulsed Nd:YAG dental laser. *Northwest Dent*, 68 (2), 14-17.
13. Harris, D., Pick, R. (1995). *Laser Physics*. L. Miserendino & R. Pick (Ed.). *Laser in Dentistry* (s. 27-38). Illinois: Quintessence Publishing Co, Inc
14. Myers, T.D. (1991) Lasers in dentistry. *J Am Dent Assoc*, 122 (1), 46-50.
15. Keleş, M. (2006). Düşük enerji seviyeli lazerin ratlarda yara iyileşmesi üzerine etkisinin histolojik ve deneysel incelenmesi. GATA, Ankara.

16. Verdaasdonk, R.M., van Swol, C.F. (1997) Laser light delivery systems for medical applications. *Phys Med Biol*, 42 (5), 869-894.
17. Bohr, N. (1922). The theory of spectra and atomic constitution. (2 bs.). Cambridge: Cambridge University Press.
18. Catone, G., Alling, C. (1997). Laser applications in oral and maxillofacial surgery. Philadelphia: W.B. Saunders Company.
19. Cernavin, I., Pugatschew, A., de Boer, N., Tyas, M.J. (1994) Laser applications in dentistry: a review of the literature. *Aust Dent J*, 39 (1), 28-32.
20. Myers, M.L. (1991) The effect of laser irradiation on oral tissues. *J Prosthet Dent*, 66 (3), 395-397.
21. Clayman, L., Kuo, P. (1997). Lasers in Maxillofacial Surgery and Dentistry. New York: Thieme.
22. Powell, G., Ellis, R., Blabkenau, R., JR, S. (1995) Evaluation of Argon laser and conventional light-cured composites. *J Clin Laser Med Surg*, 13 (315-317).
23. Finkbeiner, R.L. (1995) The results of 1328 periodontal pockets treated with the argon laser: selective pocket thermolysis. *J Clin Laser Med Surg*, 13 (4), 273-281.
24. Kutsch, V. (1993) Dental caries illumination with the argon laser. *J Clin Laser Med Surg*, 11, 558-559.
25. Tsuda, T., Akimoto, K., Ohata, N., Kobayakawa, T., Sakakibara, Y., Suga, S. (2003). Dental health examination of children from nursery schools in Tokyo using DIAGNO-DENT caries detector. Amsterdam: Elsevier Science BV.
26. White, J.M., Goodis, H.E., Rose, C.L. (1991) Use of the pulsed Nd:YAG laser for intraoral soft tissue surgery. *Lasers Surg Med*, 11 (5), 455-461.
27. Ackermann, K. (1984) Neodym-YAG-Laser in der Zahnmedizin. *Münch Med Wschr*, 126, 1119-1121.
28. Deppe, H., Horch, H.H. (2007) Laser applications in oral surgery and implant dentistry. *Lasers Med Sci*, 22 (4), 217-221.
29. Aoki, A., Ishikawa, I., Yamada, T., Otsuki, M., Watanabe, H., Tagami, J. ve diğerleri. (1998) Comparison between Er:YAG laser and conventional technique for root caries treatment in vitro. *J Dent Res*, 77 (6), 1404-1414.
30. Keller, U., Hibst, R. (1997) Effects of Er:YAG laser in caries treatment: a clinical pilot study. *Lasers Surg Med*, 20 (1), 32-38.

31. Pogrel, M.A., Muff, D.F., Marshall, G.W. (1993) Structural changes in dental enamel induced by high energy continuous wave carbon dioxide laser. *Lasers Surg Med*, 13 (1), 89-96.
32. Beer, F., StraBl, M., Wernisch, J. (2006). Laser Safety. A. Moritz (Ed.). Oral Laser Application (s. 57-73). Berlin: Quintessenz
33. Piccione, P.J. (2004) Dental laser safety. *Dent Clin North Am*, 48 (4), 795-807, v.
34. Edwards, B.E., Barnes, L.K., Gibbs, J.B., Nguyen, G.B. (2002) Medical laser safety hazard evaluation. *Health Phys*, 83 (8 Suppl), S36-44.
35. Walsh, L., Goharkhay, K., Verheyen, P., Moritz, A. (2006). Low Level Laser Therapy (LLLT). A. Moritz (Ed.). Oral Laser Application (s. 521-539). Berlin: Quintessenz
36. Karu, T. (1989) Photobiology of low-power laser effects. *Health Phys*, 56 (5), 691-704.
37. Walsh, L.J. (1995) Ultraviolet B irradiation of skin induces mast cell degranulation and release of tumour necrosis factor-alpha. *Immunol Cell Biol*, 73 (3), 226-233.
38. el Sayed, S.O., Dyson, M. (1990) Comparison of the effect of multi-wavelength light produced by a cluster of semiconductor diodes and of each individual diode on mast cell number and degranulation in intact and injured skin. *Lasers Surg Med*, 10 (6), 559-568.
39. Pereira, M., de Pinho, C., Medrado, A., Andrade Zde, A., Reis, S. (2010) Influence of 670 nm low-level laser therapy on mast cells and vascular response of cutaneous injuries. *J Photochem Photobiol B*, 98 (3), 188-192.
40. Walsh, L.J., Lavker, R.M., Murphy, G.F. (1990) Determinants of immune cell trafficking in the skin. *Lab Invest*, 63 (5), 592-600.
41. Walsh, L.J., Kaminer, M.S., Lazarus, G.S., Lavker, R.M., Murphy, G.F. (1991) Role of laminin in localization of human dermal mast cells. *Lab Invest*, 65 (4), 433-440.
42. Walsh, L.J. (1997) The current status of low level laser therapy in dentistry. Part 1. Soft tissue applications. *Aust Dent J*, 42 (4), 247-254.
43. Bisht, D., Mehrotra, R., Singh, P.A., Atri, S.C., Kumar, A. (1999) Effect of helium-neon laser on wound healing. *Indian J Exp Biol*, 37 (2), 187-189.

44. Abergel, R.P., Lyons, R.F., Castel, J.C., Dwyer, R.M., Uitto, J. (1987) Biostimulation of wound healing by lasers: experimental approaches in animal models and in fibroblast cultures. *J Dermatol Surg Oncol*, 13 (2), 127-133.
45. Reddy, G.K., Stehno-Bittel, L., Enwemeka, C.S. (2001) Laser photostimulation accelerates wound healing in diabetic rats. *Wound Repair Regen*, 9 (3), 248-255.
46. Genovese, M.D., Olivi, G. (2010) Use of laser technology in orthodontics: hard and soft tissue laser treatments. *Eur J Paediatr Dent*, 11 (1), 44-48.
47. Wahl, G., Bastanier, S. (1991) [Soft laser in postoperative care in dentoalveolar treatment]. *ZWR*, 100 (8), 512-515.
48. De Souza, T.O., Martins, M.A., Bussadori, S.K., Fernandes, K.P., Tanji, E.Y., Mesquita-Ferrari, R.A. ve diğerleri. (2010) Clinical evaluation of low-level laser treatment for recurring aphthous stomatitis. *Photomed Laser Surg*, 28 Suppl 2, S85-88.
49. Carvalho, R.L., Alcantara, P.S., Kamamoto, F., Cressoni, M.D., Casarotto, R.A. (2010) Effects of low-level laser therapy on pain and scar formation after inguinal herniation surgery: a randomized controlled single-blind study. *Photomed Laser Surg*, 28 (3), 417-422.
50. Kreisler, M.B., Haj, H.A., Noroozi, N., Willershausen, B. (2004) Efficacy of low level laser therapy in reducing postoperative pain after endodontic surgery-- a randomized double blind clinical study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 33 (1), 38-41.
51. Neiburger, E.J. (1995) The effect of low-power lasers on intraoral wound healing. *N Y State Dent J*, 61 (3), 40-43.
52. Neiburger, E.J. (1999) Rapid healing of gingival incisions by the helium-neon diode laser. *J Mass Dent Soc*, 48 (1), 8-13, 40.
53. Kan, B., Altay, M.A., Tasar, F., Akova, M. (2010) Low-level laser therapy supported teeth extractions of two patients receiving IV zolendronate. *Lasers Med Sci*.
54. Arı, H. (2002). Miyofasiyal ağrı sendromunda laser ve tetik nokta enjeksiyonunun karşılaştırılması. GATA, Ankara.
55. Tuner, J., Hode, L. (1998) It's all in the parameters: a critical analysis of some well-known negative studies on low-level laser therapy. *J Clin Laser Med Surg*, 16 (5), 245-248.
56. Wheeler, J., Slater, N. (1990) Squaring off: The He-Ne vs red diode. *Lasers Optron*, 16, 38-44.

57. White, J.M., Goodis, H.E., Setcos, J.C., Eakle, S., Hulscher, B.E., Rose, C.L. (1993) Effects of pulsed Nd:YAG laser energy on human teeth: a three-year follow-up study. *J Am Dent Assoc*, 124 (7), 45-51.
58. De Bastiani, G., Aldegheri, R., Renzi-Brivio, L., Trivella, G. (1987) Limb lengthening by callus distraction (callotasis). *J Pediatr Orthop*, 7 (2), 129-134.
59. Tavakoli, K., Walsh, W.R., Bonar, F., Smart, R., Wulf, S., Poole, M.D. (1998) The role of latency in mandibular osteodistraction. *J Craniomaxillofac Surg*, 26 (4), 209-219.
60. Tavakoli, K., Stewart, K.J., Poole, M.D. (1998) Distraction osteogenesis in craniofacial surgery: a review. *Ann Plast Surg*, 40 (1), 88-99.
61. Peltier, L. (1990). External skeletal fixation for the treatment of the fractures. Fractures: A history and iconography of their treatment. San Francisco: Norman Publishing
62. Wiedemann, M. (1996) Callus distraction: a new method? A historical review of limb lengthening. *Clin Orthop Relat Res* (327), 291-304.
63. Murray, J.H., Fitch, R.D. (1996) Distraction Osteogenesis: Principles and Indications. *J Am Acad Orthop Surg*, 4 (6), 317-327.
64. Paterson, D. (1990) Leg-lengthening procedures. A historical review. *Clin Orthop Relat Res* (250), 27-33.
65. Peltier, L.F. (1968) A brief history of traction. *J Bone Joint Surg Am*, 50 (8), 1603-1617.
66. Samchukov, M., Cope, J., Cherkashin, A. (2001). Introduction to Distraction Osteogenesis. M. Samchukov, J. Cope & A. Cherkashin (Ed.). Craniofacial Distraction Osteogenesis. St. Louis, Missouri: Mosby, Inc
67. Keçeli, H., Demiralp, B., Muhtarogulları, M., Demiralp, B. (2006) Distraksiyon osteogenez: Yeni kemik formasyonu, tarihçe ve biyolojik prensipler: Bölüm I. *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, 30 (1), 31-41.
68. Codivilla, A. (1905) on the means of lengthening in the lower limbs, the muscles, and tissues, which are shortened through deformity *Am J Orthop Surg*, 2, 353.
69. Ilizarov, G.A. (1989) The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: Part II. The influence of the rate and frequency of distraction. *Clin Orthop Relat Res* (239), 263-285.

70. Ilizarov, G.A. (1989) The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. Part I. The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation. *Clin Orthop Relat Res* (238), 249-281.
71. Ilizarov, G.A. (1988) The principles of the Ilizarov method. *Bull Hosp Jt Dis Orthop Inst*, 48 (1), 1-11.
72. Ilizarov, G.A. (1995) Some possibilities with our method for treating damage to and disorders of locomotor apparatus. *J Craniofac Surg*, 6 (5), 352-354; discussion 355.
73. Ilizarov, G.A. (1969) Some clinical and experimental data concerning lengthening of lower extremities. *Exp Khir Arrestar*, 14, 27.
74. Ilizarov, G.A. (1971) [Basic principles of transosseous compression and distraction osteosynthesis]. *Ortop Travmatol Protez*, 32 (11), 7-15.
75. Ilizarov, G.A., Lediaev, V.I., Shitin, V.P. (1969) [The course of compact bone reparative regeneration in distraction osteosynthesis under different conditions of bone fragment fixation (experimental study)]. *Eksp Khir Anesteziol*, 14 (6), 3-12.
76. Karp, N.S., Thorne, C.H., McCarthy, J.G., Sissons, H.A. (1990) Bone lengthening in the craniofacial skeleton. *Ann Plast Surg*, 24 (3), 231-237.
77. McCarthy, J.G., Schreiber, J., Karp, N., Thorne, C.H., Grayson, B.H. (1992) Lengthening the human mandible by gradual distraction. *Plast Reconstr Surg*, 89 (1), 1-8; discussion 9-10.
78. McCarthy, J.G., Staffenberg, D.A., Wood, R.J., Cutting, C.B., Grayson, B.H., Thorne, C.H. (1995) Introduction of an intraoral bone-lengthening device. *Plast Reconstr Surg*, 96 (4), 978-981.
79. Wassmund, M. (1935). *Lehrbuch der praktischen chirurgie des mundes und der kiefer*. Leipzig, Germany: Hermann Messer.
80. Kazanjian, V. (1941) The interrelationship of dentistry and surgery in the treatment of deformities of the face and jaws *Am J Orthod Oral Surg*, 27, 10.
81. Kole, H. (1959) Surgical operations on the alveolar ridge to correct occlusal abnormalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 12 (4), 413-420 contd.
82. Kole, H. (1959) Surgical operations on the alveolar ridge to correct occlusal abnormalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 12 (3), 277-288 contd.
83. Snyder, C.C., Levine, G.A., Swanson, H.M., Browne, E.Z., Jr. (1973) Mandibular lengthening by gradual distraction. Preliminary report. *Plast Reconstr Surg*, 51 (5), 506-508.

84. Michieli, S., Miotti, B. (1977) Lengthening of mandibular body by gradual surgical-orthodontic distraction. *J Oral Surg*, 35 (3), 187-192.
85. Panikarovskii, V.V., Grigor'ian, A.S., Kaganovich, S.I., Osipian, E.M., Antipova, Z.P. (1982) [Characteristics of mandibular reparative osteogenesis under compression-distraction osteosynthesis (an experimental study)]. *Stomatologiia (Mosk)*, 61 (3), 21-25.
86. Rachmiel, A., Potparic, Z., Jackson, I.T., Sugihara, T., Clayman, L., Topf, J.S. ve diğeri. (1993) Midface advancement by gradual distraction. *Br J Plast Surg*, 46 (3), 201-207.
87. Block, M.S., Cervini, D., Chang, A., Gottsegen, G.B. (1995) Anterior maxillary advancement using tooth-supported distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg*, 53 (5), 561-565.
88. Block, M.S., Akin, R., Chang, A., Gottsegen, G.B., Gardiner, D. (1997) Skeletal and dental movements after anterior maxillary advancement using implant-supported distraction osteogenesis in dogs. *J Oral Maxillofac Surg*, 55 (12), 1433-1439; discussion 1439-1440.
89. Rachmiel, A., Levy, M., Laufer, D., Clayman, L., Jackson, I.T. (1996) Multiple segmental gradual distraction of facial skeleton: an experimental study. *Ann Plast Surg*, 36 (1), 52-59.
90. McCarthy, J.G. (1994) The role of distraction osteogenesis in the reconstruction of the mandible in unilateral craniofacial microsomia. *Clin Plast Surg*, 21 (4), 625-631.
91. Habal, M.B. (1994) New bone formation by biological rhythmic distraction. *J Craniofac Surg*, 5 (5), 344-347.
92. Havlik, R.J., Bartlett, S.P. (1994) Mandibular distraction lengthening in the severely hypoplastic mandible: a problematic case with tongue aplasia. *J Craniofac Surg*, 5 (5), 305-310; discussion 311-302.
93. Moore, M.H., Guzman-Stein, G., Proudman, T.W., Abbott, A.H., Netherway, D.J., David, D.J. (1994) Mandibular lengthening by distraction for airway obstruction in Treacher-Collins syndrome. *J Craniofac Surg*, 5 (1), 22-25.
94. Weil, T.S., Van Sickels, J.E., Payne, C.J. (1997) Distraction osteogenesis for correction of transverse mandibular deficiency: a preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg*, 55 (9), 953-960.
95. Guerrero, C. (1990) Expansion rapida mandibular. *Rev Venez Orthod*, 1-2, 48.

96. Molina, F., Ortiz Monasterio, F. (1995) Mandibular elongation and remodeling by distraction: a farewell to major osteotomies. *Plast Reconstr Surg*, 96 (4), 825-840; discussion 841-822.
97. Polley, J.W., Figueroa, A.A., Charbel, F.T., Berkowitz, R., Reisberg, D., Cohen, M. (1995) Monobloc craniomaxillofacial distraction osteogenesis in a newborn with severe craniofacial synostosis: a preliminary report. *J Craniofac Surg*, 6 (5), 421-423.
98. Cohen, S.R., Rutrick, R.E., Burstein, F.D. (1995) Distraction osteogenesis of the human craniofacial skeleton: initial experience with new distraction system. *J Craniofac Surg*, 6 (5), 368-374.
99. Chin, M., Toth, B.A. (1997) Le Fort III advancement with gradual distraction using internal devices. *Plast Reconstr Surg*, 100 (4), 819-830; discussion 831-812.
100. Chin, M., Toth, B.A. (1996) Distraction osteogenesis in maxillofacial surgery using internal devices: review of five cases. *J Oral Maxillofac Surg*, 54 (1), 45-53; discussion 54.
101. Raisz, L.G. (1990). Physiology of bone. K. L. Becker (Ed.). Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism (3 bs., s. 489-496). Philadelphia: J.B.Lippincott
102. Erkoçak, A. (1980). Genel Histoloji. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları.
103. Ito, K., Perren, S. (2007). Biology and biomechanics in fracture management. T. Rüerdi, R. Buckley & C. Morgan (Ed.). AO Principles of Fracture Management (2nd expanded bs., c. 1, s. 9-32). Davos: Thieme
104. McKibbin, B. (1978) The biology of fracture healing in long bones. *J Bone Joint Surg Br*, 60-B (2), 150-162.
105. Andrew, J.G., Andrew, S.M., Freemont, A.J., Marsh, D.R. (1994) Inflammatory cells in normal human fracture healing. *Acta Orthop Scand*, 65 (4), 462-466.
106. Postacchini, F., Gumina, S., Perugia, D., De Martino, C. (1995) Early fracture callus in the diaphysis of human long bones. Histologic and ultrastructural study. *Clin Orthop Relat Res* (310), 218-228.
107. Schenk, R., Hunziker, E. (1994). Histolojik and ultrastructural features of fracture healing. C. Brighton, G. Friedlaender & J. Lane (Ed.). Bone formation and repair. Rosemont: American Academy of Orthopedic Surgeon

108. Kallio, T.J., Vauhkonen, M.V., Peltonen, J.I., Karaharju, E.O. (1994) Early bone matrix formation during distraction. A biochemical study in sheep. *Acta Orthop Scand*, 65 (4), 467-471.
109. Holbein, O., Neidlinger-Wilke, C., Suger, G., Kinzl, L., Claes, L. (1995) Ilizarov callus distraction produces systemic bone cell mitogens. *J Orthop Res*, 13 (4), 629-638.
110. Mosheiff, R., Cordey, J., Rahn, B.A., Perren, S.M., Stein, H. (1996) The vascular supply to bone in distraction osteoneogenesis: an experimental study. *J Bone Joint Surg Br*, 78 (3), 497-498.
111. Samchukov, M.L., Cope, J., Cherkashin, A. (2001). Biologic basis of new bone formation under the influence of tension stress. M. L. Samchukov, J. Cope & A. Cherkashin (Ed.). *Craniofasial Distraction Osteogenesis* (1 bs., s. 21-36). St.Louis, Missouri: Mosby
112. Irianov, Y. (1996) Peculiarities of angiogenesis in distraction regenerates. *Genij Ortopedii*, 2-3, 132.
113. Maffulli, N. (1996) Callotasis lengthening: a review of some technical aspects. *Bull Hosp Jt Dis*, 54 (4), 249-254.
114. Schenk, R. (1994). Histology of distraction osteogenesis. C. Brighton, G. Friedlaender & J. Lane (Ed.). *Bone formation and repair*. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons
115. Windhager, R., Tsuboyama, T., Siegl, H., Groszschmidt, K., Seidl, G., Schneider, B. ve diğeri. (1995) Effect of bone cylinder length on distraction osteogenesis in the rabbit tibia. *J Orthop Res*, 13 (4), 620-628.
116. Yasui, N., Sato, M., Ochi, T., Kimura, T., Kawahata, H., Kitamura, Y. ve diğeri. (1997) Three modes of ossification during distraction osteogenesis in the rat. *J Bone Joint Surg Br*, 79 (5), 824-830.
117. Li, G., Simpson, A.H., Triffitt, J.T. (1999) The role of chondrocytes in intramembranous and endochondral ossification during distraction osteogenesis in the rabbit. *Calcif Tissue Int*, 64 (4), 310-317.
118. Tajana, G.F., Morandi, M., Zembo, M.M. (1989) The structure and development of osteogenetic repair tissue according to Ilizarov Technique in man. Characterization of extracellular matrix. *Orthopedics*, 12 (4), 515-523.
119. Makarov, M.R., Samchukov, M.L., Cope, J.B., Muirhead, D. (2001). Distraction Histiogenesis. M. L. Samchukov, J. B. Cope & A. M. Cherkashin (Ed.). *Craniofacial Distraction Osseogenesis* (s. 73-128). St. Louis, Missouri: Mosby

120. Fisher, E., Staffenberg, D.A., McCarthy, J.G., Miller, D.C., Zeng, J. (1997) Histopathologic and biochemical changes in the muscles affected by distraction osteogenesis of the mandible. *Plast Reconstr Surg*, 99 (2), 366-371.
121. Holm, I., Steen, H., Ludvigsen, P., Bjerkreim, I. (1995) Unchanged muscle function after bilateral femoral lengthening. A prospective study of 9 patients with a 2-year follow-up. *Acta Orthop Scand*, 66 (3), 258-260.
122. Kawamura, B., Hosono, S., Takahashi, T., Yano, T., Kobayashi, Y., Shibata, N. ve diğeri. (1968) Limb lengthening by means of subcutaneous osteotomy. Experimental and clinical studies. *J Bone Joint Surg Am*, 50 (5), 851-878.
123. Leivseth, G., Reikeras, O. (1992) Thigh muscle atrophy after femoral shortening. Vastus intermedius cross-section studied in osteotomized rats. *Acta Orthop Scand*, 63 (4), 427-429.
124. Hayatsu, K., De Deyne, P.G. (2001) Muscle adaptation during distraction osteogenesis in skeletally immature and mature rabbits. *J Orthop Res*, 19 (5), 897-905.
125. Huang, S.C., Chang, C.W. (1997) Electrophysiologic evaluation of neuromuscular functions during limb lengthening by callus distraction. *J Formos Med Assoc*, 96 (3), 172-178.
126. Kunimori, K., Maruoka, Y., Sato, M., Harada, K., Omura, K. (2007) The effect of mandibular distraction osteogenesis on the histology and immunohistology of keratinized gingiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 103 (6), 738-744.
127. Kruse-Losler, B., Floren, C., Stratmann, U., Joos, U., Meyer, U. (2005) Histologic, histomorphometric and immunohistologic changes of the gingival tissues immediately following mandibular osteodistraction. *J Clin Periodontol*, 32 (1), 98-103.
128. Roberts, W. (2000). Bone physiology, metabolism, and biomechanics in orthodontic practice. T. Graber & R. Vanarsdall (Ed.). *Orthodontics, current principles and techniques* (s. 193-257). St Louis: Mosby
129. Cope, J.B., Samchukov, M.L., Cherkashin, A.M. (1999) Mandibular distraction osteogenesis: a historic perspective and future directions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 115 (4), 448-460.
130. Mutlu, İ. (2005). Distraksiyon osteogenezisi uygulanan tavşanlarda hiperbarik oksijen tedavisi etkinliğinin değerlendirilmesi. GATA, Ankara.
131. Cohen, S.R., Holmes, R.E. (2001) Internal Le Fort III distraction with biodegradable devices. *J Craniofac Surg*, 12 (3), 264-272.

132. Dorfman, D.W., Ciminello, F.S., Wong, G.B. (2009) Craniofacial distractor applicator. *J Craniofac Surg*, 20 (2), 475-477.
133. Samchukov, M.L., Cope, J.B., Harper, R.P., Ross, J.D. (1998) Biomechanical considerations of mandibular lengthening and widening by gradual distraction using a computer model. *J Oral Maxillofac Surg*, 56 (1), 51-59.
134. Ilizarov, G.A. (1992). Transosseous Osteosynthesis. Heidelberg: Springer-Verlag.
135. Saulacic, N., Zix, J., Iizuka, T. (2009) Complication rates and associated factors in alveolar distraction osteogenesis: a comprehensive review. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 38 (3), 210-217.
136. Cherkashin, A.M., Samchukov, M.L. (2001). Potential Mistakes and Complications. M. L. Samchukov, J. B. Cope & A. M. Cherkashin (Ed.). Craniofacial Distraction Osteogenesis (s. 581-603). St Louise, Missouri: Mosby
137. Perdijk, F.B., Meijer, G.J., Strijen, P.J., Koole, R. (2007) Complications in alveolar distraction osteogenesis of the atrophic mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 36 (10), 916-921.
138. Saulacic, N., Somosa Martin, M., de Los Angeles Leon Camacho, M., Garcia Garcia, A. (2007) Complications in alveolar distraction osteogenesis: A clinical investigation. *J Oral Maxillofac Surg*, 65 (2), 267-274.
139. Herford, A.S., Audia, F. (2004) Maintaining vector control during alveolar distraction osteogenesis: a technical note. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 19 (5), 758-762.
140. Saulacic, N., Somoza-Martin, M., Gandara-Vila, P., Garcia-Garcia, A. (2005) Relapse in alveolar distraction osteogenesis: an indication for overcorrection. *J Oral Maxillofac Surg*, 63 (7), 978-981.
141. Wolvius, E.B., Scholtmeijer, M., Weijland, M., Hop, W.C., van der Wal, K.G. (2007) Complications and relapse in alveolar distraction osteogenesis in partially dentulous patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 36 (8), 700-705.
142. Mohamed, A.M., Al Bishri, A., Mohamed, A.H. (2010) Distraction osteogenesis as followed by CT scan in Pierre Robin sequence. *J Craniomaxillofac Surg*.
143. Vega, L.G., Bilbao, A. (2010) Alveolar distraction osteogenesis for dental implant preparation: an update. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 22 (3), 369-385, vi.

144. Cope, J.B., Samchukov, M.L. (2000) Regenerate bone formation and remodeling during mandibular osteodistraction. *Angle Orthod*, 70 (2), 99-111.
145. Norholt, S.E., Jensen, J., Schou, S., Pedersen, T.K. (2010) Complications after mandibular distraction osteogenesis: a retrospective study of 131 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*.
146. Choi, I.H., Chung, C.Y., Cho, T.J., Yoo, W.J. (2002) Angiogenesis and mineralization during distraction osteogenesis. *J Korean Med Sci*, 17 (4), 435-447.
147. Tsubota, S., Tsuchiya, H., Shinokawa, Y., Tomita, K., Minato, H. (1999) Transplantation of osteoblast-like cells to the distracted callus in rabbits. *J Bone Joint Surg Br*, 81 (1), 125-129.
148. Pampu, A.A., Dolanmaz, D., Tuz, H.H., Avunduk, M.C., Kisnisci, R.S. (2008) Histomorphometric evaluation of the effects of zoledronic acid on mandibular distraction osteogenesis in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg*, 66 (5), 905-910.
149. Little, D.G., Cornell, M.S., Briody, J., Cowell, C.T., Arbuckle, S., Cooke-Yarborough, C.M. (2001) Intravenous pamidronate reduces osteoporosis and improves formation of the regenerate during distraction osteogenesis. A study in immature rabbits. *J Bone Joint Surg Br*, 83 (7), 1069-1074.
150. Omi, H., Kusumi, T., Kijima, H., Toh, S. (2007) Locally administered low-dose alendronate increases bone mineral density during distraction osteogenesis in a rabbit model. *J Bone Joint Surg Br*, 89 (7), 984-988.
151. Takahashi, M., Yukata, K., Matsui, Y., Abbaspour, A., Takata, S., Yasui, N. (2006) Bisphosphonate modulates morphological and mechanical properties in distraction osteogenesis through inhibition of bone resorption. *Bone*, 39 (3), 573-581.
152. al Ruhaimi, K.A. (2001) Comparison of different distraction rates in the mandible: an experimental investigation. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 30 (3), 220-227.
153. Tekin, U., Tuz, H.H., Onder, E., Ozkaynak, O., Korkusuz, P. (2008) Effects of alendronate on rate of distraction in rabbit mandibles. *J Oral Maxillofac Surg*, 66 (10), 2042-2049.
154. Higuchi, Y., Kabasawa, Y., Sato, M., Kikuchi, T., Aoki, K., Ohya, K. ve diğ erleri. (2010) Effect of recombinant human fibroblast growth factor-2 on bone formation in rabbit mandibular distraction models using beta-tricalcium phosphate. *Congenit Anom (Kyoto)*, 50 (2), 95-104.

155. Stewart, K.J., Weyand, B., van't Hof, R.J., White, S.A., Lvoff, G.O., Maffulli, N. ve diğeri. (1999) A quantitative analysis of the effect of insulin-like growth factor-1 infusion during mandibular distraction osteogenesis in rabbits. *Br J Plast Surg*, 52 (5), 343-350.
156. Yamane, K., Okano, T., Kishimoto, H., Hagino, H. (1999) Effect of ED-71 on modeling of bone in distraction osteogenesis. *Bone*, 24 (3), 187-193.
157. Paccione, M.F., Mehrara, B.J., Warren, S.M., Greenwald, J.A., Spector, J.A., Luchs, J.S. ve diğeri. (2001) Rat mandibular distraction osteogenesis: latency, rate, and rhythm determine the adaptive response. *J Craniofac Surg*, 12 (2), 175-182.
158. Pampu, A.A., Dolanmaz, D., Tuz, H.H., Karabacakoglu, A. (2006) Experimental evaluation of the effects of zoledronic acid on regenerate bone formation and osteoporosis in mandibular distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg*, 64 (8), 1232-1236.
159. Pampu, A.A., Ozkaynak, O., Senel, F.C., Cankaya, M., Dolanmaz, D., Ersoz, S. ve diğeri. (2009) The effects of osteoformin on mineralisation and quality of newly formed bone during mandibular distraction osteogenesis in rabbits. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 108 (6), 833-837.
160. Singare, S., Li, D., Liu, Y., Wu, Z., Wang, J. (2006) The effect of latency on bone lengthening force and bone mineralization: an investigation using strain gauge mounted on internal distractor device. *Biomed Eng Online*, 5, 18.
161. Smith, S.W., Sachdeva, R.C., Cope, J.B. (1999) Evaluation of the consolidation period during osteodistraction using computed tomography. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 116 (3), 254-263.
162. Djasim, U.M., Wolvius, E.B., van Neck, J.W., Weinans, H., van der Wal, K.G. (2007) Recommendations for optimal distraction protocols for various animal models on the basis of a systematic review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 36 (10), 877-883.
163. Houghton, G.R., Duriez, J. (1980) [Tibial lengthening by transepiphyseal distraction of the proximal growth plate. An experimental study in the rabbit (author's transl)]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*, 66 (6), 351-356.
164. Kojimoto, H., Yasui, N., Goto, T., Matsuda, S., Shimomura, Y. (1988) Bone lengthening in rabbits by callus distraction. The role of periosteum and endosteum. *J Bone Joint Surg Br*, 70 (4), 543-549.
165. Komuro, Y., Takato, T., Harii, K., Yonemara, Y. (1994) The histologic analysis of distraction osteogenesis of the mandible in rabbits. *Plast Reconstr Surg*, 94 (1), 152-159.

166. Zheng, L.W., Ma, L., Cheung, L.K. (2009) Comparison of gene expression of osteogenic factors between continuous and intermittent distraction osteogenesis in rabbit mandibular lengthening. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 108 (4), 496-499.
167. Wang, L., Cao, J., Lei, D.L., Cheng, X.B., Yang, Y.W., Hou, R. ve diğerleri. (2009) Effects of nerve growth factor delivery via a gel to inferior alveolar nerve in mandibular distraction osteogenesis. *J Craniofac Surg*, 20 (6), 2188-2192.
168. Miloro, M., Miller, J.J., Stoner, J.A. (2007) Low-level laser effect on mandibular distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg*, 65 (2), 168-176.
169. Kreisner, P.E., Blaya, D.S., Gaiao, L., Maciel-Santos, M.E., Etges, A., Santana-Filho, M. ve diğerleri. (2010) Histological evaluation of the effect of low-level laser on distraction osteogenesis in rabbit mandibles. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 15 (4), e616-618.
170. Altug, H. (2004). Tavşanlarda latent süreleri farklı uygulanan periosteal distraksiyon osteogenezisi ile elde edilen yeni kemik dokularının klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmesi. GATA, Ankara.
171. Polat, H.B., Yeler, H., Gumus, C., Bulut, H.E., Kucuk, D. (2009) Effect of oil-based calcium hydroxide (Osteoinductal) on distraction osteogenesis in rabbit mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 107 (6), e30-36.
172. Mofid, M.M., Inoue, N., Atabey, A., Marti, G., Chao, E.Y., Manson, P.N. ve diğerleri. (2002) Callus stimulation in distraction osteogenesis. *Plast Reconstr Surg*, 109 (5), 1621-1629.
173. do Amaral, C.M., Di Domizio, G., Tiziani, V., Galhardi, F., Buzzo, C.L., Rinco, T. ve diğerleri. (1997) Gradual bone distraction in craniosynostosis. Preliminary results in seven cases. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 31 (1), 25-37.
174. Swennen, G., Schliephake, H., Dempf, R., Schierle, H., Malevez, C. (2001) Craniofacial distraction osteogenesis: a review of the literature: Part 1: clinical studies. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 30 (2), 89-103.
175. White, S.H., Kenwright, J. (1990) The timing of distraction of an osteotomy. *J Bone Joint Surg Br*, 72 (3), 356-361.
176. Aida, T., Yoshioka, I., Tominaga, K., Fukuda, J. (2003) Effects of latency period in a rabbit mandibular distraction osteogenesis. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 32 (1), 54-62; discussion 63.

177. Cheung, L.K., Zheng, L.W., Ma, L. (2006) Effect of distraction rates on expression of bone morphogenetic proteins in rabbit mandibular distraction osteogenesis. *J Craniomaxillofac Surg*, 34 (5), 263-269.
178. Ilizarov, G.A. (1990) Clinical application of the tension-stress effect for limb lengthening. *Clin Orthop Relat Res* (250), 8-26.
179. Fischgrund, J., Paley, D., Suter, C. (1994) Variables affecting time to bone healing during limb lengthening. *Clin Orthop Relat Res* (301), 31-37.
180. Goldstein, S., Waanders, N., Guldborg, R., Steen, H., Senunas, L., Goulet, J. ve diğeri. (1994). Stress morphology relationships during distraction osteogenesis: linkages between mechanical and architectural factors in molecular regulation. C. Brighton, G. Friedlaender & J. Lane (Ed.). Bone formation and repair. (s. 405-419). Rosemont: The American Academy of Orthopaedic Surgeons Symposium
181. Williams, J.K., Rowe, N.M., Mackool, R.J., Levine, J.P., Hollier, L.H., Longaker, M.T. ve diğeri. (1998) Controlled multiplanar distraction of the mandible, Part II: Laboratory studies of sagittal (anteroposterior) and vertical (superoinferior) movements. *J Craniofac Surg*, 9 (6), 504-513.
182. Suer, B., Gunaydin, Y., Ortakoglu, K., Kaya, A., Aydintug, Y., Mutlu, I. (2005) The effect of hyperbaric oxygenation on osteogenesis induced by periosteal distraction in rabbits: A preliminary report. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 34 (Supplement 1), 110.
183. Djasim, U.M., Mathot, B.J., Wolvius, E.B., van Neck, J.W., van der Wal, K.G. (2009) Histomorphometric comparison between continuous and discontinuous distraction osteogenesis. *J Craniomaxillofac Surg*, 37 (7), 398-404.
184. Lu, M., Rabie, A.B. (2004) Quantitative assessment of early healing of intramembranous and endochondral autogenous bone grafts using micro-computed tomography and Q-win image analyzer. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 33 (4), 369-376.
185. Cakarer, S., Olgac, V., Aksakalli, N., Tang, A., Keskin, C. (2010) Acceleration of consolidation period by thrombin peptide 508 in tibial distraction osteogenesis in rats. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 48 (8), 633-636.
186. Inyang, A.F., Schwarz, D.A., Jamali, A.M., Buchman, S.R. (2010) Quantitative histomorphometric assessment of regenerate cellularity and bone quality in mandibular distraction osteogenesis after radiation therapy. *J Craniofac Surg*, 21 (5), 1438-1442.

187. Hwang, Y.J., Choi, J.Y. (2010) Addition of mesenchymal stem cells to the scaffold of platelet-rich plasma is beneficial for the reduction of the consolidation period in mandibular distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg*, 68 (5), 1112-1124.
188. Wei, H., Zili, L., Yuanlu, C., Biao, Y., Cheng, L., Xiaoxia, W. ve diğerleri. (2010) Effect of icariin on bone formation during distraction osteogenesis in the rabbit mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg*.
189. Roubenoff, R., Kehayias, J.J., Dawson-Hughes, B., Heymsfield, S.B. (1993) Use of dual-energy x-ray absorptiometry in body-composition studies: not yet a "gold standard". *Am J Clin Nutr*, 58 (5), 589-591.
190. Kilic, E., Ozec, I., Yeler, H., Korkmaz, A., Ayas, B., Gumus, C. (2008) Effects of simvastatin on mandibular distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg*, 66 (11), 2233-2238.
191. Zhang, W.B., Zheng, L.W., Chua, D., Cheung, L.K. (2010) Bone regeneration after radiotherapy in an animal model. *J Oral Maxillofac Surg*, 68 (11), 2802-2809.
192. Takeuchi, S., Matsuo, A., Chiba, H. (2010) Beneficial role of periosteum in distraction osteogenesis of mandible: its preservation prevents the external bone resorption. *Tohoku J Exp Med*, 220 (1), 67-75.
193. Ali, M.N., Ejiri, S., Kobayashi, T., Anwar, R.B., Oda, K., Ohshima, H. ve diğerleri. (2009) Histologic study of the cellular events during rat mandibular distraction osteogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 107 (3), 325-335.
194. Casap, N., Venezia, N.B., Wilensky, A., Samuni, Y. (2008) VEGF facilitates periosteal distraction-induced osteogenesis in rabbits: a micro-computerized tomography study. *Tissue Eng Part A*, 14 (2), 247-253.
195. Sant'Anna, E.F., Gomez, D.F., Sumner, D.R., Williams, J.M., Figueroa, A.A., Ostric, S.A. ve diğerleri. (2006) Micro-computed tomography evaluation of the glenoid fossa and mandibular condyle bone after bilateral vertical ramus mandibular distraction in a canine model. *J Craniofac Surg*, 17 (3), 611-619.
196. Jiang, X., Zou, S., Ye, B., Zhu, S., Liu, Y., Hu, J. (2010) bFGF-Modified BMSCs enhance bone regeneration following distraction osteogenesis in rabbits. *Bone*, 46 (4), 1156-1161.
197. Verron, E., Gauthier, O., Janvier, P., Pilet, P., Lesoeur, J., Bujoli, B. ve diğerleri. (2010) In vivo bone augmentation in an osteoporotic environment using bisphosphonate-loaded calcium deficient apatite. *Biomaterials*, 31 (30), 7776-7784.

198. Maimoun, L., Brennan, T.C., Badoud, I., Dubois-Ferriere, V., Rizzoli, R., Ammann, P. (2010) Strontium ranelate improves implant osseointegration. *Bone*, 46 (5), 1436-1441.
199. Stok, K.S., Noel, D., Apparailly, F., Gould, D., Chernajovsky, Y., Jorgensen, C. ve diğ erleri. (2010) Quantitative imaging of cartilage and bone for functional assessment of gene therapy approaches in experimental arthritis. *J Tissue Eng Regen Med*, 4 (5), 387-394.
200. Mondy, W.L., Cameron, D., Timmermans, J.P., De Clerck, N., Sasov, A., Casteleyn, C. ve diğ erleri. (2009) Computer-aided design of microvasculature systems for use in vascular scaffold production. *Biofabrication*, 1 (3), 035002.
201. Kiessling, F., Greschus, S., Lichy, M.P., Bock, M., Fink, C., Vosseler, S. ve diğ erleri. (2004) Volumetric computed tomography (VCT): a new technology for noninvasive, high-resolution monitoring of tumor angiogenesis. *Nat Med*, 10 (10), 1133-1138.
202. Kaiser, J., Hola, M., Galiova, M., Novotny, K., Kanicky, V., Martinec, P. ve diğ erleri. (2010) Investigation of the microstructure and mineralogical composition of urinary calculi fragments by synchrotron radiation X-ray microtomography: a feasibility study. *Urol Res*.
203. Ayoub, A.F., Duncan, C.M., McLean, G.R., Moos, K.F., Chibbaro, P.D. (2002) Response of patients and families to lengthening of the facial bones by extraoral distraction osteogenesis: a review of 14 patients. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 40 (5), 397-405.
204. Primrose, A.C., Broadfoot, E., Diner, P.A., Molina, F., Moos, K.F., Ayoub, A.F. (2005) Patients' responses to distraction osteogenesis: a multi-centre study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 34 (3), 238-242.
205. Stein, E., Koehn, J., Sutter, W., Wendtlandt, G., Wanschitz, F., Thurnher, D. ve diğ erleri. (2008) Initial effects of low-level laser therapy on growth and differentiation of human osteoblast-like cells. *Wien Klin Wochenschr*, 120 (3-4), 112-117.
206. Kahraman, S.A. (2004) Low-level laser therapy in oral and maxillofacial surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 16 (2), 277-288.
207. Guzzardella, G.A., Fini, M., Torricelli, P., Giavaresi, G., Giardino, R. (2002) Laser stimulation on bone defect healing: an in vitro study. *Lasers Med Sci*, 17 (3), 216-220.
208. Denadai, A.S., de Carvalho Pde, T., dos Reis, F.A., Belchior, A.C., Pereira, D.M., Dourado, D.M. ve diğ erleri. (2009) Morphometric and histological analysis of low-power laser influence on bone morphogenetic protein in bone defects repair. *Lasers Med Sci*, 24 (5), 689-695.

209. Khadra, M., Kasem, N., Haanaes, H.R., Ellingsen, J.E., Lyngstadaas, S.P. (2004) Enhancement of bone formation in rat calvarial bone defects using low-level laser therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 97 (6), 693-700.
210. Hubler, R., Blando, E., Gaiao, L., Kreisner, P.E., Post, L.K., Xavier, C.B. ve diğerleri. (2010) Effects of low-level laser therapy on bone formed after distraction osteogenesis. *Lasers Med Sci*, 25 (2), 213-219.
211. Cerqueira, A., Silveira, R.L., Oliveira, M.G., Sant'ana Filho, M., Heitz, C. (2007) Bone tissue microscopic findings related to the use of diode laser (830 nm) in ovine mandible submitted to distraction osteogenesis. *Acta Cir Bras*, 22 (2), 92-97.
212. Kazem Shakouri, S., Soleimanpour, J., Salekzamani, Y., Oskuie, M.R. (2010) Effect of low-level laser therapy on the fracture healing process. *Lasers Med Sci*, 25 (1), 73-77.
213. Barushka, O., Yaakobi, T., Oron, U. (1995) Effect of low-energy laser (He-Ne) irradiation on the process of bone repair in the rat tibia. *Bone*, 16 (1), 47-55.
214. Ozawa, Y., Shimizu, N., Kariya, G., Abiko, Y. (1998) Low-energy laser irradiation stimulates bone nodule formation at early stages of cell culture in rat calvarial cells. *Bone*, 22 (4), 347-354.
215. Ueda, Y., Shimizu, N. (2001) Pulse irradiation of low-power laser stimulates bone nodule formation. *J Oral Sci*, 43 (1), 55-60.
216. Ueda, Y., Shimizu, N. (2003) Effects of pulse frequency of low-level laser therapy (LLLT) on bone nodule formation in rat calvarial cells. *J Clin Laser Med Surg*, 21 (5), 271-277.
217. Shimizu, N., Mayahara, K., Kiyosaki, T., Yamaguchi, A., Ozawa, Y., Abiko, Y. (2007) Low-intensity laser irradiation stimulates bone nodule formation via insulin-like growth factor-I expression in rat calvarial cells. *Lasers Surg Med*, 39 (6), 551-559.
218. Fang, T.D., Salim, A., Xia, W., Nacamuli, R.P., Guccione, S., Song, H.M. ve diğerleri. (2005) Angiogenesis is required for successful bone induction during distraction osteogenesis. *J Bone Miner Res*, 20 (7), 1114-1124.
219. Matsuyama, J., Ohnishi, I., Kageyama, T., Oshida, H., Suwabe, T., Nakamura, K. (2005) Osteogenesis and angiogenesis in regenerating bone during transverse distraction: quantitative evaluation using a canine model. *Clin Orthop Relat Res* (433), 243-250.

220. Amir, L.R., Becking, A.G., Jovanovic, A., Perdijk, F.B., Everts, V.,Bronckers, A.L. (2006) Formation of new bone during vertical distraction osteogenesis of the human mandible is related to the presence of blood vessels. *Clin Oral Implants Res*, 17 (4), 410-416.
221. Garavello, I., Baranauskas, V.,da Cruz-Hofling, M.A. (2004) The effects of low laser irradiation on angiogenesis in injured rat tibiae. *Histol Histopathol*, 19 (1), 43-48.
222. Garavello-Freitas, I., Baranauskas, V., Joazeiro, P.P., Padovani, C.R., Dal Pai-Silva, M.,da Cruz-Hofling, M.A. (2003) Low-power laser irradiation improves histomorphometrical parameters and bone matrix organization during tibia wound healing in rats. *J Photochem Photobiol B*, 70 (2), 81-89.