

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**RADYOFREKANS VE ELEKTROKOTER CİHAZI İLE YAPILACAK
İNSİZYONLARIN, KONVANSİYONEL BİSTÜRİ İNSİZYONLARI İLE
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL VE HİSTOPATOLOJİK OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Dt. Zafer Burak HASAR

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Nurdan ÖZMERİÇ KURTULUŞ

ANKARA
Haziran 2008

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**RADYOFREKANS VE ELEKTROKOTER CİHAZI İLE YAPILACAK
İNSİZYONLARIN, KONVANSİYONEL BİSTÜRİ İNSİZYONLARI İLE
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL VE HİSTOPATOLOJİK OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Dt. Zafer Burak HASAR

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Nurdan ÖZMERİÇ KURTULUŞ

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 03/2004–
20 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
Haziran 2008

İÇİNDEKİLER

Kabul Ve Onay	-
İçindekiler	1
Şekiller, Resimler, Grafikler	II-III
Tablolar	IV-V
Semboller, Kısaltmalar	VI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
3. GEREÇ ve YÖNTEM	45
4. BULGULAR	54
5. TARTIŞMA	80
6. SONUÇ	88
7. ÖZET	92
8. SUMMARY	94
9. KAYNAKLAR	96
10. EKLER	119
11. ÖZGEÇMİŞ	121

ŞEKİLLER, RESİMLER, GRAFİKLER

Şekiller

- Şekil 1:** Elektromanyetik Spektrum
Şekil 2: Yara İyileşme Süreci
Şekil 3: L-Arjinin ile NOS Reaksiyonu
Şekil 4: Farklı NO seviyelerinin yara iyileşmesi üzerindeki etkisi
Şekil 5: Yara İyileşmesi İle İlgili Nitrik Oksit Mekanizmaları

Resimler

- Resim 1:** Çalışmamızda kullanılan radyofrekans cihazı
Resim 2: Elektrot ucu tipleri
Resim 3: Çalışmamızda kullanılan radyofrekans cihazının anten plakası
Resim 4: Çalışmamızda kullanılan bir *Wistar* rat'ın ağız içi görüntüsü
Resim 5: Konvansiyonel bistüri sapı ve uçlarının görüntüsü
Resim 6: Çalışmamızda kullanılan elektrocerrahi ünitesinin görüntüsü
Resim 7: Çalışmamızda kullanılan radyofrekans cihazının görüntüsü
Resim 8: Operasyon sırasında sütür atma görüntüsü
Resim 9: Konvansiyonel bistüri ile biyopsi alma görüntüsü
Resim 10: Radyofrekans cihazı ile biyopsi alma görüntüsü
Resim 11: Bistüri grubuna ait bir ratın 2. gün yara iyileşme görüntüsü
Resim 12: Elektrocerrahi grubuna ait bir ratın 2. gün yara iyileşmesi görüntüsü
Resim 13: Radyocerrahi grubuna ait bir ratın 2. gün yara iyileşmesi görüntüsü
Resim 14: Bistüri grubuna ait bir ratın 7. gün yara iyileşme görüntüsü
Resim 15: Elektrocerrahi grubuna ait bir ratın 7. gün yara iyileşme görüntüsü
Resim 16: Radyocerrahi grubuna ait bir ratın 7.gün yara iyileşme görüntüsü
Resim 17: Bistüri grubuna ait bir ratın 14.gün yara iyileşme görüntüsü
Resim 18: Elektrocerrahi grubuna ait bir ratın 14.gün yara iyileşme görüntüsü
Resim 19: Radyocerrahi grubuna ait bir ratın 14.gün yara iyileşme görüntüsü
Resim 20: Radyocerrahi grubundaki 9 numaralı rata ait 2. biyopsinin, iNOS değerlendirilen kesitinde izlenen pozitif enflamatuar hücreler (ok)(DAB x400)
Resim 21: Elektrocerrahi grubundaki 7 numaralı rata ait 2. biyopsinin, iNOS değerlendirilen kesitinde izlenen pozitif enflamatuar hücreler (ok)(DAB x400)
Resim 22: Bistüri grubundaki 4 numaralı rata ait 2. biyopsinin, iNOS değerlendirilen kesitinde izlenen pozitif enflamatuar hücreler (ok)(DAB x400)

- Resim 23:** Elektrocerrahi grubundaki 2 numaralı rata ait 2. biyopsinin, HSP70 değeriendirilen kesitinde izlenen pozitif enflamatuvar hücreler (ok)(DAB x400)
- Resim 24:** Bistüri grubundaki 2 numaralı rata ait 2. biyopsinin, HSP70 değeriendirilen kesitinde izlenen pozitif enflamatuvar hücreler (ok)(DAB x400)
- Resim 25:** Radyocerrahi grubundaki 4 numaralı rata ait 2. biyopsinin, HSP70 değeriendirilen kesitinde izlenen pozitif enflamatuvar hücreler (ok)(DAB x400)

Grafikler:

- Grafik 1:** Yaralanmayı takip eden günlerde Nitrik Oksit üretim miktarı
- Grafik 2:** Bistüri grubu 2. biyopsilerinin iNOS değeriendirilen kesitlerindeki yara bölgesi izlenebilirliği
- Grafik 3:** Radyocerrahi grubu 2. biyopsilerinin iNOS değeriendirilen kesitlerindeki yara bölgesi izlenebilirliği
- Grafik 4:** Elektrocerrahi grubu 2. biyopsilerinin iNOS değeriendirilen kesitlerindeki yara bölgesi izlenebilirliği
- Grafik 5:** Bistüri grubu 2. biyopsi kesitlerinin HSP70 ile boyanma miktarı
- Grafik 6:** Elektrocerrahi grubu 2. biyopsi kesitlerinin iNOS ile boyanma miktarı
- Grafik 7:** Elektrocerrahi grubu 2. biyopsilerinin Hsp70 değeriendirilen kesitlerindeki enflamasyon miktarı
- Grafik 8:** Bistüri grubu 2. biyopsilerinin iNOS değeriendirilen kesitlerindeki enflamasyon miktarı

TABLÖLAR

- Tablo 1:** Elektrocerrahi ünitesinin üretebildiği dalga tiplerinin özellikleri
- Tablo 2:** Radyocerrahi ünitesinin üretebildiği dalga tiplerinin özellikleri
- Tablo 3:** Çalışma takvimi
- Tablo 4:** Hemostaz skorlarının değer tanımı
- Tablo 5:** Doku koagülasyonu skorlarının tanımlanması
- Tablo 6:** Doku yapışma skorlarının tanımlanması
- Tablo 7:** Çalışma boyunca her rat için kullanılan form örneği
- Tablo 8:** Enflamasyon miktarı skorlarının tanımlanması
- Tablo 9:** Boyanma miktarı skorlarının tanımlanması
- Tablo 10:** Çalışmada kullanılan ratların sakrifikasyon günleri
- Tablo 11:** Radyocerrahi grubu ratlarına ait klinik parametre değerlendirmeleri
- Tablo 12:** Bistüri grubu ratlarına ait klinik parametre değerlendirmeleri
- Tablo 13:** Elektrocerrahi grubu ratlarına ait klinik parametre değerlendirmeleri
- Tablo 14:** Tüm gruplarda 1. biyopsi sonrası Hsp70 değerlendirilen kesitlerdeki; boyanma varlığı, enflamasyon ve boyanma miktarı skorları
- Tablo 15:** Tüm gruplarda 2. biyopsi sonrası Hsp70 değerlendirilen kesitlerdeki; boyanma varlığı, enflamasyon ve boyanma miktarı skorları
- Tablo 16:** Tüm gruplarda 1. biyopsi sonrası iNOS değerlendirilen kesitlerdeki; boyanma varlığı, enflamasyon ve boyanma miktarı skorları
- Tablo 17:** Tüm gruplarda 2. biyopsi sonrası iNOS değerlendirilen kesitlerdeki; boyanma varlığı, enflamasyon ve boyanma miktarı skorları
- Tablo 20:** Bistüri, Elektrocerrahi ve Radyocerrahi gruplarındaki HSP70 ve iNOS değerlendirilen kesitlerin; ayrı ayrı yara bölgesi izlenebilirliği, enflamasyon miktarı ve boyanma miktarı açısından istatistiksel olarak değerlendirmesi
- Tablo 21:** Bistüri, Elektrocerrahi ve Radyocerrahi grubu ratlarının ağırlık kaybı, hemostaz, doku koagülasyonu ve doku yapışması açısından istatistiksel değerlendirmesi
- Tablo 22:** Hemostaz, doku koagülasyonu ve doku yapışması parametreleri açısından hangi gruplarda fark olduğunun değerlendirmesi
- Tablo 23 :** Hemostaz, doku koagülasyonu ve doku yapışması parametrelerinin ortalama sıra değerleri
- Tablo 24:** Bistüri grubu içerisinde; ağırlık kaybı, hemostaz, doku koagülasyonu, doku yapışması, yara bölgesi izlenebilirliği, enflamasyon miktarı ve boyanma miktarı parametrelerinin birbirleriyle korelasyonu
- Tablo 25:** Elektrocerrahi grubu içerisinde; ağırlık kaybı, hemostaz, doku koagülasyonu, doku yapışması, yara bölgesi izlenebilirliği, enflamasyon miktarı ve boyanma miktarı parametrelerinin birbirleriyle korelasyonu

- Tablo 26:** Radyocerrahi grubu içerisinde; ağırlık kaybı, hemostaz, doku koagülasyonu, doku yapışması, yara bölgesi izlenebilirliği, enflamasyon miktarı ve boyanma miktarı parametrelerinin birbirleriyle korelasyonu
- Tablo 27:** Sakrifikasyon günlerinin; Bistüri, Elektrocerrahi ve Radyocerrahi grubunun iNOS ve Hsp70 araştırılan kesitlerindeki boyanma miktarı ve enflamasyon miktarı değerleriyle ilişkisi
- Tablo 28:** Elektrocerrahi grubunun Hsp70 araştırılan kesitlerindeki enflamasyon miktarının farklılık gösterdiğini günler
- Tablo 29:** Grupların hemostaz, doku koagülasyonu ve doku yapışması açısından olumluluk derecesi

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

- NO: Nitrik oksit
- NOS: Nitrik oksit sentaz
- iNOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
- e-NOS: Endoteliyal nitrik oksit sentaz
- n-NOS: Nöronal nitrik oksit sentaz
- HSP: Isı Şok Proteini (Heat Shock Protein)
- HSF: Isı şok faktörü
- VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
- IL-1:interlökin-1
- TGF β -1: transforming growth factor β -1
- L-NIL: Nw- imino ethyl L-lysine
- B Grubu: Bistüri Grubu
- E Grubu: Elektrocerrahi Grubu
- R Grubu: Radyocerrahi Grubu
- DD: Değerlendirme dışı
- YBİ: Yara bölgesi izlenebilirliği
- SG: Sakrifikasyon Günü
- AK: Ağırlık kaybı
- H: Hemostaz
- B: Boyanma
- BM: Boyanma Miktarı
- DY: Doku Yapışması
- DK: Doku Koagülasyonu
- EM: Enflamasyon Miktarı
- Osd: Ortalama sıra değeri

GİRİŞ VE AMAÇ

Periodontal hastalıkların oluşum ve gelişiminde primer etiyolojik faktörün mikrobiyal dental plak olduğu, 1965 yılında Loe ve ark'nın¹ yayınladığı deneysel gingivitis çalışmasında belirtilmiştir. Buna rağmen son yıllarda yapılan çalışmalarla, iltihabi karakterde olan periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesinde, mikrobiyal dental plak bakteri ve ürünlerine karşı konak dokuda oluşan hücresel ve humoral immün cevabın da önemli bir rol oynadığı ortaya konmuştur.^{2,3}

Bu hastalıkların tedavisinde; öncelikle periodontal patolojik cebin periodonsiyumda neden olduğu iltihabi cevap kontrol altına alınmaya çalışılmakta ve sonrasında cep derinliğinin azaltılması yada ortadan kaldırılması hedeflenmektedir.⁴

Sonuç olarak, mikrobiyal dental plak birikimine sebep olan ve hastalığı şiddetlendiren faktörleri ve kök yüzeyi düzensizliklerini düzeltmek, periodontal tedavi prensiplerin başında gelmektedir.⁴ Bu tedavi metotlarının verimliliği ise; diştasının, mikrobiyal dental plağın ve hastalıklı sementin diş yüzeyinden bütünüyle uzaklaştırılmasındaki başarı ile ölçülmektedir.^{4,5}

Birçok araştırma, periodontal patolojik cep derinliği arttıkça bu işlemin zorlaştığını bildirmektedir.^{5,6} Patolojik cep derinleştikçe; temizlenecek yüzey artmakta, buna ek olarak kök yüzeyi üzerindeki düzensizlikler ve furkasyon bölgelerine invaze olan mikroorganizmaların uzaklaştırılmasındaki zorluk, tedavinin başarısını olumsuz yönde etkilemektedir.^{7,8}

Bütün bu problemler, cebin yumuşak doku duvarını uygun bir insizyon ile kemik ve kök yüzeyinden ayırmak suretiyle yapılan flep operasyonu sayesinde azaltılabilmekte, bu sayede kök yüzeyi temizliği için daha iyi bir görüş ve lezyona yeterli ulaşım elde edilebilmektedir.⁹ Sonuç olarak periodontal patolojik cep derinleştikçe, periodontal cerrahi gereksinimide önemli ölçüde artmaktadır.^{7,8,9}

Periodontal cerrahi sırasında birçok alet kullanılmaktadır. Örneğin, yumuşak dokuda kesi oluşturmak için kullanılan eksizyonel ve insizyonel enstrümanlardan bazıları; periodontal bıçaklar, interdental bıçaklar, bistüriler, lazerler, elektrocerrahi ve radyocerrahi cihazlarıdır. Bu

aletler sayesinde yumuşak dokuda kesi oluşturulup, buna uygun flep kaldırılmakta yada doku eksize edilmektedir.¹⁰

Periodontal cerrahi sırasında, özellikle başlangıç insizyonu ve flep kaldırılmasını takiben venül, arteriyollerin yırtılması ve buna ek olarak granülasyon dokularının mevcudiyeti nedeniyle aşırı kanama meydana gelebilmektedir.¹¹ Granülasyon dokularının uzaklaştırılmasından sonra kanama büyük ölçüde azalmakta yada hiç kalmamaktadır.^{11,12}

Cerrahi sırasında kanama kontrolü, temelde cerrahi aspiratör kullanılarak yapılmaktadır. Yaraya serum fizyolojik ile nemlendirilmiş gazlı bezin basınçla tatbik edilmesi ise kanama kontrolüne ek bir fayda sağlamaktadır. İnsizyon öncesi yapılan anestezi işleminde vazokonstriktörlü bir lokal anestetik madde kullanılması, cerrahi sonrasında oluşan yavaş ve sabit akış hızına sahip kanamalarda ise, her ne kadar yara iyileşmesini geciktirse de, hemostatik ajanlardan faydalanılması kanama kontrolündeki ek tedbirlerin başında gelmektedir.¹³

Kanama kontrolü, periodontal cerrahinin önemli bir parçasıdır. Çünkü operasyon sırasında yapılan iyi bir kanama kontrolü periodontal hastalığın sınırlarının, kemik yıkım şeklinin ve kök yüzeyi anatomisinin daha iyi görünmesine izin vermektedir.¹³ Böylelikle operatöre daha net bir görüş sağlanmış olur ki; bu sayede daha iyi bir subgingival diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi yapılabilmekte ve periodontal cerrahi amacına ulaşabilmektedir.¹³

Başarılı bir periodontal cerrahinin temel prensiplerinden en önemlisi, cerrahi sırasında dokunun hassas ve dikkatle muamele edilmesidir. Doku manüplasyonu titiz ve temkinli yapılmalıdır.¹⁴ Kesici enstrümanların steril ve yeterince keskin olma gerekliliği, cerrahinin başarısında önemli diğer bir konudur.¹⁴ Keskin olmayan enstrümanlarla yapılan cerrahi işlemlerde başarılı ve verimli sonuçlar alınması mümkün olmadığı gibi zayıf kesme gücü ve aşırı kuvvet uygulanması sonucunda dokuda gereksiz bir travma oluşmaktadır.¹⁴ Bu temel prensiplere sadık kalınmadığı durumlarda gereğinden fazla doku yaralanmaları, postoperatif rahatsızlıklar ve yara iyileşmesinde gecikme meydana gelebilmektedir.^{13,14}

Yara iyileşmesi; tıp alanında olduğu gibi, periodontolojide de birçok araştırmaya konu olmuştur.^{15,16,17} Bu araştırmalar sonucunda; yara iyileşmesinin cerrahi bir kesi yada yaralanma sonrasında dokunun

devamlılığını sağlamaya yönelik organize çalışan olaylar zinciri olduğu bildirilmiştir.^{15,16}

Yara iyileşmesi üzerine yapılan bilimsel araştırmaların birçoğunda, yara iyileşme aktivitesini ve enflamasyon miktarını gösteren bazı indikatörlerden faydalanılmıştır. Bir olaylar zinciri şeklinde gelişen yara iyileşmesi aktivitesi ve enflamasyon miktarının, indikatör moleküllerinden bir tanesi Nitrik Oksittir (NO).¹⁷

NO, vasküler kanama kontrolü ve nörotransmisyon gibi birçok biyolojik faaliyetleri sergileyen, belleğe alınmış immün fonksiyonlarda iltihabi cevabı düzenleyen önemli bir mediatördür.^{18,19,20} Kısa ömürlü olmasına rağmen yara iyileşmesinde önemli bir rolü olan NO, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından sentezlenmektedir.^{21,22,23,24} Bununla birlikte bu mediatör, moleküler oksijen varlığında sabit düzeyde kalamamakta kendi kendine ve ivedilikle okside olup, nitrojen oksitlerini üretmektedir.²⁵ Dolayısıyla dokularda NO varlığını tespit etmek oldukça zordur. Bu yüzden NO aktivitesinin tespitinde, NO'ı sentezleyen iNOS'ın değerlendirilmesinin daha faydalı olduğu düşünülmektedir.^{25,26}

iNOS, NOS'ın 3 izoformundan biridir.²¹ Daha önce yapılan çalışmalarla, iNOS'un doku yaralanmaları sonrasında ortaya çıktığı ve yara bölgesindeki eksikliği veya azlığı, yara iyileşmesinde önemli bir zayıflamaya neden olduğu gösterilmiştir.²² Dolayısıyla iNOS'ın cerrahi insizyon sonrası meydana gelen yara iyileşmesi sırasındaki doku düzeyinin, yara iyileşme kalitesini tespit etmek açısından önemli bir belirleyici olduğu kabul edilmiştir.^{21,22,23}

Diğer yandan ısı-şok proteinleri (Heat Shock Protein, Hsp), dokuda oluşan çeşitli streslere bir karşılık olarak prokaryotik ve ökaryotik hücrelerce üretilen, hücre yıkımı sonrasında ise protein tamirinde rol alan bir protein ailesidir.^{27,28} Bu protein ailesi strese karşı aşırı duyarlılık gösterdiğinden, stres proteinleri olarak ta bilinmektedirler.²⁷

Molekül ağırlıklarına göre sınıflandırılan 20 tip Hsp arasından özellikle ısı artışının yarattığı strese duyarlı olan tip Hsp70 tir.²⁸ Hsp70, etkenin oluşumundan çok kısa bir zaman dilimi sonrasında ortama salınmaktadır.²⁹ Öyle ki; bir *E.koli* kültüründe ortam sıcaklığı 30⁰ C den 42⁰ C ye çıkarıldığında, ortamdaki 20 farklı ısı şok protein miktarı 5 dakika içerisinde önemli ölçüde artar.²⁹ Eğer hücreler öldürücü bir sıcaklığa maruz kalırsa, diğer proteinler sentezlenmezken, ısı şok protein sentezi devam

etmektedir. Böylelikle ısı şok proteinleri, hücreleri de aşırı ısı artışı karşısında korumaya almaktadır.^{29,30}

Yumuşak doku cerrahileri sırasında uygulanan insizyonlar, çelik bistüriler gibi kesici aletler ile yapılmaktadır.^{10,14} Çelik bistüri yardımı ile yapılan konvansiyonel insizyon tekniğinin yanı sıra, dokudan elektrik akımı yada radyo dalgalarını geçirmek sureti ile kesi yapmaya yönelik elektrocerrahi ve radyocerrahi teknikleride mevcuttur. Ancak bu 3 yöntemin birbirlerine olan üstünlükleri ve zaafaları halen tartışma konusu olarak kabul edilmektedir.³¹ Araştırabildiğimiz ölçüde literatürde; çelik bistüri, elektrocerrahi ve radyocerrahi ile gerçekleştirilen cerrahi insizyonları klinik, immünohistokimyasal ve histopatolojik olarak karşılaştırmayı amaçlayan bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Çalışmamızda; oluşan yan ısıyı tespit etmek amacıyla Hsp70 miktarındaki değişiklik takip altına alınmıştır. Çünkü Hsp70, hücrede ölümcül etkilerin başlangıcı olan ısı artışı ile ortaya çıkan bir protein ailesi üyesidir.³² Hsp70, bu protein ailesinin ısı artışına en duyarlı proteindir.²⁸ Isı ve stres kaynaklı hücresel yaralanmayı takiben derhal ortama salınmaktadır.^{28,29} Dolayısıyla ortamdaki ısı artışıyla birlikte hücresel yaralanmanın boyutunu tespit etmek için, ortamdaki Hsp70 miktarı önemli bir biyolojik gösterge olarak kabul edilmektedir.³³

Yapılan insizyonlar sonrası oluşan enflamasyonun miktarı ve yara iyileşme kalitesini saptamak için ise iNOS seviyeleri gözlemlenmiştir. Çünkü iNOS'ın cerrahi insizyon sonrası meydana gelen yara iyileşmesinde dokudaki düzeyi, yara iyileşme kalitesini tespiti açısından önemli bir belirleyicidir.^{21,22,23}

Bu farklı ve güncel bilgiler içerisinde, periodontal cerrahi sırasında değişik yöntemlerle uygulanan başlangıç insizyonlarının;

- oluşturacağı kanamalar arasındaki farkın incelenmesi,
- yan ısı oluşturup oluşturmadığı,
- post-operatif komplikasyonlarla ilişkisi,
- oluşturacağı stresin yara iyileşmesi üzerine etkilerinin,

değerlendirilmesi araştırmamızın amaçlarını oluşturmaktadır.

GENEL BİLGİLER

Periodontal hastalık tedavisinin temelini, kök yüzeyi temizliği ve periodontal patolojik cebin eliminasyonu oluşturmaktadır. Bu amaç doğrultusunda yapılan tedavilerde, ortamdaki periodontopatojen mikroorganizmaların uzaklaştırılması ve hastaya temizlenmesi uygun anatomik alanların bırakılması hedef alınmaktadır.^{4,5} Periodontal patolojik cebin derinliği, periodontal hastalığın sınıflandırılmasında ve tedavisinde önemli bir göstergedir. Genel olarak özetlenecek olursa, patolojik cep derinliğinin 5 mm den az olduğu durumlarda cerrahi olmayan tedavi yöntemlerinin, daha derin ceplerin varlığında ise periodontal cerrahinin gerektiği bilinmektedir.^{6,7,12}

Periodontal cerrahi tedavi, bir insizyon sonrasında kaldırılan flep sayesinde daha iyi kemik ve kök yüzeyi görünürlüğü elde etmek, dolayısıyla daha iyi bir kök yüzeyi temizliği sağlamak amacıyla yapılmaktadır. Bu noktada cerrahinin amacına ulaşması için başarılı bir insizyonun önemi büyüktür.^{9,10,11}

1. Konvansiyonel Bistüri İnsizyonları

İnsizyon, cerrahi amaçla yapılan kesi anlamına gelmektedir. Çoğu cerrahi müdahale insizyonla başlamakta ve bu işlem için bistüri kullanılmaktadır. Bistürinin bir sapı ve bu sapa geçirilen değişik uçları bulunmakta ve bu uçlara bıçak yada bistüri ucu denilmektedir.¹⁴

Bistüri sapları arasında 3 ve 7 no'lu saplar, bistüri uçları arasında ise 15 numaralı uç en fazla kullanılan uçtur. 15 numaralı bistüri ucu ufaktır. Dişlerin etrafında ve mukoperiostta kolay kesi yapılmasına yardımcı olabilmektedir.¹⁴ Ağız içerisinde kullanılan diğer bistüri uçları ise 11 ve 12 numaralı uçlardır. Sivri uçlu 11 numaralı bıçak ufak apse açımı gibi insizyonlarda, kıvrık uçlu 12 numara ise dişlerin arka tarafı veya maksillanın tüber bölgesinde kullanılmaktadır.^{10,14}

Başarılı bir insizyon için doku zedelenmemeli ve hareketli doku sabitleştirilmelidir. Mukoperiosteal bir insizyon yapılacaksa, kesi düzgün bir hat üzerinde ve tek seferde mukoza ve periostu kesecek şekilde yapılmalıdır.^{10,14}

Konvansiyonel bistüriler, cerrahi insizyon oluşturmada uzun yıllardır kullanılan aletlerdir.³⁴ Komşu dokuya olan minimal zarar ve kullanım kolaylığı, bu aletlerde en çok göze çarpan husustur.³⁵ Konvansiyonel bistürilerin düşük maliyeti, hatasız ve tam bir kesi oluşturabilme yeteneği oldukça yüksektir. Operasyon sırasında yan ısı oluşturmaması ise konvansiyonel bistürilerin bir diğer avantajıdır, çünkü yan ısı yumuşak dokuda ve komşu alveolar kemikte hasar meydana getirir.^{34,35,36} Buna karşın konvansiyonel bistürilerin en önemli dezavantajı, insizyon sırasında bir basınca ihtiyaç duymaları ve uygulanan cerrahiye ilişkin sebep olduğu kan kaybıdır.^{35,36}

Bistüriler, tek sefer kullanılmalıdır.¹⁴ Çünkü sert dokular ile temasa gelen metal, keskinliğini hemen kaybetmektedir. Aynı cerrahi operasyon sırasında bile bistüri ucunu değiştirmek gerekebilir. Keskin olmayan uçların muntazam kesi yapamayacağı ve tekrar tekrar kullanılmaması gerektiği unutulmamalıdır.¹⁴

Öte yandan damarlanması fazla olan dokulardaki kanama kontrolü problemleri ve cerrahi aspirasyon yetersizliği, operatöre net bir görüş alanı sağlayamamaktadır. Böylelikle, cerrahi operasyon süresi uzamakta ve cerrahi operasyonun başarı yüzdesi azalmaktadır.³⁷ Bunlara ek olarak; konvansiyonel bistürilerin düzensiz coğrafyalara sahip anatomik oluşumlarda kullanımları sırasındaki bazı yetersizlikleri, araştırmacıları alternatif kesi enstrümanları hakkında araştırma yapmaya sevk etmiştir.^{35,37}

2. Elektrocerrahi

Elektrocerrahi terimi, cerrahi sırasında elektrik akımının doku devamlılığını bozması yani dokuda kesi oluşturmaları anlamında kullanılır.³⁸ Aynı zamanda koagülasyon sağlaması nedeniyle tercih edilen bir metot olarak kabul edilmektedir.³⁸

Vücut doku ve sıvıları, elektrik akımının kendi içlerinden geçmesini engellemeye yönelik bir eğilim içerisindedir. Bu eğilim, elektrik enerjisinin ve oluşan ısının absorpsiyonuna sebep olur.³⁸ Dolayısıyla elektrik akımı, oluşan bu absorpsiyon sayesinde kullanılan dalga boyunun tipine bağlı olarak kesi yada koagülasyon yapan bir güç haline gelir.³⁹

Elektrocerrahi, elektrik enerjisinden elde edilen dalgaların kontrollü bir cerrahi etki yaratabilmek için dokuların içinden geçmesi suretiyle fonksiyon görmektedir. Dokularda bu dalgalara karşı doğal bir direnç geliştirmekte ve bu direnç sayesinde şiddetli bir ısı oluşmaktadır. Bu ısı ile hücreler kararsız hale gelmekte ve elektrodun dokuya temas ettiği bölgede insizyon ve yüzey pıhtılaşmasına özgü bir hücre yıkımı oluşmaktadır.⁴⁰

Harris⁴¹, elektrocerrahiye kısıtlı dalga boylarını üreten özel elektronik cihazların kullanıldığı, yumuşak dokuları kesmek yada uzaklaştırmak için kullanılan bir operasyon olarak tarif etmektedir. Oringer⁴² ise elektrocerrahiye; canlı dokuların elektrik akımından elde edilen ısı enerjisi yardımıyla terapotik amaçla kesilmesi yada ortadan kaldırılması olarak tanımlamaktadır.

Elektrocerrahi oluşum mekanizması için 2 temel teori ortaya atılmıştır.⁴² Oringer tarafından ortaya atılan ‘patlayan hücre teorisi’, yüksek dalga boylu elektrik enerjisinin yumuşak doku içerisinden geçerken hücrelerin oluşturduğu dirençten bahsetmektedir. Bu direncin insizyon kenarındaki hücre moleküllerini ayrıştırdığı ve sonuçta yüksek frekanslı enerjinin hücreyi hareketlendirdiği veya patlattığı iddia edilmektedir.⁴² Honig⁴³ ise ‘mikroskobik baloncuk’ isimli ikinci teoriyi ortaya atmıştır. Bu teori, birinci teoriden farklı olarak elektrocerrahi insizyon hattında oluşan mikroskobik baloncuk oluşumunun yumuşak dokuda kesi yarattığını ileri sürmektedir.

Eisenmann ve ark,⁴⁴ bu teorilerden hiçbirinde insizyon hattında faaliyet gören herhangi bir hücre varlığından bahsedilmediğini, kendi çalışmalarında ise elektron mikroskobunda bir mast hücresinin tespit edildiğini ileri sürmüştür. Elektrocerrahinin bu mast hücresini iki parçaya ayırdığını, bu sırada hücre içi granüllerini kaybetmediklerini bildirmişlerdir.

3. Elektrocerrahi Ünitesi (Koter) Tanıtımı

Elektrocerrahi ünitesi 4 bileşenden meydana gelmektedir.⁴⁵

1. Akım jeneratörü, 1 – 4 MHz ten oluşan yüksek frekanslı dalga boyları üretir. Çıkış gücü ise 70 – 100 W civarındadır.⁴⁵

2. Aktif elektrot, yüksek frekanslı dalgaların cerrahi bölgesindeki dokulara girmesini sağlayan alettir. Birçok tip aktif elektrot vardır. Ancak hepsi 3 ana aktif elektrot tipinin birer çeşitleridir.⁴⁵

- Tek telli elektrotlar
İnsizyon ve eksizyon için kullanılırlar.
- Halka şekilli elektrotlar
Doku düzleştirilmesi için kullanılırlar.
- Ağır ve iri top şeklinde elektrotlar
Dokuda pıhtılaşma yaratmak amacıyla kullanılırlar.⁴⁵

3. Pasif elektrot (Zemin Placı), hastaya dolaylı olarak temas etmesi gereken geniş ve düz bir plaktır. Bir anten görevi görür ve hastanın vücuduna giren dalgayı yakalar ve bu dalganın üniteye geri dönmesine olanak tanıyarak devrenin tamamlanmasını sağlar.⁴⁵

4. Açma - Kapama düğmesi, bir anahtar görevi görür ve elektrocerrahi ünitesinin aktifleşme ve pasifleşmesine olanak sağlar. Bu anahtar, ayakla kontrol edilen bir pedal da olabildiği gibi işlem sırasında elde tutulacak aktif elektrot ucunda bir düğme de olabilir. Tercihen ayak pedalı kullanılır. Çünkü operatörün aktif elektrot ucundaki düğmeyi kesme sırasında aynı zamanda ve aynı el ile kullanması kolay değildir.^{40,45}

Yan Isı

Aktif elektrot dokuya temas ettiğinde elektrodun kendisi önemli ölçüde ısı oluşturmaz. Elektrocerrahi etki için gerekli şiddetli ısı, aktif elektroda temas eden yüzeydeki hücrelerin içinde oluşur. Bu intrasellüler ısının kendisi, insizyon ve/veya pıhtılaşma hattında hücrelerin bölünmesine sebep olurken, bir kısmı komşu hücre tabakalarına da yayılır. Bu ısıya yan ısı denir.⁴⁶ Bununla birlikte doku nekrozu asgari düzeyde olmakta ancak, bu yan ısının aşırı olması durumunda istenmeyen doku yıkımı oluşabilmektedir.⁴⁶

Elektrocerrahi insizyonlarını takiben yara iyileşmesi, ısı sayesinde dokuların denatüre olması ile başlar. Yan ısı oluşumu ise; uygulama cihazının kullandığı elektriğin dalga boyuna, elektrot ucunda üretilen güce, uygulama süresine, elektrodun ebadına ve elektrodun dokuya penetrasyon derinliğine bağlıdır.⁴⁷ Elektrocerrahi kullanımındaki esas amaç, asgari yan ısı oluşacak şekilde temiz ve net bir insizyon veya

pıhtılaşma sağlamaktır. Bu amaca sadece aşağıda anlatılan birkaç faktörü kontrol altına alarak ulaşılmaktadır.⁴⁶

- Aktif elektrodun tipi ve boyutları

Aktif elektrodun birçok tipi vardır. Elektrot ne kadar kalınsa, yan ısı o kadar çok olur.⁴⁵ Elektrocerrahi alanında oluşan nekrozun genişliği, kullanılan aktif elektrodun tipine göre değişir⁴⁵. Noble ve ark'nın⁴⁸ 1976 yılında yaptığı çalışmaya göre, insizyon için kullanılan iğne şeklindeki aktif elektrodun dokuda 0,12 mm, doku düzleştirmesi için kullanılan halka şekilli elektrodun ise 0,31 mm genişliğinde doku nekrozu oluşturduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışma iri elektrotların ufak elektrotlardan daha fazla doku zararı oluşturduğunu da bildirmiştir.

- Güç Ayarı

Güç ayarının yeterli olmadığı durumlarda yumuşak doku elektroda kısmi olarak yapışır. Yüksek güçte yapılan işlemde ise kıvılcımlar oluşur ve yumuşak doku yüzeyi kömürleşir. Bu iki aşırı güç arasındaki en uygun güç ayarı, ancak operatörün deneyimleri sonrası belirlenir. Kalın elektrotlar daha yüksek güç seviyesine ihtiyaç duyar ki, bu da fazla yan ısı oluşumuna neden olmak anlamına gelmektedir.⁴⁶

- Dalga Şekli

Dalga şekli seçimi, ilk olarak istenen cerrahi etkinin insizyon, eksizyon ve pıhtılaşma etkilerinden hangisi olduğuna bağlıdır.⁴⁵ İkincil olarak alveolar kemiğin cerrahi sahaya olan yakınlığı önem kazanır. Tam olarak doğrultulmuş dalga şekli, asgari miktarda yan ısı oluşumu ile karakterize mükemmel bir yumuşak doku insizyonu oluşturur. Ancak aynı zamanda oluşturduğu pıhtılaşma miktarı çok azdır. Tam olarak doğrultulmuş ve filtrelenmemiş dalga şekli ise iyi bir yumuşak doku insizyonu ile etkili bir pıhtılaşma sağlar. Kısmi olarak doğrultulmuş dalga şekli ise tam olarak doğrultulmuş ve filtrelenmemiş dalga şeklinden daha fazla yan ısı oluşturur ve yumuşak dokuda sadece kanama kontrolü amaçlı kullanılabilir.⁴⁵

- Kesi yapma (insizyon) zamanı

Aktif elektrot yumuşak dokudan ne kadar hızlı geçirilirse yan ısı o kadar az oluşur. Çünkü elektrocerrahi ünitesinden çıkan akım, yumuşak doku direncine daha kısa bir zaman dilimi içerisinde maruz kalır. Kalkwarf ve ark'nın^{49,50} yaptıkları çalışmalarda, asgari yan ısıya neden olarak etkin bir insizyon oluşturmak için elektrodun yumuşak dokudan 7 mm/sn lik bir hızla geçirilmesi gerektiği bildirilmiştir.^{49,50}

Aktif elektrot, yumuşak doku ile her seferinde 1 – 2 sn den fazla temas halinde kalmamalı ve aynı odakta 10 – 15 sn lik aralıklarla yapılmalıdır.⁵⁰ Bu aralıklar sayesinde yara üzerinde oluşan ısının giderilmesine imkân verilmiş olur ve doku yüzeyinin aşırı ısınması engellenir. Kalın elektrotlar daha fazla ısı oluşturdıklarından, elektrotlar kalınlaştıkça cerrahi temaslar arası verilecek aralık süreleri arttırılmalıdır.^{49,50}

- Doku yüzey şartları

Yumuşak doku yüzeyi, ısı artışını engellemek için devamlı nemlendirilmelidir. Su kaybetmiş doku yüzeyi kıvılcım oluşmasına, doku kömürleşmesine ve gecikmiş iyileşmeye sebebiyet verebilmektedir. Bu yüzden elektrocerrahiye maruz kalacak yumuşak dokunun, saf su yada serum fizyolojik ile ıslatılması gerekmektedir. Cerrahi sahanın elektrocerrahi sonrası derhal yıkanması, yan ısının asgariye indirilmesine de yardımcı olmaktadır.⁵¹

Elektrocerrahi ünitelerinde değişen güç, frekans ve dalga şekli seçeneklerine göre çok geniş bir çeşitlilik söz konusudur. Yeni başlayan bir uygulamacıya göre yapılacak cerrahiye uygun dalga şekli seçmek oldukça önemlidir. Esasen elektrocerrahinin başarısı da bu seçime bağlıdır. Bir elektrocerrahi ünitesi, 4 değişik tipte dalga şekli üretebilir.⁴⁵

1. Tam olarak doğrultulmuş ve filtrelenmiş dalga

Bu dalga şekli çok düzgün bir kesi yapmaya izin veren ve devamlılık gösteren bir akımdır. Çünkü bu dalga formu en az yan ısıyı ve asgari yüzey koagülasyonu üretir. Bu akımla yapılan kesi, bir bistüri ile yapılan kesiye çok benzer ve ayrıca yara çok küçük bir doku büzülmesi ile

iyileşir. Bu dalga şekli frenektomi, kesi, drenaj ve ön dişler etrafındaki dişeti düzeltmeleri gibi bütün yumuşak doku cerrahilerinde kullanılabilir. Çünkü bu dalga şekli kullanıldığında sadece bir hücre tabakası zarar görür. Biyopsi işlemi bile doku mimarisi yok olmaksızın yapılabilir. Bu dalga şeklinin kullanımı, altta yatan kemiğe uzun süreli temastan kaçınılması şartı ile periost insizyonunu içine alan bir işlemde de güvenilir olacaktır.⁴⁵

2. Tam olarak doğrultulmuş ve filtrelenmemiş dalga

Bu dalga şekli, daha az etkinliğe sahip kesi yapan nabızsal karakterli bir akımdır. Bu dalga şekli düzgün bir kesi yapmaya ilaveten, efektif kanama kontrolüne öncülük eden yüzeysel bir pıhtılaşma sağlarken, doku büzülmesi ve fazladan yan ısıya sebep olur. Bu nedenle kemiğe yakın bölgelerdeki yumuşak dokularda kullanılamazlar.⁴⁵ Ancak gingivektomi, gingivoplasti, kole çürüklerini gizleyen yumuşak dokunun uzaklaştırılması, pulpotomi, hiperplastik yumuşak doku düzeltmeleri gibi minör cerrahi işlemler için oldukça uygundur.⁴⁵

3. Kısmi olarak doğrultulmuş dalga şekli

Bu dalga şekli kesik kesik, aralıklı yüksek frekans akımıdır. Kanama kontrolü sağlamada mükemmel olmakla beraber yumuşak doku üzerinde kesi yapma hususunda verimli değildir. Çünkü çok yüksek miktarda yan ısı üretilmesi söz konusudur.⁴⁵

Bu dalga şeklinin kemiğe yakın bölgelerde kullanımından kaçınılmalıdır. İltihaplı yumuşak doku tam olarak doğrultulmuş dalga şekli ile eksize edilebilir ancak kanama kontrolü kısmi olarak doğrultulmuş dalga şekli ile sağlanmalıdır.⁴⁵

4. Fulgrasyon (Kıvılcım Akımı) dalga şekli

Yarım dalga boyu şeklinde ayarlanmış olan bu dalga şekli, aynı zamanda kıvılcım akımı olarak ta adlandırılır. Oluşan kıvılcım, kısmi olarak doğrultulmuş akımın tek kutuplu bir devrede kullanılmasıyla oluşan bir güç dalgası ürünüdür.⁴⁵

Akım pasif elektrot yokluğunda hastadan her yöne doğru kaçar. Bu nedenle operasyon sonrası düzensiz ve değişken sonuçlar

gözlenir. Bu akım en fazla yan ısı oluşumunu sağlar. Ancak kemiğe yakın bölgelerdeki yumuşak dokuda elektrot ucu, doku yüzeyinden takribi 0,5 mm uzakta tutularak kullanılabilir.⁴⁵

Akım aktive edildiğinde akımın başlangıç dalgası, elektrodun ucundan geçen bir kıvılcım oluşturur ve bu da doku yüzeyini karbonlayarak yok eder.⁴⁵ Bu kıvılcım akımı; kistlerin enükleasyonunu, kalıntıların uzaklaştırılması ve yıkılması hususunda idealdir. Bu dalga şeklinin klinik uygulanma alanı kısıtlı olduğu gibi sadece elektrocerrahi konusunda deneyimli klinisyenler tarafından kullanılması gerektiği bildirilmiştir.⁴⁵

Tablo 1 ⁴⁵

Özellik	Tam Olarak Doğrultulmuş Ve Filtrelenmiş Dalga	Tam Olarak Doğrultulmuş Ve Filtrelenmemiş Dalga	Kısmi Olarak Doğrultulmuş Dalga	Fulgrasyon Akımı
Akım Karakteri	Kesintisiz	Nabızsal	Kesikli	Yarım Dalga
Uygulama	Sadece Kesme	Kesme Ve Koagülasyon	Koagülasyon Ve Hemostaz	Yüzeysel Karbonizasyon
Kesi Verimliliği	Çok İyi	İyi	Zayıf	Hiçbiri
Koagülasyon Verimliliği	Asgari	İyi	Çok İyi	Mükemmel
Yan Isı Üretimi	Asgari	Az	Çok Fazla	En Fazla
Doku Büzülmesi	Asgari	Az	Çok Fazla	En Fazla

Elektrocerrahi elektrodunun dişe yanlışlıkla teması yan ısı oluşumu ile sonuçlanabilir ve bu da periodontal dokulara zarar verebilir. Bunun sonucu olarak kole rezorpsiyonu oluşabilir.⁵² Buna karşın periodonsiyumun aşırı ısınmaması için bazı önlemler sayesinde bu sonuçtan kaçınılabilir. Örneğin bir rubber-dam ile diş izole edilip tüm elektrot uygulamaları 5 saniyelik aralıklarla yapılırsa ve uygulama bölgesi her elektrot temasından sonra irrije edilirse sonuç başarılı olabilecektir.⁴⁵

Wilhelmsen ve ark,⁵³ *Rhesus* maymunlarında yaptıkları çalışmada, elektrocerrahi ünitesinin dişin kök yüzeyine temas ettiği yerlerde yanık izlerinin ve krestal alveolar kemikte hafifçe bir kaybın olduğunu bildirmişlerdir.

Tipton'un⁵⁴ çalışmasında da benzer sonuçlar bulunmuş, elektrocerrahi cihazının konvansiyonel bistüri uygulamalarından daha fazla yumuşak doku nekrozu oluşturduğu öne sürülmüştür.

Buna karşın Malone ve Manning⁵⁵, elektrocerrahinin doğru akım ve doğru elektrot ile güvenli olarak kullanılabileceğini, ancak bu seçimlerin yanlış yapılması durumunda hücre kaybı ve doku nekrozuna neden olabileceğini ortaya koymuşlardır.

Öte yandan elektrocerrahinin insan üzerinde gingival yer değiştirme işlemlerine olan etkisinin ölçüldüğü bir çalışmada, işlemin hemen sonrasında 0,1 – 0,3 mm lik bir dişeti yükseklik kaybı tespit edilmiş ancak 2 hafta sonra bu yükseklik kaybının tam anlamıyla yeniden kazanıldığı, hatta sulkus tabanının daha iyi konumlandığı rapor edilmiştir.⁵⁶

Coelho ve ark⁵⁷ ise, 42 birey üzerinde yaptıkları çalışmada dişetinde sabit protez öncesi elektrocerrahi ile yapılan retraksiyon işlemleri sonrasında dişetinde oluşan yükseklik kaybını ölçmeye çalışmışlar ve Armstrong ve ark'nın⁵⁶ yaptığı çalışmaya benzer sonuçlar tespit etmişlerdir. Birçok bireyde %100, bazı bireylerde ise en azından %70 i aşan ölçüde dişeti yüksekliğinde yeniden kazanım rapor etmişlerdir.

Fisher'in⁵⁸, yine bireylerde yapılan sabit protez öncesi ölçü alımı sırasında dişetine uygulanan elektrocerrahi ile retraksiyon kordunu kıyasladığı çalışmasında da, her iki yöntem arasında iyileşmeye olan etkileri açısından önemli bir fark olmadığını bildirmiştir. Her iki metodun dişeti yüksekliği kazancında birbirlerine yakın sonuçlara yol açtığını göstermiştir.

Klug ve ark'nın⁵⁹ yaptıkları çalışmada, 8 köpeğin bukkal gingival sulkusunda retraksiyon işlemi için elektrokoagülasyon akımından faydalanılmış ve bir hafta içinde, enflamasyonun yok olduğu bildirilmiştir. Gingival dokunun sadece 1 hafta içerisinde normal görünümüne döndüğü, epitelin sulkus içerisinde yeniden oluştuğu ve 1 ay içerisinde gingival

yükseklikte sadece 0,1 mm lik bir kaybın oluştuğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada yara iyileşmesinin hızlı ve sorunsuz olduğu da tespit edilmiştir.

Yapılan bir diğer çalışmada, elektrocerrahi elektrodunun uygun aralıklarla diş minesine teması sırasında pulpa ve periodonsiyumda postoperatif hiçbir problem oluşturmadığı, ancak cihazın dişteki herhangi bir metalik restorasyona temasının pulpal ve periodontal dokularda, özellikle furka bölgesindeki sement ve alveolar kemikte rezorpsiyona ve pulpada koagülasyon nekrozuna sebebiyet verdiği bildirilmiştir.⁶⁰

Elektrocerrahi üzerine yoğunlaşmış bir başka çalışma ise Schieda ve ark⁶¹ tarafından tasarlanmıştır. Elektrocerrahi elektrodunun alveolar krete teması sonrasındaki yara iyileşmesinin, konvansiyonel bistüri yardımı ile tam kalınlık mukoperiosteal flep kaldırılmasını takiben oluşacak sonuçlardan farklı olmadığını bildiren bu çalışma, bu durumun sadece aşağıdaki şartlar yerine getirildiğinde gerçekleştiğini savunmuştur.⁶¹

- Elektrocerrahi elektrodunun kararlı ve yumuşak fırça darbeleri şeklinde uygulanması
- Elektrocerrahi elektrodun temas ettiği bölgelerde kemiğin yumuşak dokuyla tam olarak örtülmesi
- Elektrocerrahi elektrodun kemiğe sadece bir kere ve çok kısa bir süre için temas etmesi
- Elektrocerrahinin postoperatif olarak 70 gün içerisinde tekrar uygulanmaması

Oringer⁶², elektrocerrahi kullanımında birbirleri ile çelişen sonuçların bulunmaması için, aşağıda yazılı değişkenlerin standart olması gerektiğini öne sürmüştür.⁶²

- Cihazda kullanılan dalga boyu veya cihazın tipi
- Elektrodun ebadı ve şekli ve tipi
- Elektrottan çıkan dalganın, doku içerisinden geçiş hızı
- Kullanımlar arası 5 – 10 sn lik bekleme süresi
- Elektrotların iki kutuplu uygulanması
- İşlem sırasında dokuların soğutulması
- Kıyaslamada benzer dokuların seçilmesi
- Yara iyileşmesi için 28 gün beklenmesi

Sozio ve ark⁶³ ise yukarıda yazılı değişkenlerin kontrol altında tutulduğu bir çalışma yapmışlar ve elektrodun uzunluğunu 0,356 mm, elektrodun dokudaki hızını 1,27 cm/sn olarak sabitlemişlerdir. Honig'in⁴⁰ 1975'te önerdiği 5 – 10 cm/sn lik elektrot hızından düşük bir hız kullanılarak yapılan bu çalışmada elektrocerrahi ile oluşturulan yarada ilk dört günde gecikmiş bir iyileşmenin olduğu, ancak bir hafta sonra tüm yaraların epitel ile örtüldüğü rapor edilmiştir. Bunu takip eden 1 aylık dönem sonucunda fibrozisin bistüri kullanılan dokuda değil, elektrocerrahi uygulanan bölgede olduğu saptanmıştır. İlk 4 günde oluşan yara iyileşmesi gecikmesinin, muhtemelen düşük elektrot hızından kaynaklandığını bildirmişlerdir.⁶³

4. Radyocerrahi Ünitesi (Radyofrekans Cihazı)

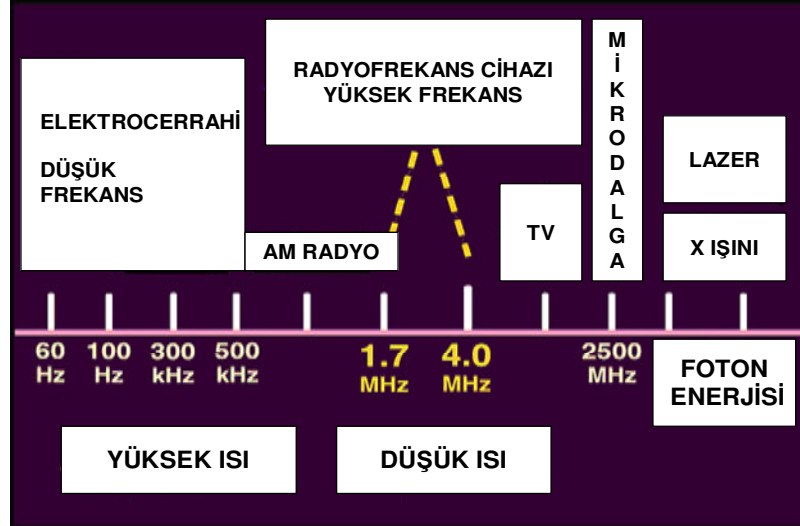
Elektrotermal metotlar, protetik tedavi öncesi doku konturlarını düzeltmek, restoratif ölçüler için dişeti oluşunu hazırlamak ve oral kavitede yumuşak doku insizyonları yapmak amacıyla yıllarca kullanılmışlardır.^{64,65} 1944'te Orban⁶⁶, elektrocerrahi ile yapılan tedavinin insan dişeti dokusu üzerindeki etkileri araştırmak amacıyla yaptığı histolojik çalışmada, koagülasyon tipi bir elektrik akımı kullanmış, çalışma sonunda ciddi boyutlarda enflamasyon, nekroz ve gecikmiş iyileşme rapor etmiştir.

Sonraki yıllarda radyofrekans cihazı gibi çoklu ve yüksek frekanslı dalga şekli üretme yeteneğine sahip cihazların gelişimi ile birlikte, çok yönlü uygulamalar ve bu uygulamalar sonucunda gelişen olayları kontrol altına alabilme imkânı doğmuştur.⁶⁵

Yapılan araştırmalar göstermiştir ki, 1 – 2,9 MHz gibi düşük frekans aralığında işlev gören eski elektrocerrahi üniteleri, çevre dokuların daha fazla yan ısıya maruz kalmasına sebebiyet vermektedir.^{47,67} Yan ısının, kemikte nekroza yol açtığı gerekçesi ile kemiğe yakın bölgelerde kullanımından kaçınılması gerektiği vurgulanmıştır.^{47,67}

Radyocerrahi, yumuşak dokunun radyo sinyalleri ile insizyonu yada uzaklaştırılmasıdır.⁶⁸ Bu radyo sinyalleri ise, 3 – 4 MHz lik frekans aralığında çalışmaktadır.⁶⁷ 3,8 – 4 MHz lik frekans aralığında çalışmak hızlı, güvenilir, uygun bir görüş alanında verimli bir insizyon yapabilme gibi bir takım avantajlar sunmaktadır.⁶⁸

Şekil 1 ⁶⁹



Fernando ve ark'nın⁷⁰ 2004 yılında yayınlanan çalışmalarında, radyocerrahinin elektrocerrahinin gelişmiş bir modeli olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre radyocerrahi, 2 – 4MHz arasındaki bir frekanstaki elektron dalgalarıyla işlev görmektedir.

Maness ve ark⁷¹ yayınladıkları çalışmalarında, 4 MHz lik frekansa sahip bir radyofrekans kaynağından çıkan sinyallerin, hedef alana bitişik yumuşak dokuda sadece 50 mikronluk bir yıpranma oluşturduğu rapor edilmiştir. Bu sinyallerle yapılan insizyonun basınçsız olduğu, asgari kanamaya sebebiyet verdiği ve buna ilaveten sütür atmaya ihtiyaç duyulmadığını bildirmiştir.

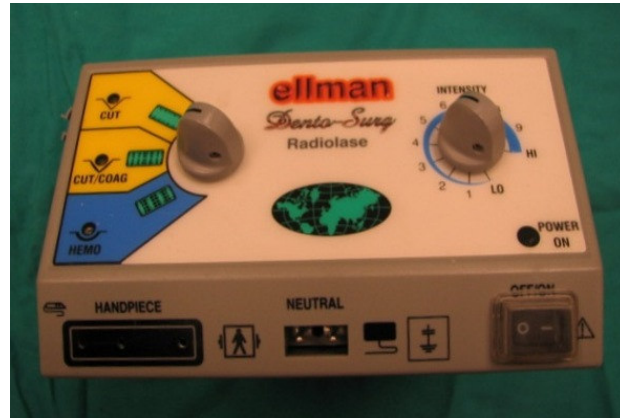
Konuyla ilgili diğer bir çalışmada da, yüksek frekanslı radyocerrahi cihazının daha az yan ısı ve daha az doku yaralanmasına sebep olduğu bildirilmiştir.⁷¹

Bilindiği üzere yan ısı, dokunun kendi içerisinden geçirilmek istenen akıma verdiği dirençle meydana gelmektedir. Az miktarda da olsa oluşan ısıнын, bazen dokuyu kömürleştirebileceği ve istenmeyen koku oluşumuna neden olacağı ortaya konmuştur.^{72,73} Bu sebeple; radyofrekans cihazı ile bir insizyon oluştururken radyo dalgaları yumuşak dokuya 1 – 2 sn dokundurulmalı, 2. temas için 5 – 10 sn beklenmelidir. Bu bekleme aralığında ise doku su ile soğutulmalı ve yıkanmalıdır.

Yan ısı, cihazın gücünün iyi ayarlanması, doğru dalga şeklinin seçimi, 1 – 2,9 MHz aralığında çalışan eski elektrocerrahi cihazları yerine 3,8 – 4 MHz arasında işlev gören yüksek frekanslı bir radyofrekans cihazı kullanılmak suretiyle de asgariye indirilebilmektedir.⁷¹ (Resim 1)

Yüksek frekanslı radyocerrahi cihazının kullanımının hekime birçok yumuşak doku operasyonu yapabilme imkânı sunduğu bildirilmiştir. Ancak hekime yardımcı olduğu esas konu, kanama kontrollü keskin bir insizyon sağlayabilme özelliğidir.⁷⁴ Ayrıca operasyon sonrası ortamdaki bakteri sayısının azaldığı ve sütür gerektirmeyen yaralara sebebiyet verdiği belirtilmektedir.^{47,69,71}

Resim 1



Buna karşın radyofrekans cihazının kullanımının, kalp pili taşıyan hastalarda pilin çalışmasına olumsuz yönde etki ettiği ve buna ek olarak bu cihazla aftöz ülser gibi viral bir lezyonun eksizyonel tedavisinin uygun olmadığı iddia edilmiştir.⁷² Ayrıca cihazın yanıcı gazlarla birlikte kullanılmaması gerektiği ve radyocerrahi esnasında oluşabilecek kıvılcımın yanıcı gazlar ile etkileşime girme ihtimali de rapor edilmiştir.⁷²

Tipik bir radyofrekans cihazının dört farklı dalga boyu üretebilme yeteneğine sahip olması gerektiği iddia edilmiştir.⁶⁷ Bu dalga formları aşağıdaki gibidir:^{67,68,75}

- Tam olarak doğrultulmuş dalga formu
- Tam olarak filtrelenmiş ve doğrultulmuş dalga formu
- Kısmen doğrultulmuş dalga formu
- Fulgrasyon dalga formu

Tablo 2 ⁶⁸

DALGA ŞEKLİ	DOKUDA KULLANIMI	DERECE	KOAGÜLASYON VE HEMOSTAZ	ISI
TAM OLARAK DOĞRULTULMUŞ FİLTRELİ	insizyon	mükemmel	asgari	en az
TAM OLARAK DOĞRULTULMUŞ	hemostazla birlikte insizyon	çok iyi	çok iyi	çok
KISMEN DOĞRULTULMUŞ	yumuşak dokuda koagülasyon	çok zayıf	mükemmel	biraz fazla
FULGRASYON	kemiğe yakın yüzeysel harabiyet ve koagülasyon	hiçbiri	kemik cerrahisi için mükemmel	en çok

Yapılan bir çalışmada, farklı dalga boy ve şekillerinin yumuşak doku üzerindeki etkileri araştırılmıştır.⁴⁵ Radyocerrahi ve elektrocerrahi metotlarında kısmi olarak doğrultulmuş dalga boylarının, sadece hemostaz konusunda diğer dalga boylarına göre daha başarılı olduğu tespit edilmiştir. Ancak hemostaz konusunda başarılı olan dalga boylarının, kesi yapma konusunda oldukça zayıf oldukları da ayrıca rapor edilmiştir.⁴⁵

Ferris'e⁷⁶ göre tam olarak doğrultulmuş ve filtrelenmiş dalga şekli ile çalışan bir radyofrekans cihazı, ağız içerisindeki yumuşak dokularda güvenli bir şekilde kullanılabilir. Ferris, bu tipte bir radyofrekans cihazının, operasyon bölgesine yakın bağ dokusu ve kemikte harabiyet yarattığı yönünde iddialara karşın, konvansiyonel bistürilerden daha güvenilir olduğunu iddia etmiştir.⁷⁶ Diğer bazı çalışmalarda da radyofrekans cihazının, yumuşak dokuda kontur ve dişeti şekillendirmesinin istendiği gingivektomi operasyonlarında ve periodontal patolojik cep eliminasyonunda kullanılabileceği belirtilmiştir.^{69,70}

Radyocerrahi, tek kutuplu ve çift kutuplu olmak üzere 2 tip çalışma şekli sunmaktadır. Tek kutuplu çalışmada, insizyon cerrahi bir tungsten tel sayesinde yapılmaktadır. Bu çalışma şekli, yumuşak dokuya yeniden şekil vermek veya yumuşak dokuyu uzaklaştırmak amacıyla

kullanılmaktadır.^{69,77,78} Çift kutuplu çalışma şeklinde elektrot, birbirine paralel ve kalın iki adet telden ibarettir. İnsizyona sebep olan sinyal elektrodun telleri üzerinde hareket etmektedir. Bu hareket sayesinde yumuşak dokuda koagülasyon sağlanmaktadır.^{69,77,78}

Diş hekimliğinde düzgün bir insizyon çift telli bir elektrotla değil, tek telli bir elektrot ile sağlanabilmektedir. İkinci tel ise plaka halinde anten görevi görmekte ve hekim koltuğundaki hastanın cildine temas etmek zorunluluğundadır.^{77,78}

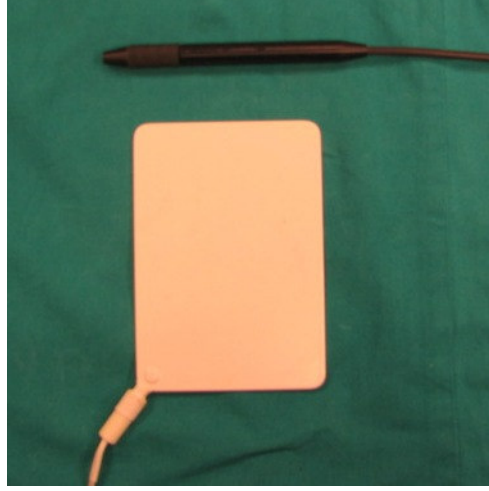
Aktif elektrot ucun inceliği ve esnekliği, hekime kesi manevrası hususunda kolaylık sağlamakla beraber bu elektrotları teker teker keskinleştirme gereğinin olmadığı bildirilmektedir.^{67,68} Elektrot ve uçlarının otoklava konulabilirliği, cihazın dental kullanım sahasının genişlemesine katkı sağlamaktadır.⁶⁶ Farklı tipte elektrot uçlarının bulunması da, uygulanacak cerrahi işleme uygun elektrot ucun seçimi konusunda hekime çokça alternatif sunmaktadır.^{67,68,69,71,75,77,78} (Resim 2)

Resim 2 ⁶⁹



Radyofrekans cihazı, biri pasif diğeri aktif iki metal plaka arasında radyo dalgaları oluşturarak işlev görmektedir. Cihazın ana kütesinden çıkan kabloun ucundaki küçük çıkış teli aktif elektrot, büyük metalik anten plaka ise pasif kısım olarak rol almaktadır. Yumuşak doku bu iki elektrot arasına yerleştirilmekte ve radyo sinyalinin aktif elektrottan pasif elektrot plaka antene akmasıyla kesi işlemi yapılmaktadır.⁷²

Resim 3



Bu işlemler, elektrocerrahi ünitesi ile aynı çalışma prensipleri doğrultusunda sergilenmektedir. Ancak radyofrekans cihazı ile elektrocerrahi ünitesi arasındaki tek ve en önemli fark dalga boyu miktarıdır.⁷²

Bir radyofrekans cihazı, gelen alternatif akım frekansını bir dalga adaptörü ve bir frekans amfisi sayesinde yükseltmekte ve yaklaşık olarak 4 megahertz lik bir dalga boyundan faydalanarak etki görmektedir.⁷²

Radyocerrahi cihazlarının frekans ve dalga boyları üzerinde çalışmalar yapan Ferris;⁷⁶ konvansiyonel yöntemler yerine tam olarak doğrultulmuş ve filtrelenmiş dalga boyundan faydalanan bir radyocerrahi cihazının yumuşak dokuda oldukça düzgün bir kesi oluşturabileceğini iddia etmiş, bu metodu periodontal cerrahi uygulamalarında 20 yılı aşkın bir süredir kullandığını belirtmiştir.

Radyofrekans cihazının dental amaçlı kullanım alanları şunlardır: ^{69,72}

A -) Periodontal Cerrahi

- Gingival küretaj, gingivektomi, gingivoplasti ve frenektomi
- Mukogingival ve osseoz cerrahi
- Alıcısı ve vericisi olan greftleme işlemi
- Periodontal flep cerrahisi
- İlaça ve plağa bağlı dişeti büyümesinin tedavisi

B -) Oral Cerrahiler

- Operkülektomi ve Apikoektomi
- Epülis fissuratum uzaklaştırması
- Hiperplastik sert damak düzleştirilmesi
- Fistül yolu enükleasyonu ve kist kalıntılarının yok edilmesi
- İnsizyon, drenaj, insizyonel ve eksizyonel biyopsi
- Benign ve malign lezyonların uzaklaştırılması
- İmplant cerrahilerinde kapama vidasının açığa çıkarılması
- Yumuşak doku pıhtılaşması

C -) Restoratif Diş Hekimliği Ve Endodontik İşlemler

- Dişeti hattındaki kompozit veya çürüğün ortaya çıkarılması ve kanama kontrolü
- Matriks yerleştirmek için doku uzaklaştırılması
- Pulpotomi ve pulpada kanama odağının koagülasyonu
- Endodontik kanalların sterilizasyon ve kanama kontrolü
- Rubber–Dam yerleştirirken hiperplastik doku uzaklaştırması
- İçsel ve dışsal diş beyazlatma işlemini hızlandırma

D -) Kron – Köprü Protezleri

- Alınacak ölçü için sulkus genişletilmesi
- Gövde alanlarının yeniden şekillendirilmesi
- Kırılmış faset tamiri
- Kron - köprü simantasyonundan önce yer değiştirmiş dişetinin uzaklaştırılması
- Klinik kron boyu uzatılması

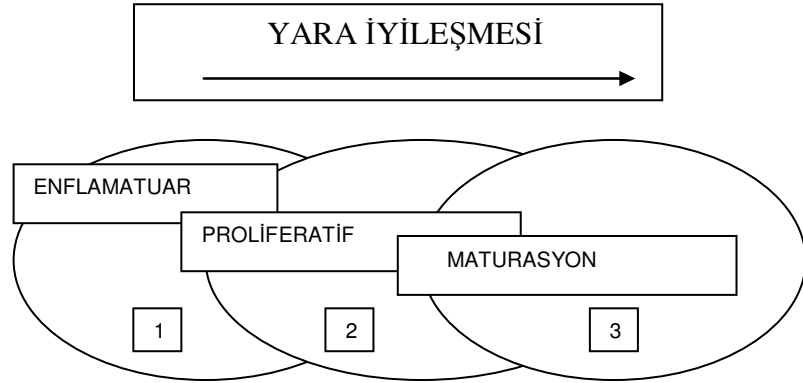
5. Yara İyileşmesi

Her türlü travmatik, fiziksel, kimyasal ve cerrahi sonrası oluşan yara; canlı dokunun anatomik ve işlevsel sürekliliğinin bozulması, yara iyileşmesi ise doku devamlılığını ve fonksiyonunu sağlamak için tasarlanmış bir takım biyokimyasal ve hücrel olaylar zinciridir.¹⁵

Yaralanan bölge yüzeyinin yenilenmesi ve yaralanmadan önceki konumunu tekrar kazanması amacıyla gelişen olaylar, periodontolojide de daima ilgi odağı olmuştur.⁷⁹ Bu olayların süreklilik taşıdığı, basit anlamda başlangıç ve sonları kesin sınırlarla ayrılmayan

enflamatuar, proliferatif ve matürasyon fazı olmak üzere 3 fazda incelenebileceği belirtilmiştir.^{80,81}

Şekil 2



Deodhar ve Rana⁷⁹'ya göre ise, yara iyileşmesi aşağıdaki 7 fazdan oluşmaktadır.

1. Damarsal ve enflamatuar faz
2. Yeniden epitelizasyon
3. Granülasyon dokusu oluşumu
4. Fibroplazi ve matriks oluşumu
5. Yara büzülmesi
6. Yeni damarlanmaların oluşumu
7. Matriks ve kollajenin yeniden şekillenmesi

Enflamatuar faz, koagülasyon ve enflamasyon ile karakterizedir. Yaralanma sonrası 5 – 7 gün sürer ve ikinci faz ile belirgin hatlarla ayrılmaz.⁸² Yara bölgesinde pıhtı oluşumu ile karakterize geçici bir tamir dokusu oluşumu, enflamatuar fazın karakteristik özelliğidir. Cerrahi sırasında yaralanan kan damarları vazokonstrüksiyona uğrar ve kan damar dışına kaçmaya başlar. Bu kaçıışı takiben endotel ve etraftaki trombositler, koagüle olan dokuyu aktive eder. Kanın koagülasyonu ve trombosit agregasyonu sayesinde oluşan fibrinden zengin pıhtı, kesilmiş kan damarlarını tıkar ve açık yara yüzeylerinin geçici olarak korunmasını sağlar.^{83,84}

Enflamasyon, nötrofil ve monositleri bölgeye çeken kemotaktik maddeler aracılığıyla meydana gelir. Enflamatuar hücreler ise sitokinlerin salınışından, damarsal geçirgenliğin artışından, yaranın

yabancı maddelerden arındırılmasından ve fibroblast aktivitesinden sorumludur.^{86,87,88,89,90,91}

Enflamatuvar hücreleri takiben pıhtı içerisine invaze olan fibroblastlar ve endotelial hücreler, granülasyon dokusunu oluştururlar. Bu sırada epitelyal hücreler açık kalan yüzeyleri örtmek için bölgeye göç ederler ve iyileşen doku matriksinin matürasyonu, kontraksiyon ve skar dokusu oluşumu baş gösterir. Tüm bu yara iyileşme fazları, aynı zaman dilimi içerisinde ve kısmen aynı anda gerçekleşirler.¹⁶

Nötrofiller ve monositler ise, bu olaylar zincirine genellikle pıhtı içerisindeki sinyaller ile başlarlar. Nötrofiller; yarayı yabancı maddelerden, debristen ve bakterilerden enzim ve toksik oksijen ürünlerinin salınışı sayesinde temizlerler.^{84,92}

Bununla beraber yaradaki kontamine bakteri sayısının artması, nötrofil aracılığı ile oluşan doku yıkımını artırır.^{84,92} Nötrofiller, fibroblast ve komşu keratinositleri aktive eden sinyalleri sağlayan sitokin kaynağı olarak hizmet ederler. Nötrofil infiltrasyonu birkaç gün içerisinde durur ve sonunda makrofaj yada fibroblastlar tarafında fagosit edilirler.⁹³

Makrofajlar, yara içerisindeki bakteriyel ve hücrel matriks debrisi fagosit etme görevine devam ederlerken büyüme faktörlerini ve sitokinleri sentezleyip yara çevresine gönderirler. Netice olarak, degranüle olan trombosit ve nötrofiller tarafından başlatılan yara iyileşme sinyalleri, makrofajlar tarafından devam ettirilir.¹⁶ Hemen sonrasında ise makrofajlar, nötrofiller ile yer değiştirirler.^{93,94,95,96,97}

Epitelyal hücre göçü başlar başlamaz, yara kenarının kısa mesafe uzağındaki bazal tabaka hücreleri proliferer olur ve ekstra bazal hücre kaynağı haline gelir.^{16,75,84} Re-epitelizasyon tamamlandıktan sonra, bazal laminanın komponentleri yara kenarından başlayarak ardışık bir sırayla biriktirilir ve epitelyal hücreler kendi normal fenotiplerine dönüş yaparlar.^{16,84}

Granülasyon dokusu, yaralanma sonrasındaki 3 – 5. gün civarında oluşur ve yeni kapillerlerden, makrofajlardan, fibroblastlardan ve bazı bağ doku hücrelerinden meydana gelirler. Granülasyon dokularının kemoatraktif, mitojenik ve diğer düzenleyici aktivitelere sahip sitokinler için bir rezervuar görevi görürler. Granülasyon dokusu içerisinde büyüme

faktörleri de bulunur ve bu büyüme faktörleri yara iyileşmesinin bu döneminde makrofajlardan temin edilirler.^{79,98}

Granülasyon dokusu oluşumu sırasında makrofajlar, fibroblastlar ve yeni kan hücreleri yara içinde koordine bir şekilde büyür ve gelişirler. Bunların birbirlerine olan bağılılığı makrofajlarca salınan sitokinlerin fibroblastları stimule etmesi, fibroblastların da ekstrasellüler matriksi sentezlemesi ile net olarak ortaya konur. Bu ekstrasellüler matriks, hücre destek görevi görür ve büyümede hücre fonksiyonları için gerekli besin maddelerini taşımaya yardımcı olur.^{79,98}

Yara iyileşme olgusu ilerledikçe oluşan ekstrasellüler matriks, yara içerisine göç eden fibroblastlarca sentezlenen yeni ve kollajenden zengin bir matriks ile yer değiştirir.^{91,98}

Anjiyogenez, yeni kan damarlarının oluşumundan ibaret olup yara iyileşmesi sırasındaki en önemli olaylardan biridir. Yara iyileşmesindeki anjiyogenezin indüklenmesi hususunda önemli birkaç büyüme faktöründen biri olan fibroblast büyüme faktörü 2, makrofajlarca sentezlenir. Damarsal endotelial büyüme faktörü ise yara kenarındaki keratinositlerce indüklenirken endotelial hücrelerce yıkıma uğrar.⁹⁹

Endotelial hücreler geçici matrikse göç ettikçe ilk iş olarak kendi geçici matriksleri çevresinde tüpler meydana getirirler ve bunu takiben gerçek bir bazal membran oluşur. Yaralardaki anjiyogenezle alakalı bu endotelial hücreler, matriks matürasyonu sırasında programlı bir hücre ölümü gerçekleştirirler.^{16,98,99}

Matriks ve kollajenin yeniden şekillenmesi ve yeniden epitelizeasyon aylar sonra oluşur. Bu işlem sırasında gerçekleşen olaylar gerilme kuvveti, eritem ve skar doku hacminde azalma ile karakterizedir. Matriks ve kollajenin yeniden şekillenmesinde fibroblastlar, çok önemli bir yer tutar. Çünkü kollajen sentezi işleminin perde arkasında fibroblastlar vardır. Kollajen ise fibroblastların endoplazmik retikulumunda sentezlenir.⁷⁹

Yara iyileşmesi lokal ve sistemik kaynaklı birçok faktörün etkisi altındadır.⁷⁹ Bu faktörler aşağıda sıralanmıştır.

Lokal Faktörler:

1. Enfeksiyon^{79,100,101}
2. Cerrahi teknik ve oluşturduğu ısı⁷⁹
3. Hematom formasyonu⁷⁹
4. Yabancı cisim reaksiyonu⁷⁹
5. Dokuda oluşan iskemi⁷⁹
6. Yüzeysel medikasyonlar ve yaranın kapanma şekli⁷⁹
7. Yaranın lokalizasyonu, büyüklüğü, şekli^{79, 100,101}
8. Ödem^{79,100}

Sistemik Faktörler:

1. Metabolizma, vitamin ve mineral yetersizlik halleri⁷⁹
2. Genetik ve immünolojik bozukluklar⁷⁹
3. Beslenme¹⁰⁰
4. Yaş, cins, ırk^{82,102}
5. İlaçlar⁷⁹
6. Stres¹²²

6. Konvansiyonel Bistüri, Elektrocerrahi, Radyocerrahi Ve Diğer İnsizyon Metotlarıyla İlgili Çalışmalar

Birçok araştırmacı bu cerrahi insizyon metotlarını kıyaslamak, birbirlerine olan üstünlüklerini belirlemek amacıyla çeşitli çalışmalar yapmışlardır. Bu çalışmalarda; yara iyileşme süreci ve kalitesi, kanama kontrolü, kemik yıkımı, doku nekrozu ve metotların endikasyon alanı gibi kriterlerin üzerinde durulmuştur.

Sinha ve ark'nın³¹ bu cerrahi metotların birbirlerine olan üstünlüklerini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmalarında, her birinde 14 adet olmak üzere toplam 70 *Gine* domuzundan rasgele 5 grup oluşturulmuştur. Domuzların oral kavitesinden 2 cm lik tam kalınlık eksizyonel doku örnekleri alınmış ve alıcı bölge 5–0 lık eriyebilen sütür kullanılarak dikilmiş ve hayvanlar 0., 2., 4., 7., 14., 21. ve 28. günlerde sakrifiye edilmiştir. Yapılan histolojik değerlendirmeler neticesinde, konvansiyonel bistürilerin uygulandığı grupta enflamasyonun 2. hafta sonunda çözüldüğü, elektrocerrahi uygulanan grupta ise, enflamasyonun 3. ve 4. haftalara kadar sürdüğü rapor edilmiştir.³¹

Gönüllü 27 bireyde yapılan başka bir çalışmada ise elektrocerrahi ile konvansiyonel bistüriler, yara iyileşmesi açısından kıyaslanmış ve alt anterior dişlerinde gingivektomi gerektiren bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.¹⁰⁴ Aynı bireyin alt sağ tarafta 3 anterior dişine elektrocerrahi, alt sol 3 anterior dişine ise konvansiyonel bistüriler ile gingivektomi yapılmıştır. Sonuçta her iki grup için de yara iyileşmesi açısından histolojik olarak önemli bir farkın olmadığı tespit edilmiştir.¹⁰⁴

Bireylerde yapılan bir başka çalışmada, elektrocerrahi ve konvansiyonel bistüri ile oluşturulan yaralar elektron mikroskobu altında incelenmiş; desmozomların, tonofilamentlerin, glikojen granüllerinin ve insizyon hattındaki bağ dokunun aynen korunduğu, sadece fibroblastlarda ve kollajen liflerde çok az bir değişimin olduğu bildirilmiştir. Böylelikle iki grubun yara iyileşme düzeylerinde de bir farklılık olmadığı belirtilmiştir.¹⁰⁵

Ratlarda yapılan bir çalışmada ise yine konvansiyonel bistüriler ile elektrocerrahi ve lazer kıyaslanmıştır.¹⁰⁶ Kırk adet *Wistar* ratın kullanıldığı çalışmada, ratların dillerinden 1 cm uzunluğunda tam kalınlık eksizyonel doku örnekleri alınmış ve alıcı bölge 4–0 polyprolene sütür ile dikilmiştir. Sonuç olarak; konvansiyonel bistürilerin, elektrocerrahi ve lazere göre daha az ağrıya ve doku yıkımına yol açtığını saptamışlardır.¹⁰⁶

Liboon ve ark³⁵ tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, birbirine benzer ebatlardaki 12 adet *Yorkshire* domuzu kullanılmıştır. Domuzların dil ve yanak mukozalarında konvansiyonel bistüriler, elektrocerrahi, CO₂ lazer yardımıyla 1 x 0,5 cm lik tam kalınlık eksizyonel biyopsiler alınmış ve alıcı bölge 5–0 lık eriyebilen sütür materyal ile suture edilmiştir. Hayvanlar 0., 3., 7., 14., 28. ve 42. günlerde sakrifiye edilmiş ve tüm metotlar için aşağıdaki klinik ve histolojik parametreler değerlendirilmiştir.

- Enstrümanın klinik uygulama hızı ve kolaylığı
- Enstrümanın dokuyu kömürleştirme derecesi
- Enstrümanın dokuda oluşturduğu kanama zamanı
- Epidermal yıkım mesafesi
- Dermal kollajen denatürasyon mesafesi
- Granülasyon doku miktarı
- Postoperatif enflamasyon ve reepitelizasyon

Yapılan bu çalışma sonunda elektrocerrahi cihazı kullanımının hemostaz açısından daha başarılı olduğu ancak yumuşak dokuda konvansiyonel bistürilere nazaran daha büyük yaralara sebebiyet verdiği rapor edilmiştir.³⁵

Schneider ve ark'nın¹⁰⁷ yaptıkları çalışmada ise, konvansiyonel bistüri ve elektrocerrahi metotlarından hangisinin cerrahi sonrası yara iyileşmesine daha olumlu etki gösterdiğini saptamak için *Yeni Zelanda* beyaz tavşanları kullanılmıştır. Hayvanlar pasif bir elektrot antene yatırılmış, hayvanların dişetinden kemiğe yakın olmayacak şekilde 1,5 mm lik eksizyonel dokular alınmış ve dokular 16. saatte, 1. ve 2. günlerde elektron mikroskobu ile histolojik olarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda elektrocerrahi cihazının da gingivoplasti operasyonlarında rahatlıkla kullanılabileceğini ifade etmişlerdir.

Nixon ve ark'nın¹⁰⁸ 25 yetişkin erkek *Gine* domuzunda gerçekleştirdikleri çalışmada, *Gine* domuzlarının çenelerinin bir tarafında elektrocerrahi, diğer tarafında bistüri insizyonu ile domuzların dişetinde alt kesicilerin 2 mm altından yaralar oluşturulduktan sonra hayvanlar 96 saat içerisinde rasgele sakrifiye edilmiş ve dokular yara iyileşmesi açısından histolojik olarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sonucunda; elektrocerrahi cihazı ile oluşturulan yara bölgesinde, çelik bistüriden daha fazla iltihabi cevabın, doku yıkımının ve gecikmiş iyileşmenin gözlemlendiğini bildirmişlerdir.

Aynı yaş, cinsiyet ve ağırlık grubundaki 21 yetişkin Wistar ratın dil yüzeyinde elektrocerrahi, konvansiyonel bistüri ve CO₂ lazer uygulanarak yapılan bir başka kıyaslamalı çalışmada ise; ratlar 1, 3, 6, 14, 28 ve 56. günlerde sakrifiye edilerek klinik ve histolojik gözlemler yapılmıştır.¹⁰⁹ Sonuç olarak ise; CO₂ lazer ile konvansiyonel bistüri insizyonlarının yara iyileşmesi üzerinde benzer etkiler gösterdiği ve bu insizyonların elektrocerrahi insizyonlarından daha az miktarda skar dokusu oluşturduğu bildirilmiştir.

Kalkwarf ve ark'nın⁴⁷ yaşları 23 – 28 arasında değişen 5 yetişkin bireyin dişetinde 10 ar adet insizyon yaptıkları çalışmalarında, yine elektrocerrahi ve konvansiyonel bistüriler yara iyileşmesi açısından kıyaslanmıştır. Ağız içi insizyonları takiben 0 – 504 saatlik zaman dilimi içerisinde farklı zamanlarda alınan biyopsilere ışık mikroskobunda bakılmış, epitelyal kapanma ve yara iyileşme hızı değerlendirilmiştir. İnsizyonun hemen sonrasında epitelin tamamen harap olduğu, 72 saatte yara çevrelerinde denatüre bağ dokusunun olduğu ışık mikroskobunda

gözlemlenmiştir. Yaranın zamanla küçüldüğü, 396. saatte ise dokunun artık tamamen yok olduğu bildirilmiştir.⁴⁷

Bireyler üzerinde yapılan bir başka çalışma ise Rathofer ve ark¹¹⁰ tarafından gerçekleştirilmiş ve çalışmada 20 dişsiz bireyde total protez kullanımı ile oluşan enflamatuvar papiller hiperplazi, konvansiyonel bistüri ve elektrocerrahi metotları ile tedavi edilmeye çalışılmıştır. Bireyler ilk iki hafta içerisinde 2–3 günde bir olmak üzere kontrole çağırılmış ve oluşturulan bir anket ile postoperatif ağrı ve rahatsızlıklar subjektif olarak belirlenmiştir. Yara iyileşme süreci ise, klinik gözlemlere dayandırılarak tespit edilmiş ve elektrocerrahi uygulanan bireylerde uygulama sonrası ağrı ve rahatsızlıkların, konvansiyonel bistüri uygulanan bireylere göre daha uzun sürdüğünü bildirmişlerdir.

Sadece elektrocerrahi metoduyla farklı frekans ve farklı dalga şekilleri üzerine yapılan histolojik bir çalışma ise sıçanlarda yapılmıştır. Bu çalışmada, farklı frekans ve dalga tiplerinin kullanıldığı elektrocerrahi metotlarıyla yumuşak doku üzerinde oluşturulan yaraların, histolojik olarak karşılaştırılması hedeflenmiştir. Bunun için 2 grup oluşturulmuş ve 1. grupta farklı frekansların yumuşak dokuya etkisi araştırılmıştır. 2. grupta ise farklı dalga tiplerinin yumuşak doku üzerindeki etkisi saptanmıştır. Maness ve ark'nın⁷¹ yaptıkları bu çalışmada; sonuçlara etki etmemek amacıyla bir operatör kesi cihazı ile sıçanların dillerinde 8 mm / sn hızla 1 mm derinliğinde standart insizyonlar oluşturmuş ve her bir sıçan operasyon sonrasında derhal sakrifiye edilmiştir. Elde edilen dokular iyileşme açısından histolojik olarak değerlendirilmiştir.⁷¹ Çalışma sonunda en fazla doku yaralanmasının en düşük frekansa sahip elektrocerrahi cihazında görüldüğü, 4,0 MHz gibi yüksek frekansa sahip radyocerrahi cihazında ise en az doku yaralanmasının olduğu rapor edilmiştir.⁷¹

Allan ve ark'nın¹¹¹ yaptıkları bir başka çalışmada ise, 200–300 gr ağırlığında dişi *Wistar* ratlar kullanılmış ve 12 rattan oluşan bir kontrol grubu ile 24 rattan oluşan birçok grup oluşturulmuştur. Hayvanların bir kısmına elektrocerrahi, bir kısmına ise konvansiyonel bistüri insizyonları uygulanmıştır. Ratların abdominal duvarlarında tam kalınlık olarak 10 mm uzunluğunda insizyonlar yapılmış ve abdominal duvar 3–0 siyah ipek sütür ile sütüre edilmiştir. Hayvanlar 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 10., 14., 21., 28. ve 35. günlerde sakrifiye edilmiş ve yapılan histolojik incelemelerde elektrocerrahi insizyonlarının konvansiyonel bistüri insizyonlarına göre yumuşak dokuda daha fazla defekt oluşturdukları gözlenmiştir. Buna ek olarak eksizyonel biyopsilerin hangi kuvvetle rüptüre olduğunu saptamak amacıyla bir mekanizma ile denenmiş ve geliştirilen bir stres formülü ile not

edilmiştir. Böylece hangi metotla oluşan yaranın iyileşmesinde daha kuvvetli bir yara direnci olduğu belirlenmeye çalışılmıştır.

Glickman ve Imber'in¹¹² 4 yetişkin köpek üzerinde yaptıkları çalışmada, gingival rezektif işlemlerde kullanılan periodontal bıçaklar, tam olarak doğrultulmuş akım kullanan elektrocerrahi metoduyla kıyaslanmıştır. Çalışmada dişeti sulkus derinliği, yapışık dişeti genişliği ve en üst dişeti seviyesi ile mukogingival hat arası mesafe ölçümleri kıyaslanmış, böylece hangi metodun dişeti çekilmesine daha fazla neden olduğu saptanmaya çalışılmıştır. Çalışma sonunda elektrocerrahi uygulanan bölgelerde dişetindeki enflamasyon ve çekilmenin buna ilave olarak alveolar kemik yüksekliğindeki kaybın daha fazla olduğu rapor edilmiştir.

Yara iyileşmesi üzerine köpeklerde yapılan diğer bir deneysel çalışmada ise, elektrocerrahi ve bistüri insizyonları karşılaştırılmış ve elektrocerrahi grubunda dört gün gecikmiş bir yara iyileşmesi rapor edilmiştir.¹¹³ Bu gecikmenin nedeni olarak, deneyler sırasında elektrocerrahi grubundaki fibrin pıhtı kaybı gösterilmiştir.

7. Isı - Şok Proteinleri (Hsp)

Ortam sıcaklığının fizyolojik değerleri aştığı durumlarda hücresel bileşenlerin yapısının bozulduğu, protein ve organellerin yapısında değişiklikler olduğu, hücre membran geçirgenliğindeki değişikliklere öncülük eden hücre içi Na^{+2} , H ve Ca^{+2} miktarının arttığı bilinmektedir.¹¹⁴ Buna ek olarak, DNA sentez ve RNA işleme mekanizmasının zarar gördüğü de bilinen diğer bir gerçektir.¹¹⁵

Hücre membran geçirgenliğindeki artış, hücre ölümüne önderlik eden en önemli patofizyolojik olaydır.¹¹⁵ Bu nedenle termal yaralanmaları takiben doku yaşam şansını arttırmak için uygulanan töröpatik yaklaşımlar, genelde hücre membran devamlılığını sağlamaya yönelik olmuştur.¹¹⁶

Plazma membranın stres nedeniyle devamlılığını yitirmesi, hücre ölümüne giden yolun başlangıç basamağıdır. Çünkü plazma membranı koruyucu bir bariyer olarak görev almaktadır. Yine de birçok hücre, membranın devamlılığının bozulduğu yerde tamir çalışması

yapmaya çaba gösterir ancak yüksek ısı nedeniyle oluşmuş büyük membran deliklerinin tamiri kolay değildir.¹¹⁷

Tamir çalışmasının başarısı yada olumsuz sonuçlanması tamamen hücre içi kimyasal bağların gücüne ve sitoplazmadaki makromoleküllerin konsantrasyonuna bağlıdır. Tamir çalışmasının başarısında pay sahibi diğer etkenler ise; hedef hücrelerin yakalanmasına yardımcı ve ısı artışına dirençli moleküler kapetonlardır.¹¹⁸

Memeliler, stresin yarattığı zararlı etkiler ile mücadele edebilmek için birçok hücrel mekanizma geliştirmişlerdir.¹¹⁹ Örneğin, stres varlığı ile oluşan önemli hücrel değişimler, ısı-şok proteinlerinin sentezine ve fonksiyon görmesine neden olur. Bu olay, hücrelerin fiziksel ve kimyasal stres faktörlerine özellikle de ısı şokuna verdiği cevap niteliğindeki en önemli tepki mekanizmasıdır.^{119,120}

Hücrelerin ısı şokuna verdiği bu tepkisel cevabın en önemli özelliği, evrimsel olarak farklı birçok tür arasında bile en yaygın olan ve gen aktarımı sırasında en çok korunan hücre cevabı olmasıdır.¹²¹ Bu cevap, ısı-şok proteinlerinin sentezlenmesi ve indüklenmesi ile başlar.^{119,122}

Bu proteinler, bakteri ve mayalardan insanlara kadar tüm organizmalarda değişik formlarda bulunabilirler. Hücrel düzeyde ise endoplazmik retikulum, mitokondri, sitoplazma ve çekirdekte düşük miktarlarda bulunmaktadır.¹¹⁹ Stres proteinleri olarak ta bilinen bu proteinler, dokuda oluşan çeşitli streslere bir karşılık olarak prokaryotik ve ökaryotik hücrelerce üretilirler ve oluşan günlük stresleri karşılamakla görevlidirler.^{123,124,125}

Bu proteinler, ilk defa 1962'de yüksek ısıya maruz kalmış *Drosophila* tükürük bezlerinde keşfedilmiştir. O tarihten bu yana iskemi, hipoksi, yüksek basınç, ağır metaller, serbest oksijen radikalleri, protein kinaz C, kalsiyum arttırıcı ajanlar, etanol, aminoasit ve glikoz analogları, enflamasyon, sodyum arsenit, hormonlar, antibiyotikler ve sitokinlerin etkileri ile dokudaki miktarlarında artış olduğu gözlemlenmiştir.¹²⁶

Isı-şok proteinleri, tüm yaşayan hücrelerde strese ve ısı artışına karşı verilen cevap sonrası salgılanan bir protein ailesidir.¹²³ Bu

isim meyvelerde yapılan bir araştırmada, ısı şok proteinlerinin sıcaklık artışıyla sentezlendiğinin gözlemlenmesinden sonra konmuştur.^{127,128}

Bu stres proteinlerinin salınışından sonra hücreler, streslere karşı dirençli konuma gelirler. Bu olgu 'stres toleransı' olarak isimlendirilir.¹²⁷ 'Stres toleransı' hala tam olarak anlaşılabilmiş bir konu olmadığı halde bu mekanizma, protein sentezi gibi hücresel işlevlerin istikrarı için gerektiğinde ortaya çıkmaktadır.¹²⁷

Isı-şok proteinleri moleküler kaperon olarak işlev görürler ve protein agregasyonunu engelleyen enzimleri sentezlerler. Buna ek olarak zarar gören proteinleri yeniden inşa ederler ve hücre tamirinde görev alırlar. Isı-şok proteinleri, membranlar arası polipeptitlerin yer değiştirmesi gibi hayati fizyolojik fonksiyonlarda da etkindirler.^{28,127,129,130}

Isı-şok proteinleri, antimikrobiyal savunma ve immünopatolojide de önemli roller alırlar. Menoret ve ark'nın¹³¹ yaptıkları bir çalışmada, ısı-şok proteinlerinden özellikle Hsp70'in, oksidatif stres altında immünolojik bir rol üstlendiği kanıtlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda mikrobiyal dental plak kaynaklı ısı-şok proteinlerinin, periodontitisli hastaların immün sistemleri tarafından tanınan majör antijenler oldukları bildirilmiştir. İmmün sisteme baskın gelen ısı-şoku protein antijenlerinin, invaze olmuş mikroorganizmalara karşı oluşan savunmayı canlandırabildiği dolayısıyla periodontitiste oluşan doku yıkımına karşı işlev görebileceği, buna ek olarak otoimmün reaksiyonları da tetikleyebileceği ifade edilmiştir.^{130,132,133,134,135}

Kovalchin ve ark'nın¹³⁶ farelere Hsp70 enjekte ederek yaptıkları çalışmada, Hsp70'in in-vivo ortamda makrofaj aracılı fagositozu düzenleyerek yara iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir.

Isı-şok proteinleri, hemoraji ve iskemi gibi özellikle oksijen salınışının azaldığı durumlarda da ortaya çıkarlar. Isı şok proteinleri, hücreleri zararlı etkilerden korumaya yarayan hücresel savunma sisteminin bir parçası olduğuna göre, salınışlarının düzenlenmesi ve incelenmesinin cerrahi müdahaleler için koruyucu bir işlem olabileceği düşünölmektedir.¹²⁷

Stres ile indüklenen ısı-şok proteinlerinin kesin mekanizması hala tam olarak tanımlanamamıştır ancak ısı-şok proteinlerinin transkripsiyonunun, bir ısı-şok faktörü (Hsf) tarafından kontrol edildiği düşünülmektedir.^{28,137} Normal koşullar altında Hsf'ler, ısı-şok proteinlerine bağlı ve inaktif vaziyettedirler. Her bir Hsf, ısı-şok elementi denilen bir hedefe duyarlıdır.^{28,100,137}

Normal fizyolojik şartlar altında dokuda birçok ısı-şok proteini mevcuttur ve total protein ağırlığının 5 – 10% unu oluşturur. Moleküler kaperonlar olarak oligoproteinlerin bir arada tutulması ve zarar görmüş proteinlerin parçalanması görevlerini üstlenirler. Isı, oksidatif stres, viral enfeksiyon, radyasyon gibi etkenlerin varlığında, proteinlere bağlanılamaması, yanlış bağlanması veya istenmeyen protein agregasyonu gibi istenmeyen olaylar gelişebilir ve dokudaki ısı-şok proteinlerin sayısı artarak total protein ağırlığının 15% ine ulaşırlar. Etken uzun süreli olsa da, ısı-şok proteinleri çok kısa bir zaman dilimi içerisinde kaybolmaktadır.^{138,139,140}

Isı-şok proteinlerinin sorumlu oldukları birtakım işlevler vardır. Bunlar; hücresel, dokusal ve organizmayı ilgilendiren işlevler olmak üzere 3 başlıkta incelenirler.¹⁴¹

1. Hücresel

- Isı artışı, hipoksi, iskemi ve endotoksin toleransı
- Isı şoku sonrası oluşan translayon ve transkripsiyonel inhibisyonun iyileşmesi
- Isı şoku cevabının düzenlenmesi
- Isı oluşumu sırasında azalmış protein denatürasyonu
- Hücre proliferasyonu
- Hidrojen peroksite karşı direnç gösterilmesi
- Tümör hücrelerinin monositlere olan direnci
- Lenfokinlerle aktive olan tümör hücrelerine duyarlılık
- Hücre döngüsünü durduran ilaçlardan uzaklaşma
- Proteinin glikozlaştırılması
- Ultraviyole radyasyon toleransı
- Apoptozis
- Apoptozise direnç oluşturulması

2. Dokusal

- İskemi sonrası kontraktilitenin düzeltilmesi
- Myokardial enfarkt alanının azaltılması
- İskemik yaralanmaya karşı kalp direnci
- İskemik yaralanmaya karşı hipokampus direnci

3. Organizmayı İlgilendiren İşlevler

- Yüksek ısı toleransı
- Büyüme ve gelişme
- Isı şoku cevabının düzenlenmesi
- Doğadaki devamlılık

Isı-şok proteinleri, öncelikle ısı yada diğer stres kaynaklarının etkisi ile ortama salınan gen ürünleri olarak gündeme gelse de, geçen on yılın buluşları ısı-şok proteinlerini moleküler kaperonlar olarak değerlendirilmesini rapor etmişlerdir. Yani ısı-şok proteinleri ve moleküler anlamda benzerlik gösteren diğer proteinler, strese maruz kalmamış hücrelerde bile bazı proteinlerin hücre içi lokalizasyonu, sekresyonu, düzenlenmesi ve parçalanması işlemlerinde etkin rol oynarlar.^{142,143,144,145,146,147}

Isı-şok proteinleri moleküler ağırlıklarına göre gruplandırılırlar. Dolayısıyla bünyesinde ortak özellikler taşıyan farklı ısı-şok protein aile üyeleri birbirinden farklı özellikler sergiler. Bilinen 20 çeşit ısı-şok proteini vardır.^{132,149,150} Hsp10, Hsp27, Crystallin, Hsp60, Hsp65, Hsp70, Hsc72, Grp78, Hsp90, Hsp100, Hsp101 ısı-şok proteinlerine birer örnektir.¹⁴¹

Isı-şok protein ekspresyon miktarı, hücresel gelişim ve hücresel farklılaşma gibi organizmayı ilgilendiren olaylarla doğru orantılıdır. Ancak özellikle Hsp70 ve Hsp27 miktarı; ısı artışı, iskemi, oksidatif stres ve anti-kanser ilaçlara çok yüksek duyarlılığa sahiptir.¹⁵⁰ Radyoterapi ve kemoterapinin yüksek ısısal etkileri ile Hsp70 ekspresyonunda görülen artış bunun bir kanıtı olarak gösterilmiştir.¹⁵¹

Öte yandan Hsp70'in, apoptozisi önleyerek hedefteki tümör hücreyi işaretlediği ve hedef hücrenin görünürliğini arttırdığı ifade edilmiştir.¹⁵² Bununla beraber ölümcül ısısal etkilere maruz kalmış hücrelerin yaşam şansını arttırdığı da bildirilmiştir.¹⁵³ Ortamdaki Hsp70

miktarının artmasının sitokinleri stimule ederek NO üretimini hızlandırdığı, bu sayede NO'nın TNF- α vasıtasıyla oluşan hücre ölümlerini azaltmaya yönelik işlev gördüğü rapor edilmiştir.¹⁵³

Pedrycz ve Brzeski¹⁵⁴ yaptıkları bir çalışmada, çevresel stres göstergesi olarak kabul edilen Hsp70 miktarının L-Arjininle azaldığını, böylelikle apoptozisin engellenebileceğini bildirmiştir.

Fabian ve ark'nın¹⁵⁵ yaptıkları çalışmada ise, Hsp70'in insan tükürüğünde de bulunduğu, dolayısıyla mukozal yüzeylerde periodontal savunma mekanizmalarıyla alakalı bir etkinliğinin olması gerektiği rapor edilmiştir. Öte yandan Hsp70'in antijen sunan hücre ve T-lenfositlerden öncü enflamatuvar sitokinlerin salınışına sebebiyet veren bir tehlike sinyali olduğu da bildirilmiştir. Aynı çalışmada Hsp70'in, viral olarak enfekte olmuş hücrelerin fagositoz ve lizisine öncülük ettiği, makrofajlardan ise kompleman aktivasyonu için gerekli NO'nın salınmasını sağladığı belirtilmiştir.¹⁵⁵

Hsp70 ailesinin moleküler yapısı 3 kısımdan ibarettir:¹²⁶

- 44-kDa
- 18-kDa
- 10-kDa

44-kDa kısmı, aminoasit kalıntılarından oluşur ve içerisinde ATP az ı bulunduran kısımdır. 18-kDa kısmı ise peptit bağlayan yerdir. 10-kDa kısmı ise yine aminoasit kalıntılarını barındırır, ancak C terminalinde bulunur. Proteinin bu kısmı, periyodik olmayan glisin/prolin segmentini takip eden bir helikstir.^{156,157}

Isı-şok proteinleri ölümcül ısısal yaralanmalara karşı korunma sağlıyorsa bile indüksiyonları ve salınımları ile oluşan ısısal tolerans, vücutta önemli bir yaralanma olduğuna işarettir. Ancak ısısal yaralanmaya ve ısısal toleransa yardımcı olan mekanizmalar çok net olarak anlaşılamamıştır.¹⁰⁰ Hücreler, dokular ve hayvanlar buna benzer ısısal tolerans kinetiği sergilerler. Bu da tüm vücudun ısınması suretiyle bazı kritik hedef dokuların disfonksiyonuna sebebiyet verir.^{33,159}

Yukarıda anlatılan tüm bilgiler ışığında Hall ve ark'nın³³ 2000 yılında yaptıkları çalışma, ısı-şok protein ekspresyonunun hücresel

yaralanmaların biyolojik bir göstergesi olarak kullanılabileceği sonucunu ortaya çıkarmıştır. Bu ifadeye göre stres sırasında en fazla risk altında bulunan bölümlerin, ısı-şok proteinini en fazla biriktiren hücre ve dokular olduğu açıkça belirtilmektedir.^{33,160,161}

8. Nitrik Oksit Ve Nitrik Oksit Sentaz Enzimi

Bilindiği üzere yara iyileşmesi düzenli olarak koordine edilen enflamasyon, hücre proliferasyonu, matriks depozisyonu, dokunun yeniden şekillendirilmesi gibi bir seri işlemi içeren olaylar zinciridir. Aynı zamanda bu zincir, pıhtı ve granülasyon dokusu oluşumu, epitelizasyon, neovaskülarizasyon, kollajen sentezi ve yara kontraksiyonu gibi karmaşık ve dinamik kavramları da içermektedir.^{162,163}

Çok çeşitli hücre gruplarınca üretilen ve yara iyileşmesi ile doğrudan alakalı olduğu bilinen ajanlardan birisi de NO'tır.^{164,165} NO, çok kısa bir süreçte, üzerinde çokça çalışılan bir konu haline gelmiştir. Önemli hücre fonksiyonlarda görev alan NO, serbest bir radikaldir ve kısa ömürlüdür.^{165,166}

NO, farklı dokularda farklı etkilere sahip bir moleküldür. Vazodilatasyon, sitokin stimülasyonu, mineralize doku fonksiyonlarının düzenlenmesi, nörotransmisyon ve trombosit agregasyonu gibi birçok mekanizmada etkin bir rol oynayan NO'nin, patolojik koşullarda zararlı etkileri oluşmakta ve enflamatuar reaksiyonlar sırasında miktarı artmaktadır.¹⁶⁷ Yapılan bir çalışmada NO'nin, yara iyileşmesini başlatan kemoatraktif sitokinlerin fonksiyonlarını düzenlediği gösterilmiştir.¹⁶⁸ Bu kemoatraktif sitokinlerin, yaralanma sonrası enflamasyonu başlattığı, dolayısıyla NO miktarının enflamasyonla doğru orantılı olduğu kabul edilmiştir.¹⁶²

Yapılan bir çalışmada; NO'nin iskemik yaralanmalar sonrası enflamatuar cevabın başlatılmasında etkin bir rol oynadığını gösterilmiştir.¹⁶⁹ Konu ile ilgili yapılan bir diğer çalışmada; enflamasyonlu periodontal dokular incelenmiş, NO sentezinin bu dokularda arttığı rapor edilmiştir.¹⁶⁷

Özmeriç ve ark'nın¹⁷⁰ yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar kaydedilmiş; NO ve NO'i sentezleyen enzimin enflamatuar

hücrelerin bulunduğu biyopsilerde fazla miktarda olduğu, ancak periodontal tedavi sonrası azaldığı rapor edilmiştir.

Kendall ve ark'nın¹⁷¹ insan dişeti dokusunda yaptıkları bir çalışmada ise, NO ve NO'i sentezleyen enzimin enflamasyonlu dokularda sağlıklı dokulardan daha fazla bulunduğu saptanmıştır.

Öte yandan farelerde yapılan bir çalışmada, deneysel yaralar oluşturulmuş ve NO sentezinin azalmasıyla kollajen depozisyonunun ve yara iyileşmesinin olumsuz yönde etkilendiği gösterilmiştir.¹⁷² Witte ve ark'nın¹⁷³ yaptıkları çalışmada ise NO'in, iyileşen yara bölgesindeki fibroblastlarca sentezlendiği ve NO sentezinin engellenmesiyle kollajen sentezinin azalacağı rapor edilmiştir. Sonuç olarak NO'in yara iyileşmesi için önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir.¹⁷²

NO; enflamasyon ile alakalı, hücreler arası yüksek derecede difüzyon yeteneğine sahiptir ve arjininin terminal guanidino azot atomundan köken almaktadır.^{162,165,174,175,176} Çok geniş bir biyolojik etki spektrumuna sahip olan NO, L- arjininin L-citrulline dönüşümünü katalize eden "nitrik oksit sentaz" (NOS) enzimi tarafından sentezlenir.¹⁷⁷ Arjinaz ise, L- arjinin ile bağlanma konusunda NOS ile yarışa giren ve NO üretimini önleyen bir enzimdir.¹⁶⁶

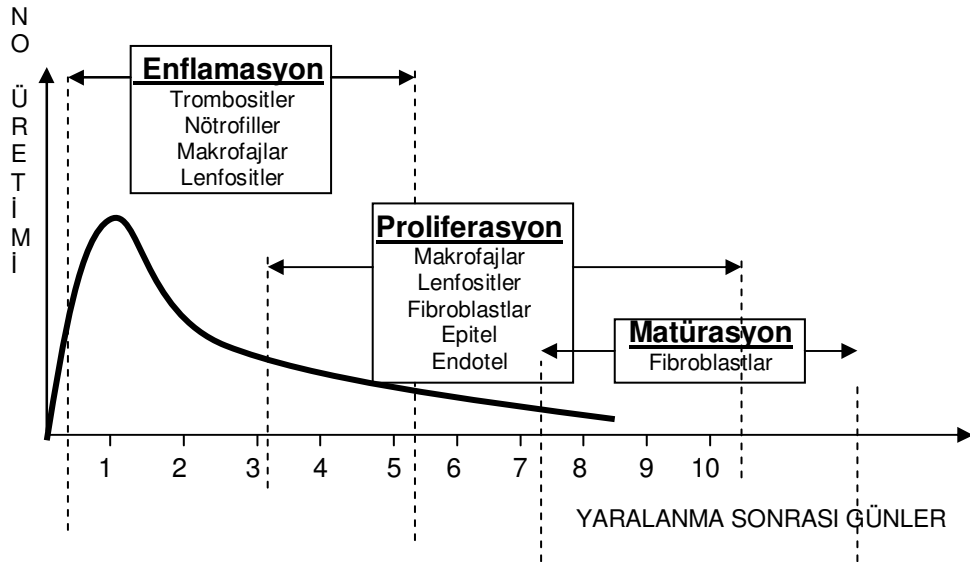
NOS'ın farklı kromozomlarca kodlanan 3 izoformu bulunmaktadır.¹⁶² Bu izoformlardan nöronal (n-NOS) ve endotelial (e-NOS) olanlar nöron ve endotel hücrelerindeki genlerce salınırken, indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) makrofajlarda gözlemlenmiştir. e-NOS ve n-NOS'ın yapıcı ve aktif, iNOS'ın ise indüklenebilir bir yapıya sahip olduğu bildirilmiştir.^{164,177,178} NOS'ın indüklenebilir izoformlarından biri olan iNOS'ın izlenmesi ile NO fonksiyonlarına açıklık getirilebilmektedir.¹⁶⁷

NO seviyeleri, enzimatik aktivitelerle de kontrol edilirler. iNOS salınışı, yara iyileşmesinin erken fazında yüksektir ve artmış NO üretiminden sorumludur. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile yapılan belirlemelere göre, ratlardaki yara modellerinde yaralanma sonrası 6–24 saatten başlamak suretiyle ilk 5 günde iNOS salınımı artmaktadır.¹⁸⁰ Tamirin bu ilk fazlarındaki iNOS kaynağının yara makrofajları olduğu da bir başka çalışmada rapor edilmiştir.¹⁷⁹

iNOS; keratinosit, fibroblast, langerhans ve endotel hücrelerde gözlemlenmiştir. iNOS'ın salınışı, transkripsiyonu, hedef hücreler üzerindeki enflamatuvar etkisi, çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerine cevap niteliğinde olmaktadır.¹⁸⁰

İndüklenebilir formdaki iNOS; yara iyileşmesi, ısısal yaralanmalar, iske mi ve enflamasyon koşullarında ortama salınmaktadır.¹⁸¹ Bu etkiler sayesinde, konak immün cevapla doğrudan alakalı iNOS ve NO salınım miktarı da artmaktadır.^{162,179} (Grafik 1)

Grafik 1 ¹⁶⁵



Enflamasyonun kemik yıkımı üzerindeki etkisi hakkında Cuzzocrea ve ark'nın¹⁸² yumurtalıkları alınmış farelerde yaptıkları çalışmada ise, iNOS'ın östrojenin kemik kaybına neden olan tüm negatif etkilerine aracılık ettiği bildirilmiştir.

Diğer yandan yanlış beslenme ve diyabet gibi NOS'ın eksikliği yada kusurlu olduğu patolojik koşullarda, gecikmiş yara iyileşmesi tespit edilmiştir.¹⁸³ Dolayısıyla NO ve iNOS, yara oluşumu ve enflamasyon varlığında hücresel cevabı düzenleyen anahtar moleküller olduğu bir kez daha ortaya konulmuştur.¹⁷⁴

Nitrik Oksit Ve Yara İyileşmesi

Aslında NO'nın yara iyileşmesi üzerine etkisi çok net olarak bilinmemekle beraber, NO hakkında aşağıdaki ifadeleri destekleyen bulgular mevcuttur.¹⁸⁴

- Arjininden bağımsız beslenme, sadece yara bölgesinde değil birçok organda NO sentezini inhibe eder. Bu da yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler.¹⁸⁵
- NO, enflamasyon kaynaklı ödem oluşumuna aracılık eder ve granülom içerisine hücre infiltrasyonunu engeller.^{186,187}
- NO, yara iyileşmesi üzerine sadece iNOS aracılığıyla değil, farklı mekanizmalar içerisinde de rol alır.¹⁸⁸
- iNOS inhibitörleri yüksek konsantrasyonlarda ölümcül etkiye sahiptirler.¹⁸⁹

NO'nın yara iyileşmesinde fonksiyonel bir rol üstlendiği, iNOS'ın etkisizleştirilmesi durumunda kollajen depolanmasının ve yara sağlamlığının azaldığı bilinmektedir.^{23,184,189,190} Kollajen depolanması, yara iyileşmesinde oldukça önemlidir.

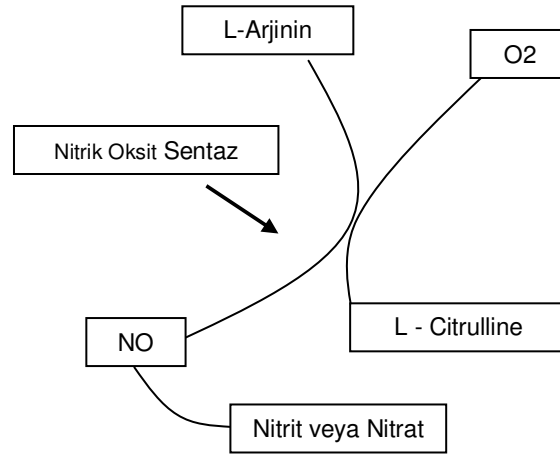
Kollajen fibroblastlarca üretilmekte ve yaralanmayı takip eden 5. günde ortamdaki kollajen miktarı artmaktadır.¹⁹¹ Kollajenin biyosentezi, prolinin hidroksilasyonu ile başlar ve oluşan hidroksiprolin L-Arjinin kökenlidir. L-Arjinin ise bir NOS substratı olduğuna göre, NOS ve NO'nın kollajen sentezi dolayısıyla yara iyileşmesi üzerindeki etkinliği ortadadır.^{191,192}

L- Arjininin, yara iyileşmesini arttırdığı ilk defa 1978 yılında rapor edilmiştir.¹⁹³ Yapılan çalışmada L-Arjininin, NO'ye dönüşebildiği ve yara iyileşmesine yardımcı olabildiği belirtilmiştir.^{194,195,196} Sonraki çalışmalarda ise diyet ile alınan L-Arjininin kollajen depolamasını geliştirdiği, hayvan ve insanlarda yara dayanıklılığını arttırdığı tespit edilmiştir.^{186,187,188}

Özmeriç ve ark'nın¹⁹⁷ yaptıkları bir çalışmada, periodontitisli bireylerde tükürük arjinaz aktivitesinin, sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Artmış arjinaz aktivitesinin, NO sentezini azaltabileceği ve böylelikle tükürüğün antibakteriyel özelliğinde görülen azalmaya öncülük edebileceği belirtilmiştir.¹⁹⁷

Konu ile ilgili yapılan bir başka çalışmada; diyet ile alınan arjininin, normal farelerde yara iyileşmesini arttırdığı rapor edilmiştir.¹⁹⁸ Fonksiyonel iNOS geninin eksikliği, arjininin yararlı etkilerini sergilemesine engel olmuş dolayısıyla yara iyileşmesini sağlayan metabolizmanın, NO üzerinden gelişen arjinin metabolizması olduğu ileri sürülmüştür.

Şekil 3 ¹⁶⁷

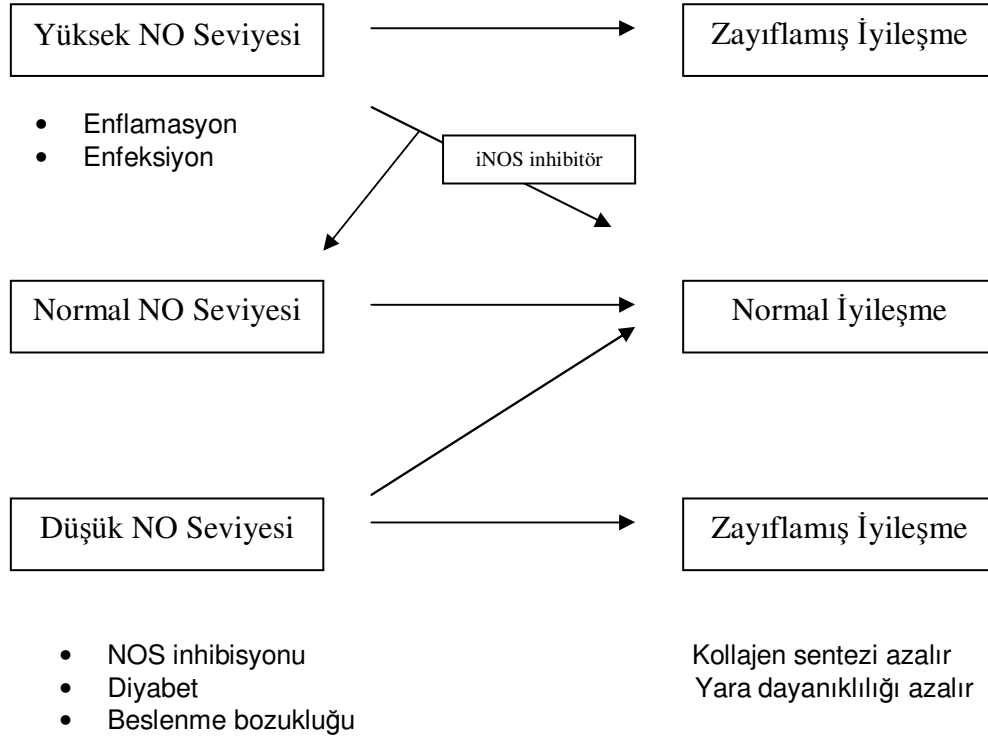


Oluşan nitrit ve nitratın ise, yara bölgesindeki fibroblastlarda kollajen depolanması ile doğrudan alakalı olduğu gibi NO sentezi, yarada kollajen birikimi ve mekanik kuvvet kazanımı konularındaki etkinliğinin ortaya çıkmasından sonra subkutan yara sıvılarında inceleme yapılmış ve erken dönem yara sıvılarında üriner nitrit ve nitrat miktarının arttığı bildirilmiştir.^{23,183,199,200}

NO'ü bilinçli olarak inhibe etmek için lokal ve sistemik olarak vücuda verilen rekabetçi inhibitörlerle yapılan çalışmalarda, kollajen depolamasının azaldığı, insizyonel yara dayanıklılığının zayıflayarak yara iyileşmesinin olumsuz yönde etkilendiği görülmüştür. Sonuç olarak NO'ün yara iyileşmesi sırasında sentezlendiği ve NO yetersizliğinin, yara

iyileşmesinin doğrudan zayıflamasına sebebiyet verdiği rapor edilmiştir.^{183,201,202} (Şekil 4)

Şekil 4 ²⁰³

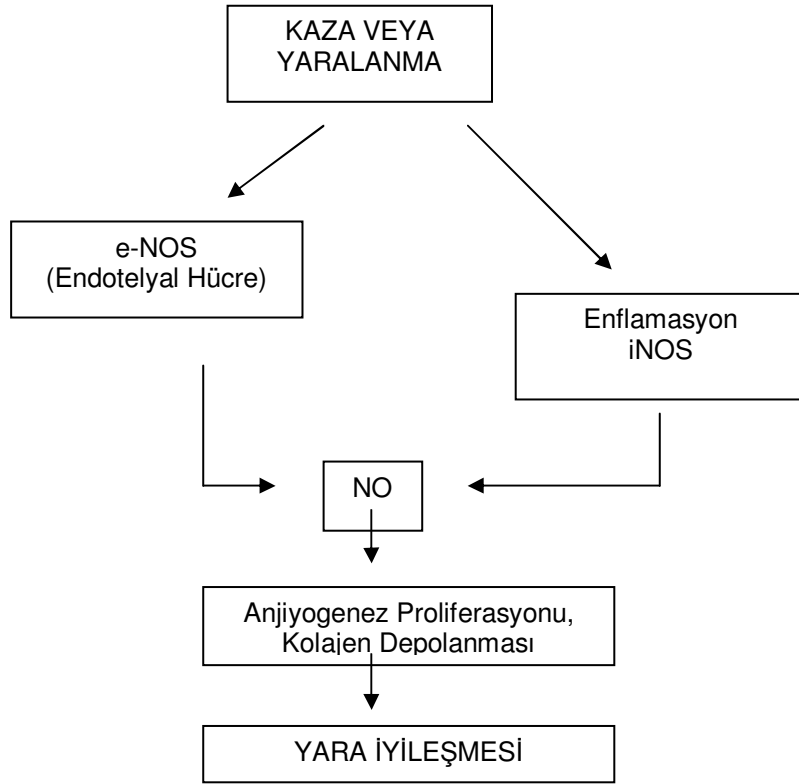


Yapılan çalışmalarda; diyabet, beslenme bozukluğu, kronik steroid tedavisi altında azalmış NO seviyeleri ile zayıflamış yara iyileşmesi arasında kuvvetli bağlar bulunmuştur.²⁰³ Örneğin, diyabetik yara iyileşme koşulları, en elverişsiz yara koşuludur. Çalışmalar göstermiştir ki; kutanöz e-NOS ekspresyonu, yapıcı NOS aktivitesi ve NO seviyeleri, tip 1 diyabetik hayvanlarda önemli derecede azalmıştır.^{183,203}

NOS hakkındaki gelişmeler ışığında yapılan iki ayrı çalışmada ise, deneysel olarak NO fonksiyonlarına engel olabilmek için NOS genleri tahrip edilmiş ve yara iyileşmesi gözlem altına alınmıştır.^{202,204} Çalışma sonunda, eksizyonel yara iyileşmesinin % 30 oranda geciktiği bildirilmiştir. Netice itibarı ile NO ve NOS'ın yara iyileşmesi hususundaki önemi bir kez daha vurgulanmış, iNOS'ın da yara kapanmasında anahtar rol oynadığı gösterilmiştir.^{204,205}

Yara İyileşmesi İle İlgili Nitrik Oksit Mekanizmaları

Şekil 5 ¹⁶²



1-) No ve Anjiyogenez

Anjiyogenez, yeni mikrodamarların oluşturulması işlemidir ve normal bir yara iyileşmesinin en önemli bileşenlerindendir.¹⁶² NO; iskemik fare, sıçan yada rat dokularında anjiyogenezi arttırarak yara iyileşmesi hususunda önemli bir rol üstlenmektedir.^{206,207} Buna karşın NOS inhibitörlerinin, gastrik ülser iyileşmesi sırasında granülasyon dokusu içerisindeki anjiyogenezin etkisini azalttığı ve in-vitro olarak kapiller organizasyonu baskıladığı iddia edilmektedir.^{208,209}

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), NO üretiminin düzenlenmesi sorumlu potansiyel bir anjiyojenik faktördür.²¹⁰ VEGF, e-NOS'ı düzenleyerek NO üretimini artırır.^{211,212} Buna karşın, VEGF'ün anjiyojenik etkisi de NO'e bağlıdır.²¹³

NO'nin düz kas hücrelerinde protein kinaz C sayesinde indüklenen VEGF ekspresyonunu düzenlediği açıkça gösterilmiştir.^{197,214} VEGF ile stimule olan endotelial hücre migrasyonu ve azalmış adhezyon NO kaynaklıdır.^{215,216} Tüm bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, NO'nin yara anjiyogenezinde çok önemli bir rolünün olduğu açıkça gösterilmiştir.^{197,206,207,208,209,210,211,212,213,214,215,216,}

2-) No Ve Enflamasyon

Monosit, nötrofil ve sitokinlerin yara sonrası enflamasyon oluşum mekanizmasındaki rolü büyüktür. Monosit ve nötrofiller, yara sahasına çekildiklerinde aktive olurlar ve yara iyileşme işlemi ile alakalı tümör nekroz faktörü ile interlökin-1'i (IL-1) üretmeye başlarlar.²¹⁶ IL-1, keratinositler için potansiyel bir kemoatraktandır ve keratinositlerin çalışmasını, proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu sağlar.

NO'nin ise bu enflamasyonu başlatan monosit ve nötrofillerin yanı sıra interlökin-8, tümör büyüme faktörü (TGF β -1) gibi yara kontraksiyonunda etkili kemoatraktan sitokinleri düzenlediği, böylelikle enflamatuvar fazda etkin bir rol oynadığı gösterilmiştir.^{162,168}

3-) NO Ve Hücre Proliferasyonu, Farklılaşması Ve Apoptozis

NO, yara iyileşmesi sırasında görev alan birçok hücre tipinde gerçekleşen proliferasyon, farklılaşma ve apoptozis üzerinde etkin bir rol oynamaktadır. Örneğin; bir iNOS inhibitörü olan N^w- imino ethyl L-lysine (L-NIL) in, yara kenarındaki keratinositlerin proliferasyonunu azaltmaya yönelik işlev gördüğü rapor edilmiştir.²¹⁷ Fare, sıçan yada ratlardaki yaraların L-NIL ile tedavilerinde, yara kenarında gecikmiş re-epitelizasyon gözlemlenmiştir.²¹⁸

Buna karşın NO'nin fibroblast ve trombosit büyüme faktörü ile aktive olan DNA sentezini, in vitro şartlarda ise düşük miktarlarda kalarak keratinosit proliferasyonunu arttırmaya çalıştığı ispat edilmiştir.^{216,217,219}

Öte yandan, yapılan çalışmalar NO'nin fibroblast proliferasyonu üzerindeki etkilerini, dolayısıyla yara iyileşmesinin proliferatif fazına da tesir ettiğini göstermiştir.^{217,218,219,220,221,222}

4-) NO, Matriks Oluşturulması Ve Yeniden Şekil Verme

Yara iyileşmesinin son fazının artırılmış kollajen sentezine ve depolamasına ihtiyaç duyduğu, NO ile kollajen depolaması arasında bir bağlantı olduğu bildirilmiştir.²³ NO temin kaynakları ile yapılan tedavinin konu olduğu birçok çalışmada, diyet ile alınan L-Arjinin veya gen tedavisiyle gerçekleşen iNOS'ın fazla salınımına koşullandırılmasının, deneysel yaralardaki kollajen içeriğini arttırdığı gösterilmiştir.^{23,182,223,224}

9. HSP70 ile iNOS arasındaki etkileşim

İmmünopresipitasyon ve immünoblotting analiz yöntemleri kullanıldığında, Hsp70'in kanama sonrası iNOS ile bir bileşik oluşturduğu rapor edilmiş ve Hsp70'in kanama sonrası iNOS'dan başka bir hiçbir proteinle etkileşime girmediği saptanmıştır.²⁵⁵

Hsp70 ile iNOS arasında oluşan bu bileşiğin, iNOS'ın enzimatik faaliyetini azaltabileceği, dolayısıyla NO sentezinin de azalabileceği düşünülmüştür.^{255,256} Düşük seviyedeki NO miktarının ise, hemorajik şokun olumsuz etkilerini azalttığı bildirilmiştir.^{255,256}

Yapılan bir diğer çalışmada ise, NO'nin damarsal düz kas hücrelerindeki Hsp70 ekspresyonunu bir ısı-şok faktörü olan Hsf-1 sayesinde arttırdığı kanıtlanmıştır.²⁵⁸ NO stimülasyonu ile artan Hsp70'in, düz kas hücrelerini travma ve yaralanmalardan korumada önemli olabileceği bildirilmiştir.²⁵⁸

Bir başka çalışmada; NO'nin, Hsp60 ve Hsp70 tarafından indüklenen T-lenfosit apoptozisi sırasında NOS'ın deneysel olarak fonksiyonları inhibe edilmiş ve sonuçta NO üretiminin durduğu gözlemlenmiştir.²⁵⁹ NO üretiminin durmasıyla T-lenfosit apoptozisinin de durduğu rapor edilmiştir.²⁵⁹

Öte yandan Novoselova ve ark'nın²⁴⁷ yaptıkları çalışmada ise, toksik stres varlığında Hsp70, NO ve sitokinlerdeki değişimler incelenmiş ve 11 gün boyunca yapılan artan miktarlardaki toksin enjeksiyonları değerlendirilmiştir. Hsp70, NO ve sitokinlerin 1. enjeksiyon günündeki miktarlarının günden güne eş zamanlı olarak azaldığı ve 11.

günde en alt seviyeye indiği gözlemlenmiştir. Bu bulgulara dayanarak artan toksik etkilere karşı vücut hücrelerinin cevabının yavaş yavaş azaldığı ifade edilmiştir.

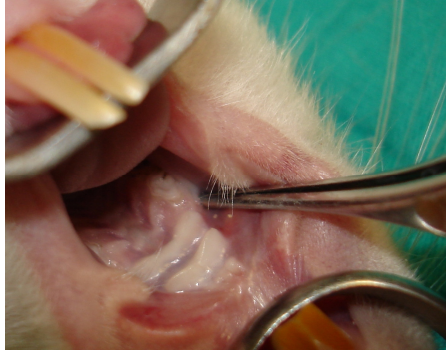
Profesyonel futbolcularda yapılan bir çalışmada, antioksidan maddeler alan antrenmanlı futbolcular ile atletler, fiziksel egzersizlerin vücutta oluşturduğu fizyolojik cevaplar yönünden incelenmiş ve antioksidan destekli antrenmanlı futbolcularda NO ile Hsp70'in, atletlere nazaran daha yüksek seviyelerde olduğu bildirilmiştir.²⁴⁸ Bu bulgulara dayanarak; NO ve Hsp70'in birer oksidatif stres göstergesi olduğu ve bu göstergelerin, antrenman verimliliğini ölçmek için kullanılabileceği ifade edilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Tıbbi Cerrahi Araştırma Ünitesinden sağlanan ortalama 130 – 180 gram ağırlığındaki 42 adet sağlıklı *Wistar* rat üzerinde gerçekleştirildi.

İşlemlere Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu onay raporu alındıktan sonra başlandı ve bütün hayvanların bakımları Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda yapıldı. Çalışmada kullanılan ratların daha önce hiçbir çalışmada kullanılmamış olmasına dikkat edildi. Rasgele seçilmiş ratlar, 14'lü gruplar halinde 3 gruba ayrıldı. Ratların üst çenelerindeki sağ kesici dişleri ile sağ azı dişleri arasındaki diastema bölgesine komşu palatinal mukoza çalışma alanı olarak seçildi. (Resim 4)

Resim 4

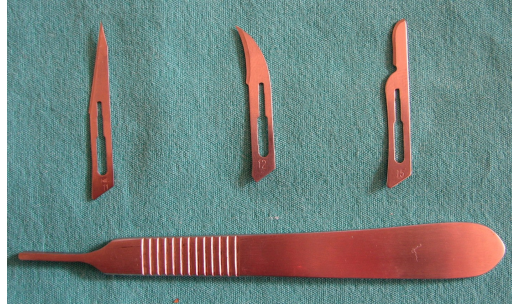


B, E, R gruplarına ait ratlara uygulanan 1. biyopsi işlemi sırasında, hemostaz (kanama) (H), doku etkisi (doku koagülasyonu) (DK), doku yapışması (DY) ve ağırlık kaybı (AK) gibi 4 parametre kayıt altına alındı. Bu sayede yara iyileşmesinin klinik olarak incelenmesi amaçlandı. Buna ek olarak sakrifikasyonları 14. gün yapılacak olan B grubunun 10. , E grubunun 1. ve yine R grubunun 1. ratı; 0, 2, 4, 7 ve 14. günlerde fotoğraflanarak gözlemlendi.

Cerrahi İşlemler

Ratlarda 25 mg/kg ketalar ile anestezi sağlandı ve ratlar, pasif bir elektrot görevi gören anten plaka üzerinde sırayla sabitleştirildi. Bir metal retraktör ile ağız açılarak operasyon bölgesi ortaya çıkarıldı. İnsizyon sahasında hiçbir vazokonstrüktör kullanılmadı. Ratların üst çene sağ kesici dişler ile üst çene sağ azı dişler arasındaki diastemaya komşu palatinal mukozada bistüri (Bard-Parker No:11), elektrocerrahi ünitesi (Electrosurge; ART Int. Inc.) ve radyocerrahi cihazı (Dento-Surg Radiolase; Ellman Int. Inc.) ile yapılan insizyonlarla 0,2 x 0,2 cm lik tam kalınlık eksizyonel biyopsiler alındı.

Resim 5



Resim 6



Resim 7



Operasyon sırasında alttaki kaslar korundu ve eksizyonlar tamamlandıktan sonra operasyon bölgesi eriyebilen 5,0 kromik katküt (Boz®, Sincan-Ankara, Turkey) ile suture edildi. Böylelikle yara kenarları primer iyileşmeye bırakıldı. (Resim 8)

Resim 8



Bu işlemlerin tamamlanmasıyla, 0. günde tüm ratlardan birinci biyopsiler elde edilmiş oldu. Bu biyopsiler, içinde formalin bulunan eppendorf tüplerin içinde %10'luk tamponlanmış formol solüsyonunda 24 – 72 saat fikse edildi. Deney takvimine bağlı kalınarak 0. günün 15. dakikasında her gruptaki ratların 2 si, 2. günde ratların 3 ü, 4. günde diğer 3 ü, 7. günde diğer 3 ü ve 14. günde kalan son 3 rat sakrifiye edildi.

Tablo 3

GÜNLER HAYVAN SAYISI	0.gün*	2.gün	4.gün	7.gün	14.gün
	-----	-----	-----	-----	→
1.Biyopsi Alınan Hayvan Sayısı	B 14 ADET E 14 ADET R 14 ADET 42 ADET	---	---	---	---
2.Biyopsi Ve Sonrasında Sakrifiye Edilen Hayvan Sayısı	B 2 ADET E 2 ADET R 2 ADET 6 ADET	B 3 ADET E 3 ADET R 3 ADET 9 ADET	B 3 ADET E 3 ADET R 3 ADET 9 ADET	B 3 ADET E 3 ADET R 3 ADET 9 ADET	B 3 ADET E 3 ADET R 3 ADET 9 ADET

Sakrifikasyon işleminden sonra yara kenarlarının çevresindeki 0,5 cm lik mukozayı içine alan 2. biyopsi elde edildi. Böylelikle her rata ait sakrifikasyon öncesi alınmış bir biyopsi ile sakrifikasyon sonrası operasyon bölgesini kapsayan ikinci doku elde edildi. Dokuların muhafaza edildiği tüpler; her grubun ismi, ratın numarası ve 1. yada 2. biyopsiyi belirtecek sırayla isimlendirildi. Örneğin, radyofrekans cihazının kullanıldığı gruptaki 3 no'lu ratın 1. biyopsisi R3a olarak, sakrifikasyon sonrası elde edilen 2. biyopsi ise R3b olarak isimlendirildi ve deney ile ilgili çalışma takvimi yukarıdaki gibi oluşturuldu. (Tablo 3)

Klinik Analiz

Bu çalışma takvimi doğrultusunda cerrahi operasyonlar sürdürülürken, cerrahi metotları kıyaslamak amacıyla bazı parametreler oluşturuldu. Bu parametreler; hemostaz (kanama) (H), doku etkisi (doku koagülasyonu) (DK), doku yapışması (DY) ve ratlardaki ağırlık kaybı (AK) olmak üzere belirlendi.³¹ Bu parametreleri skortlama amaçlı aşağıdaki tablolar oluşturuldu. Her rat bu tablolara göre ayrı ayrı skorlandı. Bu sayede uygulanan cerrahi metotlar, klinik olarak kıyaslanmış oldu.

Tablo 4

Skor	Hemostaz (Kanama) (H)
1	Yok
2	Sınırlı
3	Hafif basınç gerekiyor.
4	Koagülasyon gerekiyor.
5	Sütür gerekiyor.

Tablo 5

Skor	Doku Etkisi (Doku Koagülasyonu) (DK)
1	Yok
2	Sadece enstrüman uygulama sahasında, renklenme yok
3	Sadece enstrüman uygulama sahası çevresinde, renklenme yok
4	Geniş, renklenme yok
5	Geniş, koyu renklenme

Tablo 6

Skor	Doku Yapışması (DY)
1	Yok
2	Enstrümanın dokuyu bırakması için enstrüman aktivasyonu gerekiyor.
3	Dokunun enstrümandan ayrılması için hafif kuvvet gerekiyor.
4	Dokunun enstrümandan ayrılması için fazla kuvvet gerekiyor.
5	Enstrüman, uygulama sahasından uzaklaştırıldığında dokuyu yırtıyor.

Tablo 7

Operasyon Tarihi	Günler	Grup No	Sakrifikasyon Tarihi	Ağırlık (gr)	Notlar
	1.				
	2.				
	3.				
	4.				
	5.				
	6.				
	7.				
	8.				
	9.				
	10.				
	11.				
	12.				
	13.				
	14.				

Buna ek olarak, deney süresince tüm ratların gün gün ağırlıkları ölçüldü ve hangi metodun hayvanda ne kadar ağırlık kaybına sebebiyet verdiği tespit edildi. Ağırlık kaybı, ratın operasyon sonrasında duyduğu ağrı konusunda dolaylı yoldan fikir veren bir ölçüm olarak kabul edildi.^{31,36,56,249,250} Yukarıda her rat için hazırlanan formdaki günlük ağırlık ölçüm çizelgesi görülmektedir.

Histopatolojik Analiz

Dokular %10'luk tamponlanmış formol solüsyonunda 24–72 saat fikse edildikten sonra rutin doku takip işlemleri sonrası parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardaki örneklerden 5µ kalınlığında adeziv camlara alınan kesitlere streptavidin-biyotin 3'lü indirekt immünperoksidaz yöntemi

kullanılarak immünhistokimyasal boyama yapıldı. Böylelikle her biri 14 adet rattan oluşan 3 grubun 1. ve 2. biyopsilerinden alınan 84 doku örneğinden Hsp70 ve iNOS'ı ayrı ayrı incelemek amacıyla 84 er adet, toplamda ise 168 kesit elde edilmiş oldu.

Kullanılan primer antikorlar kullanıma hazır ve monoklonaldi. Sekonder antikor ve streptavidin kompleksi (Polyvelant streptavidin detection system, Neomarkers, CAT NO: TP-015-HA Labvision Co, Ca, USA) ve görüntüleme için kullanılan 3,3 d amino benzidine tetra hydrochloride (DAB) ticari olarak kullanıma hazır kitler şeklindeydi.

Kesitler 56  C derecelik etüvde 12 saat süre ile bırakıldı ve ksilolde 30 dakika bekletildikten sonra, 15 dakika süre ile %96'lık etil alkolden geçirilerek deparafinize ve dehidrate edildi.  eşme suyunda ve sonrasında distile suda yıkanan kesitler antijen retrieval solüsyonu (0. 01 M sitrat buffer, pH:6. 0) ile mikrodalga fırında 15 dakika muamele edildi. Oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra %3'l k H₂O₂ ile 10 dakika endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi. Kesitler fosfat buffer saline (PBS, pH:7. 6) solüsyonu ile yıkandı ve spesifik olmayan boyamaları bloke etmek için Ultra V blokta 5 dakika bekletildi. Primer antikor iNOS (Neomarkers cat# RB-1605-R7 rabbit monoclonal antibody, Labvision Co, Ca, USA), HSP70 (Neomarkers cat # MS-482-R7 rabbit monoclonal antibody, Labvision Co, Ca, USA) kesitleri kapatacak şekilde uygulanarak 2 saat süre ile oda sıcaklığında inkübe edildi.

Sonrasında sırasıyla sekonder (bağlayıcı) antikor ve Streptavidin – biyotin kompleksi 10'ar dakika ile uygulandı ve kesitler PBS solüsyonu ile yıkandı. G r nt lemeyi sağlamak amacı ile 3,3 d amino benzidine tetra hydrochloride (DAB) 20 dakika süre ile uygulandı ve distile su ile yıkandı. Zemin boyaması Harris hematoksilen ile yapılıp, distile su ile yıkandıktan sonra kesitler balzamlı kapatıldı. iNOS için pozitif kontrol dokusu olarak akciğer dokusu, HSP70 için meme kanseri dokusu kullanıldı.

Hsp70 Ve iNOS İçin Skorlama

Öncelikle operasyon bölgesi izlenebiliyor ise yara bölgesi izlenebilirliği (YBİ) (+), izlenemiyor ise YBİ (-) değerlendirilmesi yapıldı. Buna ilave olarak Hsp70 ve iNOS'ın her ikisinin de gözlemlendiği örneklerde enflamasyon miktarı aşağıdaki tabloya göre skorlandı.

Tablo 8

Enflamasyon Miktarı (EM)	Skor
Yok	0
Hafif	1
Orta	2
Yoğun	3

Mikroskopik inceleme amacıyla Hsp70 ve iNOS için oluşturulan diğer parametreler ise boyanma (B) ve boyanma miktarı (BM) olarak belirlendi. Boyanan hücrenin olmaması durumunda B (-), boyanan hücrenin olması durumunda ise B (+), boyanan hücre miktarı ise aşağıdaki tablodan faydalanılarak skorlandı.

Tablo 9

Boyanma Miktarı (BM)	Boyanma	Skor
Boyanan hücre yok n=0	YOK	-
Boyanan hücre sayısı 20>n	VAR	+
Boyanan hücre sayısı 40>n>20	VAR	++
Boyanan hücre sayısı n>40	VAR	+++

İstatistiksel Analiz

Çalışmamız; bistüri, elektrocerrahi ünitesi ve radyofrekans cihazı uygulanan B, E ve R isimli üç grup rat üzerinde gerçekleştirildi ve gruplar arası testler ile gruplar birbirleriyle kıyaslandı. Bu doğrultuda yapılacak istatistiksel analiz için 2 farklı tipte çalışma kümesi oluşturuldu.

1. Tip çalışma kümesinde, B, E ve R grupları arasında immünohistokimyasal analiz yapabilmek için aşağıdaki parametreler oluşturuldu.

- Hsp70 değerlendirmesi yapılan kesitte YBİ
- Hsp70 değerlendirmesi yapılan kesitte EM
- Hsp70 değerlendirmesi yapılan kesitte BM
- iNOS değerlendirmesi yapılan kesitte YBİ
- iNOS değerlendirmesi yapılan kesitte EM
- iNOS değerlendirmesi yapılan kesitte BM

Bu parametrelerden YBİ; mikroskopik kesitlerin doğru bölgesinde gözlem yapıp yapmadığımızı test etmek amacıyla, EM; operasyon bölgesindeki enflamasyonun ne yoğunlukta olduğunu saptamak amacıyla, BM ise Hsp70 ve iNOS'ı eksprese eden hücre sayısını belirlemek amacıyla seçildi.

B, E ve R gruplarındaki iNOS ve Hsp70 değerlendirilen kesitlerinde YBİ, BM ve EM değerleri bakımından karşılaştırmak için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplar arası yapılan aynı incelemede, sakrifikasyon gününün belirleyiciliğinin tespiti için ise yine Kruskal Wallis testi uygun görüldü. Gruplar arasındaki yukarıda oluşturulan parametrelerde hangi günlerde farklılık gösterdiğini ortaya koymak için ise Mann - Whitney U testinden yararlanıldı.

2. Tip çalışma kümesinde ise B, E ve R grupları arasında klinik analiz yapabilmek için aşağıdaki klinik parametreler oluşturuldu.

- Ağırlık Kaybı (AK)
- Hemostaz (H)
- Doku Etkisi (Doku Koagülasyonu) (DK)
- Doku Yapışması (DY)

Gruplar arasında da bu klinik parametreler açısından istatistiksel bir fark olup olmadığını ortaya koymak amaçlı inceleme yapıldı. Bu 2. tip çalışma kümesinde ise her 3 gruptaki AK için ANOVA testi uygulandı. H, DK ve DY için ise yine Kruskal Wallis testinden yararlanıldı.

İmmünohistokimyasal ve klinik parametreler, gruplar arası testlere ek olarak grup içi testlerle de değerlendirildi ve her grubun kendi içerisinde aşağıda belirtilen test çiftleri oluşturularak bu parametre çiftleri arasında bir korelasyon olup olmadığını ortaya koymak amaçlandı. Her grubun kendi içerisinde oluşturulan test çiftleri aşağıda belirtildi.

Grup içi test çiftleri

- SG - AK
- H - DK
- H - DY
- DK - DY
- DY - AK
- DK - AK
- H - AK
- Hsp70 değerlendirilen kesitlerde YBİ - EM
- Hsp70 değerlendirilen kesitlerde EM - BM
- iNOS değerlendirilen kesitlerde YBİ - EM
- iNOS değerlendirilen kesitlerde EM - BM

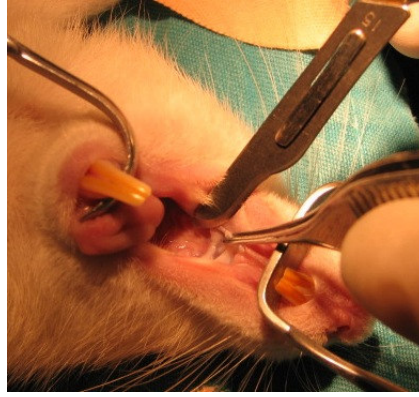
Bunlardan SG ile AK çifti pearson testiyle, Hsp70 değerlendirmesi yapılan kesitteki YBİ ile EM, EM ile BM, iNOS değerlendirmesi yapılan kesitteki YBİ ile BM, EM ile BM ise rho (spearman) testi ile değerlendirildi.

Aynı şekilde H – DK, H – DY, DK – DY çiftleri de rho (spearman) testi ile değerlendirildi. DY ile AK, DK ile AK ve H ile AK çiftleri ise gamma testi ile incelendi.

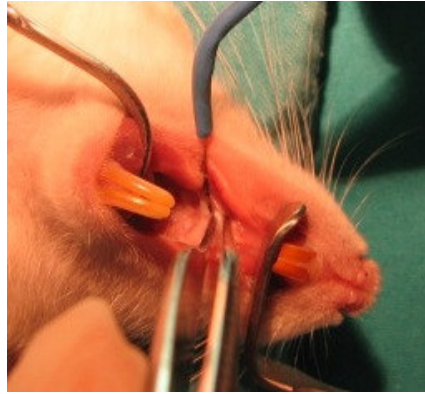
BULGULAR

Çalışmamızda 14 lü gruplar halinde oluşturulan 3 grup ratlardan B grubunun ratları bistüri ile R grubunun ratları radyofrekans cihazı ile ve E grubunun ratları ise elektrocerrahi ünitesi ile işleme tabi tutuldu ve tüm ratlardan 2 adet biyopsi alındı. (Resim 9, 10)

Resim 9



Resim 10

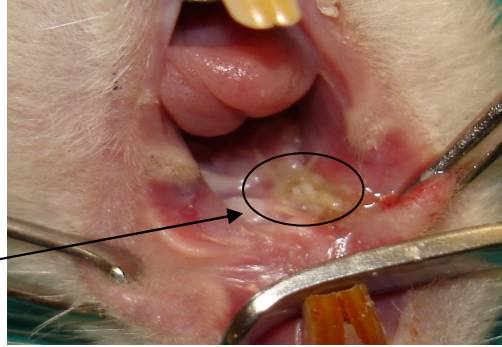


Her 3 grubu oluşturan toplam 42 adet rattan 0. günde alınan biyopsiler 1. biyopsi olarak isimlendirildi. Çalışma takvimimizin 0. günün 15. dakikasında, 2. , 4. , 7. , 14 günlerinde ise 2 şerli ve 3 erli gruplar halinde 2. biyopsiler alındı. 2. biyopsisi alınan rat, uygulanan işlemi takiben hemen sakrifiye edildi ve her rata ait 2 adet biyopsi elde edilmiş oldu.

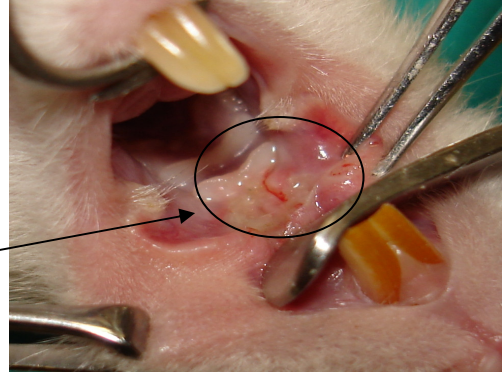
Klinik Bulgular

Yapılan 2. gün değerlendirmelerinde operasyon bölgesindeki renk değişiminin R grubu ratında en büyük, E grubu ratında en küçük alanı kapladığı tespit edildi. (Resim 11, 12, 13)

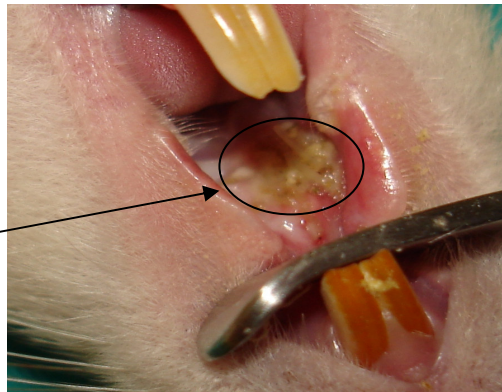
Resim 11 (B Grubu Rat No:10)



Resim 12 (E Grubu Rat No:1)

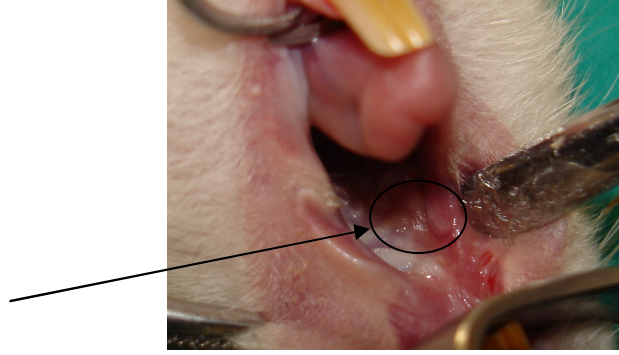


Resim 13 (R Grubu Rat No:1)

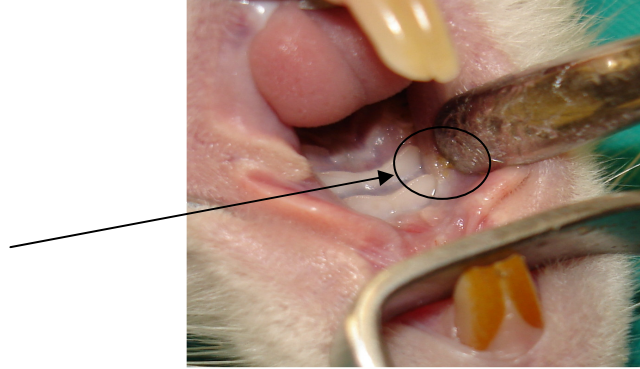


Yine fotoğraflarla yapılan 7. gün değerlendirmelerde; B ve R grubu iyileşmelerinin birbirlerine yakın ve E grubundan daha olumsuz görüntüler verdiği, E grubunda ise iyileşmenin tamamlanmaya çok yakınmış gibi olduğu gözlemlendi. (Resim 14, 15,16)

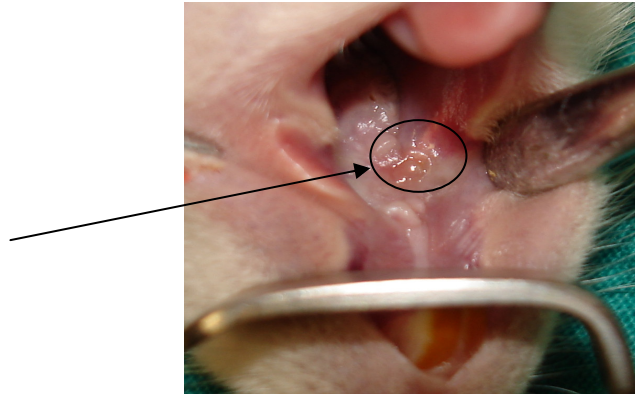
Resim 14 (B Grubu Rat No:10)



Resim 15 (E Grubu Rat No:1)

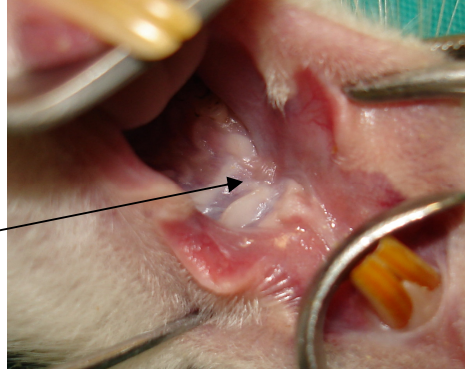


Resim 16 (R Grubu Rat No:1)

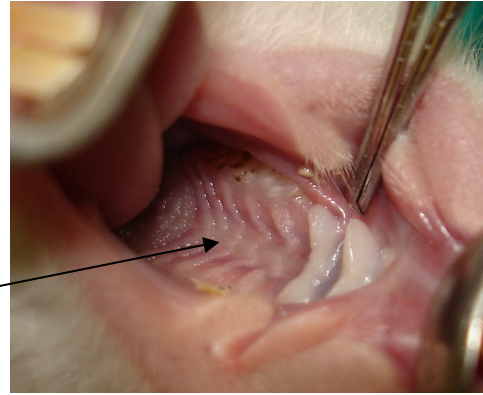


Fotoğraflarla yapılan 14. gün değerlendirmelerinde ise her üç grupta da yara iyileşmesinin neredeyse tamamlandığı, herhangi bir insizyon izinin kalmadığı, yara bölgesi görüntüsü açısından ratlar arasında bir fark olmadığı gözlemlendi. Bununla birlikte operasyon bölgesindeki yara iyileşmesi görüntülerinin neredeyse 0. gün deki gibi sağlıklı olduğu ve ratların normal hayatına döndüğü gözlemlendi. (Resim17, 18, 19)

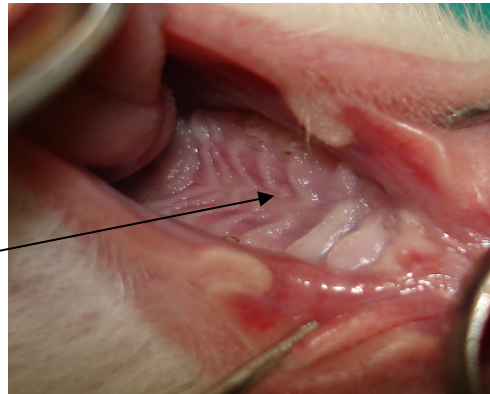
Resim 17 (B grubu Rat no: 10)



Resim 18 (E grubu Rat no: 1)



Resim 19 (R grubu Rat no: 1)



Öte yandan daha önceden belirlenen sakrifikasyon günlerine sadık kalarak tüm ratlardan 2. biyopsiler alındı. Her gruptan sadece 0. günde 2, 2. , 4. , 7.ve 14. günlerde ise 3 rat sakrifiye edildi. (Tablo 10)

Tablo 10

SG	B GRUBU RAT NO:	E GRUBU RAT NO:	R GRUBU RAT NO:
0	13-14	13-14	13-14
2	1-2-3	10-11-12	10-11-12
4	4-5-6	7-8-9	7-8-9
7	7-8-9	4-5-6	4-5-6
14	10-11-12	1-2-3	1-2-3

1. biyopsi işlemi sırasında her rat için, cerrahi sırasında hemostaz, doku koagülasyonu ve doku yapışması skorlanarak değerlendirildi. Buna ek olarak, her gün tüm ratların ağırlık ölçümleri yapıldı. Aşağıda R grubu ratlarına ait klinik parametre sonuçları gösterilmiştir. (Tablo 11)

Tablo 11

Grup No	SG	AK	H	DK	DY
R13	0.gün	-	5	4	1
R14	0.gün	-	5	5	1
R10	2.gün	10 gr	3	5	3
R11	2.gün	10 gr	3	5	3
R12	2.gün	10 gr	3	3	2
R7	4.gün	8 gr	3	4	3
R8	4.gün	8 gr	2	3	3
R9	4.gün	4 gr	5	5	3
R4	7.gün	3 gr	3	5	2
R5	7.gün	9 gr	3	3	1
R6	7.gün	6 gr	3	3	3
R1	14. gün	2 gr	3	3	3
R2	14. gün	0 gr	3	5	1
R3	14. gün	1 gr	3	4	2

0.gün*: 15. dakika

R grubu ratlarının 1. biyopsi sonrası 2. günde ortalama 10 gr ağırlık kaybına uğradığı, 4. ve 7. günlerde ağırlık açısından biraz toparlandığı, 14.günde ise AK değerlerinin ortalama 0,5 gr olduğu görüldü. R grubu H skorlarının ise genelde 3 skoru (hafif basınç gerekiyor) etrafında toplandığı, çok az sayıdaki ratta 2 (sınırlı) yada 5 (sütür gerektiriyor) skoru ile skorlandığı tespit edildi.

R grubu DK değerlerinin ise ya 3 (sadece enstrüman uygulama sahası çevresinde, renklenme yok), ya 4 (geniş, renklenme yok) yada 5 (geniş, koyu renklenme) olduğu, bunlardan başka değerlerin bulunamadığı görüldü. R grubu DY skorlarının da, genelde 3 skoruna (dokunun enstrümandan ayrılması için hafif kuvvet gerekiyor) sahip olduğu, çok az sayıda 1 (yok) ve 2 skoruna (enstrümanın dokuyu bırakması için enstrüman aktivasyonu gerekiyor) sahip olduğu tespit edildi.

B grubu ratlarına ait klinik parametre sonuçları ise aşağıda gösterilmiştir. (Tablo 12)

Tablo 12

Grup No	SG	AK	H	DK	DY
B13	0.gün	-	5	1	1
B14	0.gün	-	5	1	1
B1	2.gün	3 gr	5	1	1
B2	2.gün	6 gr	5	1	1
B3	2.gün	8,5 gr	3	1	1
B4	4.gün	14 gr	5	1	1
B5	4.gün	10 gr	5	1	1
B6	4.gün	6 gr	5	1	1
B7	7.gün	2 gr	5	1	1
B8	7.gün	0 gr	5	1	1
B9	7.gün	0 gr	5	1	1
B11	12.gün	Öldü	5	1	1
B12	14.gün	3 gr	5	1	1
B10	14.gün	1	5	1	1

0.gün*: 15. dakika

Yukarıdaki tabloyu özetlemek gerekirse, B grubu ratlarının 1. biyopsi sonrası 2. günde ortalama 5,8 gr ağırlık kaybına uğradığı, 4. günde ağırlık kaybının ortalama 10 gr olduğu, 7. ve 14. günde ise ağırlık kaybının ortalama 0,5 gr olduğu görüldü. B grubunun sadece 11. ratının 12. günde öldüğü tespit edildi. B grubu H skorlarının ise bir rat hariç tümünde 5 skoru

(sütür gerekiyor) etrafında toplandığı, o tek ratta ise 3 skoru (hafif basınç gerekiyor) ile skorlandığı tespit edildi.

B grubu DK ve DY değerlerinde ise tüm ratların 1 skoru (yok) ile skorlandığı görüldü.

E grubu ratlarına ait skortama sonuçları ise aşağıdaki gibidir:
(Tablo 13)

Tablo 13

Grup No	SG	AK	H	DK	DY
E13	0.gün	-	1	3	1
E14	0.gün	-	2	4	1
E10	2.gün	8 gr	1	1	1
E11	2.gün	15 gr	1	2	2
E12	2.gün	8 gr	1	1	2
E7	4.gün	7 gr	1	3	1
E8	4.gün	2 gr	1	2	2
E9	4.gün	3 gr	2	3	1
E4	7.gün	2 gr	1	1	1
E5	7.gün	7 gr	2	2	2
E6	7.gün	8 gr	1	1	1
E1	14.gün	1	2	2	2
E2	14.gün	1	2	1	1
E3	14.gün	3	1	2	2

0.gün*: 15. dakika

Yukarıdaki tabloyu özetlemek gerekirse, E grubu ratlarının 1. biyopsi sonrası 2. günde ortalama 10 gr ağırlık kaybına uğradığı, 4. günde ağırlık kaybının ortalama 4 gr olduğu, 7. günde ortalama 5,6 gr ve 14. günde ise ağırlık kaybının ortalama 1,6 gr olduğu görüldü. E grubu H skorlarının genelde 1 skoru (yok) ile skorlandığı, 5 ratta ise 2 skorunu (sadece enstrüman uygulama sahasında, renklenme yok) aldığı tespit edildi. (Tablo 11)

E grubu DK skorlarının ise çoğunlukla 1 (yok) yada 2 (sadece enstrüman uygulama sahasında, renklenme yok) skoru ile bazı örneklerde ise 3 (sadece enstrüman uygulama sahası çevresinde, renklenme yok) yada 4 (geniş, renklenme yok) skoru ile skorlandığı görüldü. E grubunda bu parametre ile yapılan skortama çalışmasında belirgin bir skoru ön plana çıkmadığı tespit edildi. E grubu DY skorlarının da, genelde 1 (yok)

yada 2 olduğu (enstrümanın dokuyu bırakması için enstrüman aktivasyonu gerekiyor) belirlendi.

- Tüm grupların AK, H, DK, DY açısından birlikte değerlendirilmesi

AK parametresinin tüm gruplarda yapılan değerlendirmesi sonucunda, 14. günde tüm ratların hemen hemen eski ağırlıklarına kavuştuğu belirlendi. E ve R grubunda 1. biyopsi sonrası ilk günlerde ağırlık kaybının agresif bir şekilde arttığı, sonra azalmaya başladığı görüldü. Bu gözleme dayanarak E ve R grubundaki ratların operasyon sonrasında ilk 7 günde çok ağrı duyduğunu ve sonraki 7 günde ağrının hızlı bir şekilde azaldığı düşünüldü. B grubu AK değerlerinin ise 7. güne kadar düzenli bir şekilde arttığı sonrasında ise düzenli bir şekilde azaldığı belirlendi. Bu bilgi doğrultusunda ise B grubu ratlarının ilk 7 günde diğer 2 gruba kıyasla daha az ağrı duyduğu düşünüldü.

H parametresinin R grubundaki incelemesinde, 3 skorunun göze çarptığı yani hemostaz için hafif basınç gerektiği tespit edildi. (Tablo 11) B grubunda ise 3 ve 5 skorlarının yani hemostaz için hafif basınç yada sütür gerektiği ortaya konuldu. (Tablo 12) E grubunda yapılan incelemede ise, skorların ya 1 ya 2 olduğu, yani kanamanın hiç olmadığı yada sınırlı olduğunu ortaya konuldu. (Tablo 13)

DK skorlarının tüm gruplarda farklılık gösterdiği, bunlardan sadece B grubunda doku koagülasyonunun olmadığı görüldü. DY skorlarının ise, B grubunda 1 (yok), R grubunda 1, 2 (enstrümanın dokuyu bırakması için enstrüman aktivasyonu gerekiyor) veya 3 (dokunun enstrümandan ayrılması için hafif kuvvet gerekiyor), E grubunda ise 1 yada 2 skorlarının çoğunluğu oluşturduğu saptandı. Dolayısıyla her üç cerrahi metot uygulamalarında 4 (dokunun enstrümandan ayrılması için fazla kuvvet gerekiyor) yada 5 (enstrüman, uygulama sahasından uzaklaştırıldığında dokuyu yırtıyor) skorunun hiç gözlemlenmediği, en olumsuz sonucun 3 skoru olduğu ortaya konuldu.

Histopatolojik Bulgular

Elde edilen kesitlerde yapılan immünohistokimyasal analizlerde Hsp70 ve iNOS değerlendirmesi yapılan kesitlerdeki, EM ve BM tespit edilip skorlandı.

Tüm gruplarda, Hsp70 değerlendirmesi yapılan kesitlerdeki 1. biyopsi sonrası bulguların aşağıdaki gibi olduğu saptandı. (Tablo 14)

Tablo 14 (a=1. biyopsi sonrası Hsp70 kesitleri)

ÖRNEK	ENFLAMASYON MİKTARI	BOYANMA	BOYANMA MİKTARI
R1a	0	YOK	-
R2a	0	YOK	-
R3a	0	YOK	-
R4a	0	YOK	-
R5a	0	YOK	-
R6a	0	YOK	-
R7a	0	YOK	-
R8a	0	YOK	-
R9a	0	YOK	-
R10a	0	YOK	-
R11a	0	VAR	+
R12a	0	VAR	+
R13a	0	YOK	-
R14a	0	YOK	-
E1a	0	YOK	-
E2a	1	YOK	-
E3a	0	YOK	-
E4a	1	YOK	-
E5a	0	YOK	-
E6a	0	YOK	-
E7a	0	YOK	-
E8a	0	YOK	-
E9a	0	YOK	-
E10a	0	YOK	-
E11a	0	YOK	-
E12a	0	YOK	-
E13a	0	YOK	-
E14a	0	YOK	-
B1a	0	YOK	-
B2a	EKSİK	EKSİK	-
B3a	0	YOK	-
B4a	0	YOK	-
B5a	0	YOK	-
B6a	0	YOK	-
B7a	0	YOK	-
B8a	0	YOK	-
B9a	0	YOK	-
B10a	0	YOK	-
B11a	0	VAR	+
B12a	0	YOK	-
B13a	0	YOK	-
B14a	0	YOK	-

Tüm gruplarda, Hsp70 değerlendirmesi yapılan kesitlerdeki 2. biyopsi sonrası bulguların aşağıdaki gibi olduğu saptandı. (Tablo 15)

Tablo 15 (b=2. biyopsi sonrası Hsp70 kesitleri)

ÖRNEK	ENFLAMASYON MİKTARI	BOYANMA	BOYANMA MİKTARI
R1b 14.gün	2	VAR	++
R2b 14.gün	2	VAR	+
R3b 14.gün	0	VAR	+
R4b 7.gün	2	YOK	+
R5b 7.gün	2	YOK	-
R6b 7.gün	2	VAR	+
R7b 4.gün	3	VAR	+
R8b 4.gün	EKSİK	EKSİK	EKSİK
R9b 4.gün	2	VAR	+
R10b 2.gün	2	VAR	+
R11b 2.gün	2	VAR	+
R12b 2.gün	2	VAR	+
R13b 0.gün	0	VAR	+
R14b 0.gün	0	VAR	+
E1b 14.gün	1	VAR	+
E2b 14.gün	2	VAR	+
E3b 14.gün	2	VAR	+
E4b 7.gün	3	VAR	+
E5b 7.gün	2	VAR	+
E6b 7.gün	2	YOK	+
E7b 4.gün	3	VAR	+
E8b 4.gün	3	VAR	+
E9b 4.gün	3	VAR	+
E10b 2.gün	2	VAR	+
E11b 2.gün	3	VAR	+
E12b 2.gün	3	VAR	+
E13b 0.gün	1	VAR	+
E14b 0.gün	0	VAR	+
B1b 14.gün	2	VAR	+
B2b 14.gün	2	VAR	+
B3b 14.gün	3	VAR	+
B4b 7.gün	3	VAR	+
B5b 7.gün	3	VAR	+
B6b 7.gün	3	VAR	+
B7b 4.gün	2	YOK	-
B8b 4.gün	D.D	D.D	D.D
B9b 4.gün	2	VAR	+
B10b 2.gün	1	VAR	+
B11b 2.gün	EKSİK	EKSİK	EKSİK
B12b 2.gün	1	VAR	+
B13b 0.gün	1	VAR	+
B14b 0.gün	1	VAR	+

Tüm gruplarda, iNOS değerlendirmesi yapılan kesitlerdeki 1. biyopsi sonrası bulguların aşağıdaki gibi olduğu saptandı. (Tablo 16)

Tablo 16 (a=1. biyopsi sonrası iNOS kesitleri)

ÖRNEK	ENFLAMASYON MİKTARI	BOYANMA	BOYANMA MİKTARI
R1a	0	YOK	-
R2a	0	YOK	-
R3a	0	YOK	-
R4a	0	YOK	-
R5a	0	YOK	-
R6a	0	YOK	-
R7a	0	YOK	-
R8a	0	YOK	-
R9a	EKSİK	EKSİK	-
R10a	0	YOK	-
R11a	0	YOK	-
R12a	0	YOK	-
R13a	0	YOK	-
R14a	0	YOK	-
E1a	0	YOK	-
E2a	1	YOK	-
E3a	0	YOK	-
E4a	1	YOK	-
E5a	0	YOK	-
E6a	0	YOK	-
E7a	0	YOK	-
E8a	0	YOK	-
E9a	0	YOK	-
E10a	0	YOK	-
E11a	0	YOK	-
E12a	0	YOK	-
E13a	0	YOK	-
E14a	0	YOK	-
B1a	0	YOK	-
B2a	0	YOK	-
B3a	0	YOK	-
B4a	0	YOK	-
B5a	0	YOK	-
B6a	0	YOK	-
B7a	0	YOK	-
B8a	0	YOK	-
B9a	0	YOK	-
B10a	0	YOK	-
B11a	0	YOK	-
B12a	0	YOK	-
B13a	0	YOK	-
B14a	0	YOK	-

Tüm gruplarda, iNOS değerlendirmesi yapılan kesitlerdeki 2. biyopsi sonrası bulguların aşağıdaki gibi olduğu saptandı. (Tablo 17)

Tablo 17 (b=2. biyopsi sonrası iNOS kesitleri)

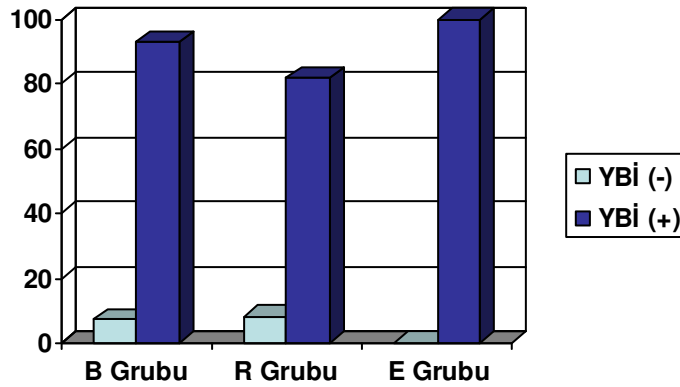
ÖRNEK	ENFLAMASYON MİKTARI	BOYANMA	BOYANMA MİKTARI
R1b 14.gün	2	VAR	+
R2b 14.gün	2	VAR	+
R3b 14.gün	0	YOK	-
R4b 7.gün	2	VAR	+++
R5b 7.gün	2	EKSİK	-
R6b 7.gün	2	VAR	+++
R7b 4.gün	3	VAR	+++
R8b 4.gün	EKSİK	EKSİK	-
R9b 4.gün	2	VAR	+++
R10b 2.gün	2	VAR	+++
R11b 2.gün	2	VAR	+++
R12b 2.gün	2	VAR	+
R13b 0.gün	0	YOK	-
R14b 0.gün	0	YOK	-
E1b 14.gün	1	YOK	-
E2b 14.gün	2	VAR	++
E3b 14.gün	2	VAR	+
E4b 7.gün	3	VAR	+
E5b 7.gün	2	VAR	+++
E6b 7.gün	2	VAR	++
E7b 4.gün	3	VAR	+
E8b 4.gün	3	VAR	+
E9b 4.gün	3	VAR	+
E10b 2.gün	2	VAR	+++
E11b 2.gün	3	VAR	+++
E12b 2.gün	3	VAR	+
E13b 0.gün	1	YOK	-
E14b 0.gün	0	YOK	-
B1b 14.gün	2	VAR	+
B2b 14.gün	2	VAR	+++
B3b 14.gün	3	VAR	+++
B4b 7.gün	3	VAR	+++
B5b 7.gün	3	VAR	+
B6b 7.gün	3	VAR	+++
B7b 4.gün	2	VAR	+
B8b 4.gün	0	YOK	-
B9b 4.gün	2	YOK	-
B10b 2.gün	1	VAR	+
B11b 2.gün	EKSİK	EKSİK	EKSİK
B12b 2.gün	1	YOK	-
B13b 0.gün	1	YOK	-
B14b 0.gün	1	YOK	-

B grubunun 11 numaralı, ratı çalışma sırasında öldüğünden 2. biyopsisi alınamadı. Dolayısıyla önceden alınan 1. biyopsisiyle birlikte değerlendirme dışında kaldı.

Bistüri (B), elektrocerrahi ünitesi (E) ve radyofrekans (R) gruplarında ayrı ayrı 'a' ile kodlanmış 1. biyopsilerden, sadece R grubundaki 9 numaralı ratın iNOS değerlendirilen kesiti ile B grubundaki 2 numaralı ratın Hsp70 değerlendirilen kesiti çalışma sırasında harap olduğu gerekçesi ile değerlendirilemedi. Yine B ve R grubunun 8 numaralı ratından alınan 2. biyopsiden Hsp70 değerlendirmesi yapmak için elde edilen kesitleri ile R grubunun yine 8 numaralı ratından alınan 2. biyopsiden iNOS değerlendirmesi yapmak amacıyla elde edilen kesit ise, çalışma sırasında deforme olması nedeniyle değerlendirmeye alınamadı.

Bu 3 gruba ait ratlardan alınan tüm 1. biyopsilerin, iNOS yada Hsp70 değerlendirmesi yapılan tüm kesitlerde YBİ (-) olduğu görüldü. Yine bu 3 gruba ait ratlardan alınan tüm 2. biyopsilerin sadece R grubuna ait 3, 13 ve 14 numaralı ratlarından iNOS değerlendirmek amacıyla elde edilen kesitlerinde YBİ (-), geriye kalan 2. biyopsi kesitlerinin hepsinde YBİ (+) olarak görüldü. Bu sayede kesitlerin doğru yerlerinde gözlem yapıldığı kanısına varıldı. (Grafik 2)

Grafik 2

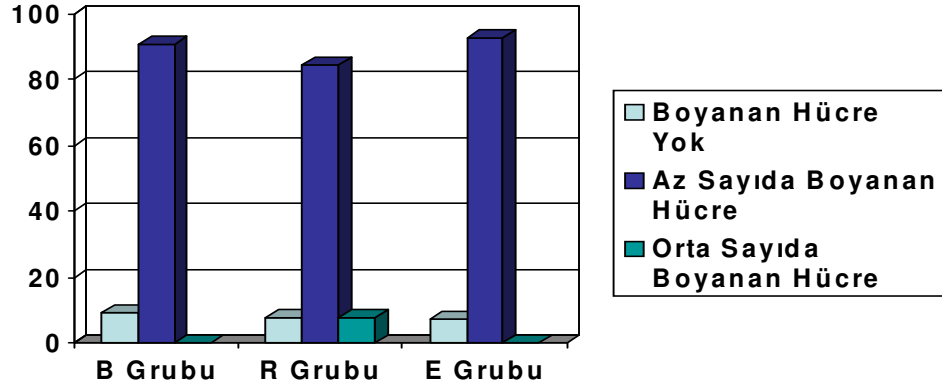


Tüm Grupların iNOS Değerlendirilen 2. Biyopsi Kesitlerindeki Yara Bölgesi İzlenebilirliği Oranı

iNOS'da olduğu gibi; B, E ve R grubu 2. biyopsilerinin Hsp70 değerlendirilen kesitlerinde YBİ oranının da %100 olduğu tespit edildi.

Bununla birlikte bu 3 gruba ait 1. biyopsi örneklerinin hiçbirinde boyanma gözlenmezken, örneklerin Hsp70 değerlendirilen 2. biyopsi kesitlerin çok büyük bir kısmında, az sayıda boyanan hücre olduğu görüldü. (Grafik 3)

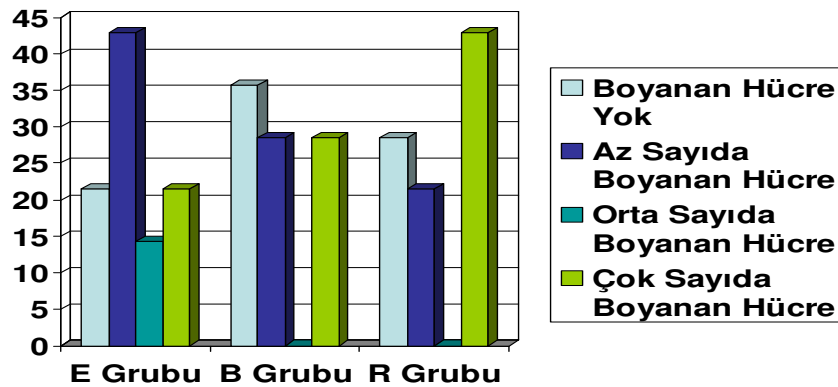
Grafik 3



Tüm Grupların Hsp70 Değerlendirilen 2. Biyopsi Kesitlerindeki Boyanma Miktarı

Tüm grupların 2. biyopsilerinde iNOS değerlendirilen kesitlerinde ise; E grubu kesitlerinin ikisinde hiç boyanma olmadığı, altısında az sayıda boyanan hücre olduğu, ikisinde orta sayıda boyanan hücre olduğu, 3 ünde ise çok sayıda boyanan hücre olduğu görüldü. (Grafik 4)

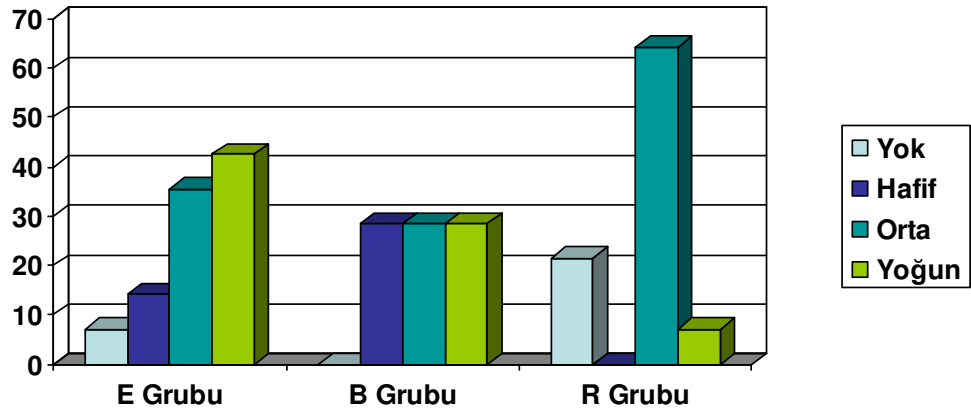
Grafik 4



Tüm Grupların iNOS değerlendirilen 2. Biyopsi Kesitlerindeki Boyanma Miktarı

B grubundaki 5 kesitte hiç boyanan hücre olmadığı, 4 ünde az sayıda, 4 ünde ise çok sayıda boyanan hücre olduğu tespit edildi. R grubunda ise 3 kesitte hiç boyanma olmadığı, 3 kesitte az sayıda, 5 kesitte ise çok sayıda boyanan hücre olduğu belirlendi. (Grafik 4)

Grafik 5

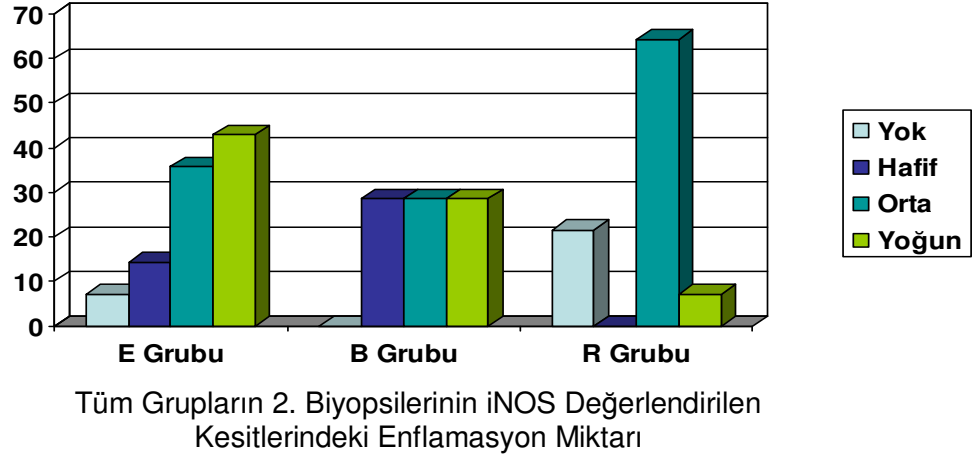


Tüm Grupların 2. Biyopsilerinin Hsp70 Değerlendirilen Kesitlerindeki Enflamasyon Miktarı

İkinci biyopsilerden alınan kesitlerde EM açısından değerlendirme yapıldığında yukarıdaki sonuçlar bulundu. E grubunun 2. biyopsilerinden Hsp70 değerlendirilen kesitlerin birinde hiç enflamasyonun olmadığı, 2 sinde hafif, 5 inde orta, 6 sında ise yoğun olarak gözlenmekte olduğu gösterilmektedir. B grubunda enflamasyonun olmadığı kesidin bulunmadığı ve dağılımın hafif, orta yoğun olmak üzere 3 eşit parçaya ayrıldığı gösterilmektedir. R grubunda ise; orta şiddette enflamasyonun olduğu kesidin çok, hafif ve enflamasyonun gözlenmediği kesidin az sayıda olduğu gösterilmektedir. (Grafik 5)

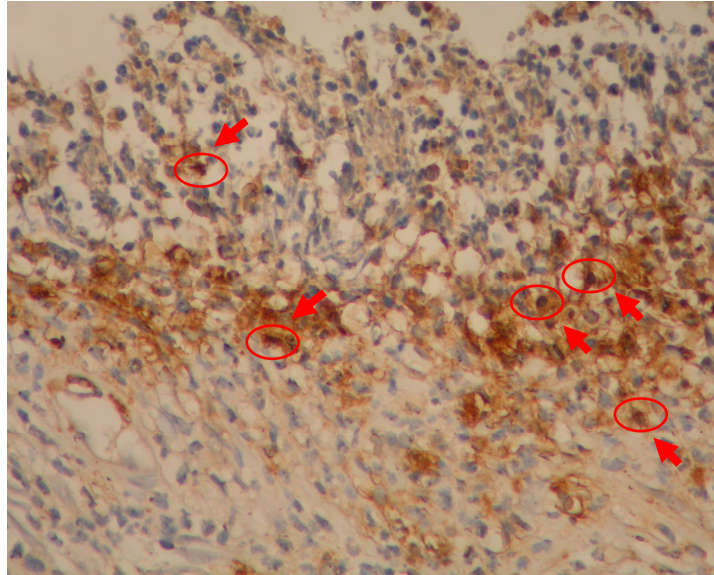
Grupların iNOS değerlendirilen kesitlerindeki enflamasyon miktarı değerlendirildiğinde; B grubunda kesitlerinin 4 tanesinde hafif, orta ve yoğun enflamasyonun olduğu, 1 tanesinde ise enflamasyonun hiç olmadığı görülmektedir. R grubu kesitlerinde ise enflamasyonun çoğunlukla orta şiddette olduğu, tek bir kesitte enflamasyonun yoğun, çok az sayıda kesitte ise enflamasyonun hiç olmadığı tespit edilmiştir. E grubu kesitlerindeki enflamasyon miktarının ise çoğunlukla orta ve yoğun şiddette olduğu, çok az sayıdaki kesitte hafif miktarda yada hiç olmadığı saptanmıştır. (Grafik 6)

Grafik 6



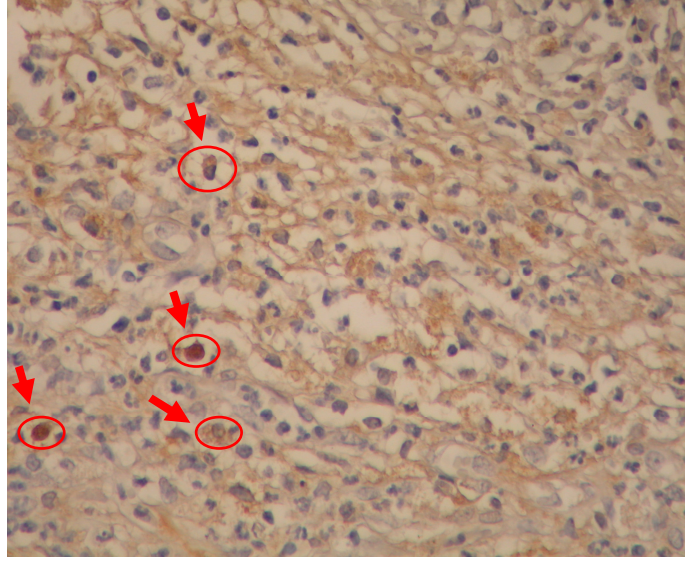
EM değerlendirmesinde iNOS ve Hsp70 lokalizasyonu karşılaştırıldığında, özellikle 3 skoru ile derecelendirilen boyanmanın yoğun olduğu örneklerde, boyanan hücrelerin yara bölgesini tamamen dolduran enflamatuar hücreler arasında dağınık biçimde yer aldığı gözlemlendi. Aşağıda R9b'nin iNOS değerlendirilen kesitinde EM'nin 2, BM'nin 3 skorunu aldığı hafif şiddetli enflamasyonun; mikroskopik görüntüsü görülmektedir. (Resim 19)

Resim 20



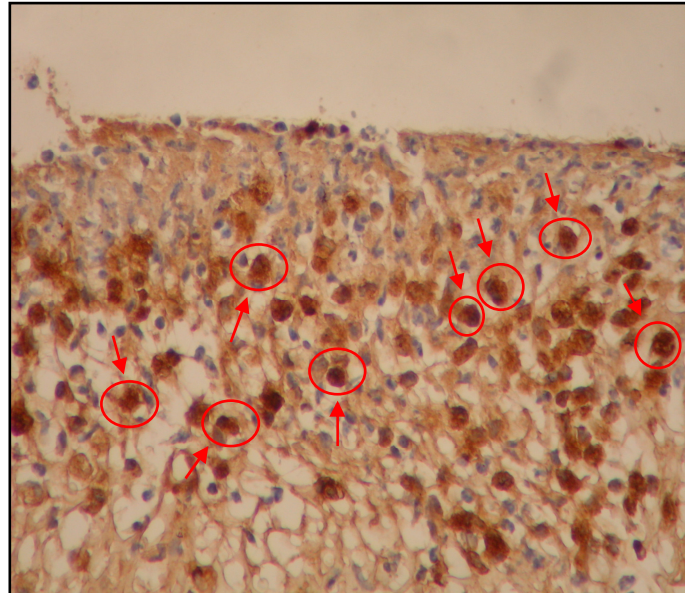
Aşağıda E7b'nin iNOS değerlendirilen kesitinde EM'nin 3, BM'nin 1 skorunu aldığı yoğun şiddetli enflamasyonun; mikroskopik görüntüsü görülmektedir. (Resim 20)

Resim 21



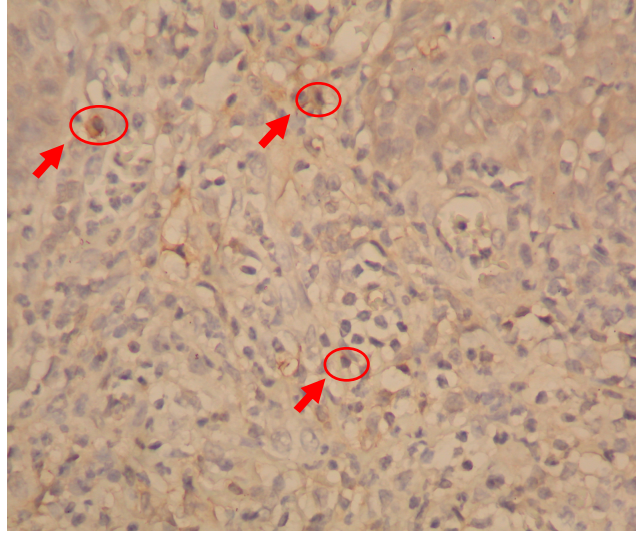
Resim 21'de ise; B4b'nin iNOS değerlendirilen kesitinde EM'nin 3, BM'nin 3 skorunu aldığı yoğun şiddetli enflamasyonun; mikroskopik görüntüsü görülmektedir.

Resim 22

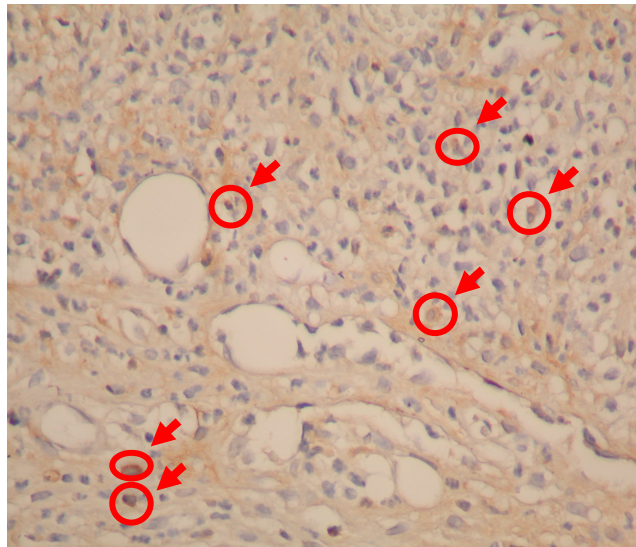


Gerek Hsp70, gerek iNOS ile az sayıda hücrenin boyanmış olduğu örneklerde ise, pozitif boyanan hücrelerin genelde subepitelyal alanda yara dudaklarında ve yara bölgesini dolduran enflamatuvar infiltratın çevresinde yer aldıkları saptanmıştır. Hsp70 ile boyanma miktarı açısından tüm grupların değerlendirildiği mikroskopik görüntüler ise aşağıda gösterilmiştir. Resim 22’de ki E2b kesitinde Hsp70 ile boyanan hücre sayısı oldukça az, resim 23’te ki B2b kesitinde Hsp70 ile boyanan hücre sayısı ise orta yoğunluktadır.

Resim 23

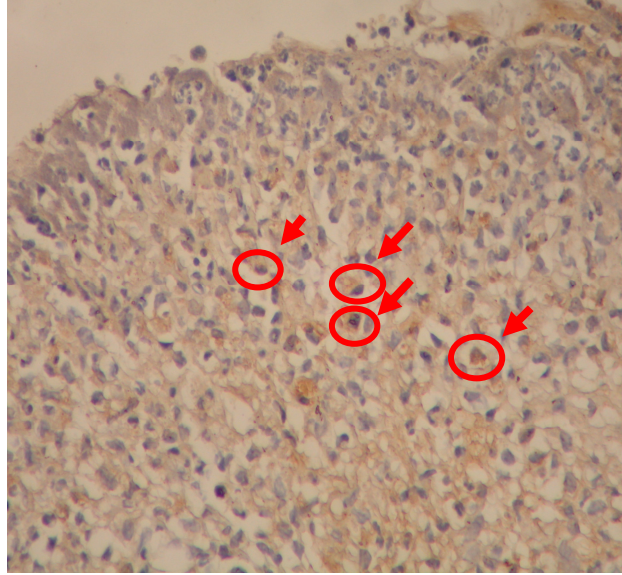


Resim 24



Aşağıdaki resimde ise; Hsp70 değerlendirilen kesitlerin çoğunda rastlanıldığı gibi R4b'nin EM skorunun 2, BM skorunun 1 olduğu hafif şiddetli yoğunlukta enflamasyonun görüldüğü ancak boyanmanın az sayıda hücrede tespit edildiği gözlemlenmiştir.

Resim 25



İstatistiksel Bulgular

İstatistiksel analiz bölümünde de belirtildiği gibi belirlenen parametreler arası ilişki, gruplar arası ve grup içi olmak üzere tespit edildi. Oluşturulan parametreler sayesinde yapılan istatistiksel çalışma sonuçları ve p değerleri aşağıdaki tablolarda sunulmuştur. (Tablo 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26)

İmmünohistokimyasal parametreler incelendiğinde her 3 grup arasında Hsp70 ve iNOS boyanma açısından fark yoktur. Ayrıca yara bölgesi izlenebilirliği ve enflamasyon skorları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır.

1. Gruplar Arası Testler

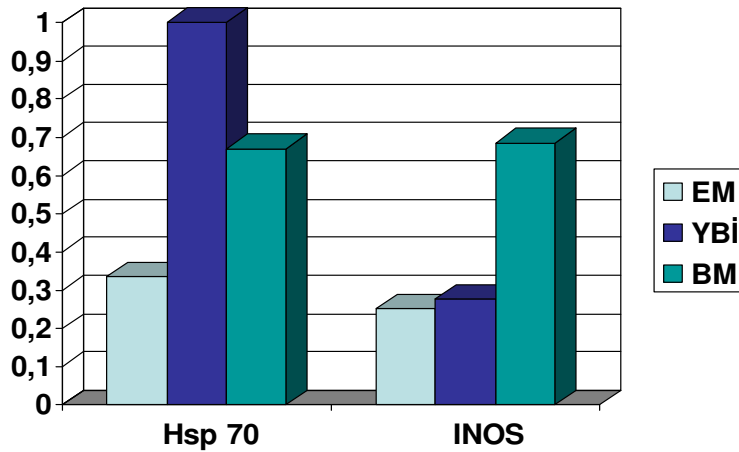
Yapılan Kruskal Wallis testleri sonrası YBİ, EM, BM parametre değerlendirmelerinde, p değerlerinin hiçbirisi 0.05 değerinden düşük olmadığından; istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edildi. (Tablo 18) (Grafik 7)

Tablo 18

Parametre	Test İstatistiği	P Değeri
HSP70,EM	2,185	,335
HSP70,YBİ	,000	1,000
HSP70,BM	,801	,670
iNOS,EM	2,753	,252
iNOS,YBİ	2,577	,276
iNOS, BM	,758	,685

Grafik 7

p değerleri



Kruskal Wallis Testi Sonrası
EM, BM Ve YBİ p Değerleri

B, E ve R grupları arasında belirtilen parametreler değerlendirildiğinde, ağırlık kaybı bakımından gruplar arasında fark olmadığı görüldü. H, DK ve DY değerleri bakımından ise B, E ve R grupları arasında fark olduğu sonucuna varıldı. (Tablo 19)

Tablo 19

Parametre	Test istatistiği	P değeri
AK*	0,161	0,852
H**	32,449	0,000
DK**	28,268	0,000
DY**	15,053	0,001

*ANOVA

**Kruskal Wallis

Gruplar arasında fark olduğuna göre, bu farkların hangi gruplarda olduğunu bulabilmek için aşağıdaki çiftleri Mann – Whitney U testi ile karşılaştırıldı.(Tablo 20)

Tablo 20

Çiftler	Test istatistiği	P değeri
H (B-E)	—4,679	0,000
H (B-R)	—3,991	0,000
H (E-R)	—4,437	0,000
DK (B-E)	—3,281	0,006
DK (B-R)	—4,552	0,000
DK (E-R)	—3,895	0,000
DY (B-E)	—2,739	0,044
DY (B-R)	—3,617	0,002
DY (E-R)	—2,115	0,047

H, DK ve DY değerlerinin hangi grupta daha olumlu olduğunu saptamak için ise ortalama sıra değerlerinden faydalanılarak aŗağıdaki tablo oluŗturuldu. (Tablo 21)

Tablo 21

Parametreler	Grup	Ortalama Sıra Değerleri
H	B	30,08
	E	7,00
	R	20,09
DK	B	9,50
	E	17,96
	R	31,45
DY	B	12,00
	E	19,38
	R	26,82

Ortalama sıra değerinin numerik değeri ile olumluluk kriterinin birbirleri ile ters orantılı olması sebebiyle;

- H değerlerinin; B grubunda en olumsuz, E grubunda en olumlu olduğu
- DK değerlerinin; R grubunda en olumsuz, R grubunda en olumlu olduğu
- DY değerlerinin; yine R grubunda en olumsuz, B grubunda ise en olumlu olduğu açıkça görülmektedir.

2. Klinik Ve İmmünohistokimyasal Parametrelerin Korelasyonu

B Grubu

B grubunda yapılan grup içi korelasyon testi sonucunda iNOS araŗtırılan kesitlerdeki enflamasyon ile boyanma miktarı çifti haricindeki hiçbir çiftte istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı. ($p<0,05$; $r=0,778$) (Tablo 22)

Tablo 22

Çift	Korelasyon (r)	P Değeri
YBİ - EM (Hsp70)**	-	-
EM - BM (Hsp70)**	0.00	1
YBİ - EM (iNOS)**	,483	,094
EM - BM (iNOS)**	,778	,002
SG - AK*	-,20	0.503
H - DK**	-	-
H - DY**	-	-
DK - DY**	-	-
DY - AK***	0.00	1
DK - AK***	0.00	1
H - AK***	0.09	0.7486

*pearson **rho(sperman) *** gamma

E Grubu

E grubunda yapılan grup içi korelasyon testi sonucunda hiçbir çift arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı. (Tablo 23)

Tablo 23

Çift	Korelasyon	P Değeri
YBİ - EM (Hsp70)**	-	-
EM - BM (Hsp70)**	-	-
YBİ - EM (iNOS)**	-	-
EM - BM (iNOS)**	0.16	0.609
SG - AK*	—0.28	0.342
H - DK**	0.29	0.311
H - DY**	—0.04	0.884
DK - DY**	—0.08	0.798
DY - AK***	0.08	0.768
DK - AK***	0.14	0.773
H - AK***	0.16	0.522

*pearson **rho(spearman) *** gamma

R Grubu

R grubunda yapılan grup içi korelasyon testi sonucunda iNOS araştırılan kesitlerdeki yara bölgesi izlenebilirliği (YBI) ile enflamasyon miktarı (EM) çifti ($p=0,001$; $r=0,856$) ve enflamasyon miktarı (EM) ile boyanma miktarı (BM) çifti ($p<0,05$; $r=0,665$) haricinde hiçbir çift arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağ bulunamadı. (Tablo 24)

Tablo 24

Çift	Korelasyon	P Değeri
YBI - EM (Hsp70)**	-	-
EM - BM (Hsp70)**	0.00	1
YBI - EM (iNOS)**	,856	0.001
EM - BM (iNOS)**	,665	,026
SG - AK*	-.36	0.207
H - DK**	0.437	0.118
H - DY**	—0.371	0.192
DK - DY**	—0.105	0.721
DY - AK***	0.18	0.7720
DK - AK***	0.29	0.4271
H - AK***	0.24	0.5920

*pearson **rho(spearman) *** gamma

Sakrifikasyon günlerinin; B, E ve R grubunun iNOS ve Hsp70 araştırılan kesitlerindeki BM ve EM değerleri ile ilişki içerisinde olup olmadığını tespit etmek amacıyla Kruskal Wallis testinden faydalanıldı.

Sakrifikasyon günleri ile sadece E grubunda Hsp70 bakılan kesitlerdeki EM değerleri dışında diğer değişkenlerin, farklı sakrifikasyon günleri ile farklı bir anlam kazanmadığı dolayısıyla birbirlerinden farklı olmadığı tespit edildi. (Tablo 25)

Tablo 25

ÇİFTLER	TEST İSTATİSTİĞİ	p DEĞERİ
B, Hsp70, EM - Günler	9.375	0.052
B, Hsp70, BM - Günler	4.500	0.343
E, Hsp70, EM - Günler	9.766	0.045
E, Hsp70, BM - Günler	0.000	1.000
R, Hsp70, EM - Günler	8.350	0.080
R, Hsp70, BM - Günler	4.000	0.406
B, iNOS, EM - Günler	9.210	0.056
B, iNOS, BM - Günler	8.670	0.070
E, iNOS, EM - Günler	8.221	0.084
E, iNOS, BM - Günler	5.932	0.204
R, iNOS, EM - Günler	7.531	0.110
R, iNOS, BM - Günler	4.861	0.302

E grubunun Hsp70 araştırılan kesitlerindeki enflamasyon miktarının hangi günlerde farklılık gösterdiğini ortaya koymak için Mann-Whitney U testi yapıldı. (Tablo 26)

Tablo 26

SG	TEST İSTATİSTİĞİ	p DEĞERİ
0-2	—1.777	0.076
0-4	—1.936	0.053
0-7	—1.777	0.076
0-14	—1.571	0.128
2-4	—1.000	0.317
2-7	—0.746	0.456
2-14	—1.65	0.099
4-7	—1.581	0.114
4-14	—2.121	0.034
7-14	—1.291	0.191

Yapılan test sonucunda; sadece 4–14. günlerin istatistiksel olarak anlamlı bir farka sahip olduğu, diğer günler arasında anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varıldı. 4. gündeki enflamasyon miktarının oldukça çok, 14. gündeki enflamasyon miktarının ise oldukça az miktarda olduğu tespit edildi. (Tablo 26)

TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, cerrahi sırasında minimal doku yaralanması ile beraber iyi bir hemostaz elde edebilmek için birçok farklı metot denenmiştir. Bu metotlar içerisinde konvansiyonel bistüriler, elektrocerrahi, radyocerrahi ve lazerler bulunmaktadır.^{31,35,60,104,107,108}

Bu cerrahi insizyon metotlarında da, kullanım kolaylığı ve uygulama sonuçları açısından bir takım farklar bulunmaktadır. Örneğin; uygulama kolaylığı olan bir konvansiyonel bistüri insizyonunda kanama problemleri olurken, buna karşın daha iyi kanama kontrolüne sahip bir elektrocerrahi insizyonunda ise, uygulama bölgesine komşu dokulara zarar verebilen yan ısı oluşabilmektedir.^{31,32,35,37}

Bizim çalışmamızda da konvansiyonel bistüriler, elektrocerrahi ve radyocerrahi metotlarının birbirlerinden farkları ve birbirlerine olan üstünlükleri gibi konulara klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmeler ile açıklık getirmek amaçlanmıştır.

Öncelikli olarak konvansiyonel bistüri, elektrocerrahi ve radyocerrahi metotlarının kıyaslandığı çalışmalar gereç ve yöntem açısından değerlendirildiğinde; genellikle hayvan yumuşak dokularında yaralar oluşturulduğu, yaraların 4–0 polypropylene (Propilorc, Lorca Marin, Murcia, Spain) yada 5–0 eriyebilen sütür materyali (Vicryl, Ethicon, Somerville, NJ) ile sütüre edildiği, yara kesitlerinin 0–14 günlük erken dönem yara iyileşmesinin incelendiği tespit edilmiştir.^{31,35,37}

Bu sebeple çalışmamızın sonuçlarının, konu ile ilgili yapılmış diğer çalışmaların sonuçlarıyla daha kolay kıyaslanabilmesine katkı sağlamak amacıyla ratların ağız içi yumuşak dokularında yaralar oluşturulmuş ve bu yaralar eriyebilen 5,0 kromik katküt (Boz®, Sincan-Ankara, Turkey) ile sütüre edilmiştir. Elde edilen yara kesitleri 0–14 gün aralıkları ile değerlendirmeye alınmış ve bu değerlendirmeler, fotoğraflarla görsel olarak pekiştirilmiştir.

Nixon ve ark'nın¹⁰⁸ *Gine* domuzlarında gerçekleştirdikleri çalışmada, *Gine* domuzlarının çenelerinin bir tarafında elektrocerrahi, diğer tarafında bistüri insizyonu ile yaralar oluşturulmuştur. Bizim çalışmamızda ise aynı ağırlık aralığındaki ratlar kullanılmış ve her bir rata, sadece bir cerrahi metot denenmiştir. Bu noktada; aynı anda ve aynı rata farklı cerrahi

metotlarının uygulanmasının, yara iyileşmesi hakkındaki sonuçları gerçekten uzaklaştırabileceği ihtimali göze alınmıştır.

Diğer yandan çalışmamızda, yan ısı oluşum miktarını tespit etmek amacı ile yara bölgesinde ısıya duyarlı Hsp70 miktarındaki değişim irdelenmiştir. Kalkwarf ve ark³⁷ ise elektrocerrahi sonrası oluşan yan ısı miktarını ölçmek için yaptıkları çalışmada, Hsp70 oluşum miktarı yerine küçük termometrelerden faydalanmış ve elektrocerrahi insizyonu sonrası komşu yumuşak dokuda önemli ölçüde ısı oluştuğunu rapor etmişlerdir.

Sinha ve ark'nın³¹ cerrahi metotları kıyaslamak amacıyla yaptıkları çalışmada ise, enflamasyon miktarının saptanmasında iNOS miktarındaki değişimden değil histolojik gözlemlerden faydalanılmıştır. Oluşturulan skala yardımı ile enflamasyon ve re-epitelizasyon derecelendirilmiş, buna ek olarak aşağıdaki parametreler üzerinde durulmuştur.³¹

- Postoperatif ağrı
- Enstrüman performansı ve dokudaki hemostaz
- Yaranın reepitelizasyonu

Carew ve ark'nın¹⁰⁶ cerrahi metotları kıyaslamak amacıyla yaptıkları çalışmada ise; aşağıdaki değerlendirmeler üzerinde yoğunlaşmıştır.

- Postoperatif ağrı için, hayvanlardaki ağırlık değişimleri
- Enstrümanın dokuda oluşturduğu yara derinliği
- Enstrümanın oluşturduğu yaranın gerilim direnci

Öte yandan gönüllü 27 bireyde yapılan başka bir çalışmada ise, elektrocerrahi ve konvansiyonel bistüriler ile gingivektomiler yapılmış, yara iyileşmeleri histolojik olarak incelenmiştir. Her iki grup için yara iyileşmesi açısından önemli bir farkın olmadığı tespit edilmiştir.¹⁰⁴ Buna ilaveten çalışma, aşağıdaki kriterler açısından da değerlendirilmiştir.¹⁰⁴

- Yara iyileşmesi (Klinik olarak fotoğraflanarak)
- Postoperatif ağrı
- Dişeti oluğu sıvı miktarı

Bizim çalışmamızda da; taranan diğer çalışmalar dikkate alınarak ağırlık kaybı, enflamasyon miktarı, doku koagülasyonu, doku yapışması gibi parametreler üzerinde çalışılmış, yara iyileşmesi ise yaralar fotoğraflanarak değerlendirilmiştir. Buna ek olarak, zararlı yan ısı miktarını tespit amacıyla dokularda Hsp70 artışından, enflamasyonun ve yara iyileşmesinin saptanması amacıyla ise, hem iNOS miktarındaki değişimden hemde immünohistokimyasal değerlendirmelerden faydalanılmıştır.

Sinha ve ark'nın³¹ çalışmasında cerrahi operasyonların bitimi itibarı ile hangi cerrahi metodun uygulandığı grupta hızlı ağırlık kayıplarının olduğu araştırılmış, cerrahi sırasında kaybedilen ağırlıkların cerrahi sırasında duyulan ağrıya eş anlamlı olduğu düşünülmüştür. Sinha ve ark'nın yaptıkları bu çalışma sonucunda, elektrocerrahi ve lazer uygulanan domuzlarda, cerrahi sonrasında 1. haftada en fazla ağırlık kaybının olduğu, dolayısıyla bu iki grupta da cerrahi sırasında en fazla ağrının hissedildiği rapor edilmiştir.³¹

Ratlarda cerrahi insizyon modellerinin kıyaslandığı bir başka çalışmada, çalışma süresi boyunca aynı diyet programı ile beslenen ratların ağırlıkları ölçülmüş ve ratlarda oluşabilecek kilo kaybının postoperatif ağrı konusunda dolaylı bir ölçüm kriteri olacağı kabul edilmiştir.¹⁰⁶

Rathofer ve ark¹¹⁰ ise, bireylerde elektrocerrahi ve konvansiyonel bistürileri kıyaslamışlar, postoperatif ağrı ve rahatsızlıklar hakkında anket yapmışlardır. Her iki metodun uygulanması sırasında ağrı hissedilmediği, ancak elektrocerrahi uygulanan bireylerde uygulama sonrası ağrı ve rahatsızlıkların, konvansiyonel bistüri uygulanan bireylere göre daha uzun sürdüğünü bildirmişlerdir.

Aremband ve Wade'in¹⁰⁴ 1973'te yayınladıkları çalışmalarında ise; 27 birey üzerinde konvansiyonel bistüriler ile elektrocerrahi metodu kıyaslanmış, operasyon sırasında ve sonrasında hissedilen ağrı miktarını saptamak için bireylerin yorumlarını not ederek subjektif bir bulguya ulaşılmıştır. Netice de ise; bireyler tarafından, her iki metod ile ilgili eşit miktarda ağrı şikayeti olduğu bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda da; ratlarda oluşan ağırlık kaybı, ratların operasyon sonrasında duyduğu ağrı konusunda dolaylı bir ölçüm parametresi olarak kabul edilmiştir.^{31,37,104,106,110} Bu bilgiye dayanarak elektrocerrahi ve radyocerrahi grubundaki ratların operasyon sonrasında

ilk 7 günde çok ağrı duyduğu, konvansiyonel bistüri grubu ratlarının ise ilk 7 günde diğer 2 gruba kıyasla daha az ağrı duyduğu düşünülmüştür.

Literatürdeki bazı kıyaslamalı çalışmalara göre konvansiyonel bistüriler manevra ve kanama kontrolü açısından bazı yetersizlikler gösterirken, elektrocerrahi ve radyocerrahi metotları ısı enerjisi ile hücre proteinlerini denature etmek suretiyle damarlar üzerinde tamponlama görevi üstlenirler ve hemostaz sağlarlar.^{31,32,35,104}

Liboon ve ark'nın³⁵ domuzlarda yaptıkları çalışmalarında ise, konvansiyonel bistürilerin yumuşak dokularda elektrocerrahi cihazı ve lazere göre daha az zarar oluşturduğu, bununla birlikte hemostaz sağlayamadığı ileri sürülmüştür. Elektrocerrahi cihazının ise hemostaz konusunda başarılı olduğu ancak bazı kas dokularında anatomik nedenlerle kullanılamayabileceğini rapor etmişlerdir.

Yine Sinha ve ark'nın³¹ yaptıkları çalışmada; konvansiyonel bistürilerle yapılan kesilerde sınırlı olarak hemostaz sağlanmış, ancak serum fizyolojik ile nemlendirilmiş gazlı bez ile tamponlama ihtiyacı duyulmuştur. Buna karşın elektrocerrahi cihazının ise, CO₂ lazer ve konvansiyonel bistürilere kıyasla daha iyi bir hemostaz sağladığı rapor edilmiştir. Ancak bu çalışmada radyocerrahi cihazı, kıyaslanan cihazlar arasında yer almamıştır.³¹

Rathofer ve ark'nın¹¹⁰ yaptıkları çalışmada ise, elektrocerrahinin tam anlamıyla hemostaz sağlamamasıyla birlikte, konvansiyonel bistüri insizyonlarına göre nispeten daha iyi bir hemostaz sağladığı rapor edilmiştir. Benzer bir çalışmada, elektrocerrahi metodunun uygulandığı bölgelerde konvansiyonel bistüri uygulamalarından farklı olarak suture ihtiyacı duymaması da diğer bir avantaj olarak bildirilmiştir.³⁷

Yapılan başka bir çalışma ise, elektrocerrahi insizyonlarının konvansiyonel bistüri insizyonlarına göre hemostaz sağlanmasında daha başarılı olduğu ancak uygun frekans ve dalga boyu seçilmediğinde, yara iyileşmesinde gecikme ve yara direncinde azalmaya sebep olduğu rapor edilmiştir.⁵⁴

Kalkwarf ve ark'nın⁴⁷ cihaz performansı ve oluşan hemostaz hakkında erişkin bireylerin dişetlerinde yaptıkları histolojik gözlemlere dayanan çalışmalarında ise, şu sonuçlar saptanmıştır:

- Elektrocerrahinin doku hemostazını tam olarak sağlayamadığı ve az miktarda kanama meydana getirdiği
- Elektrocerrahi insizyonlarında kanama azlığı yada pıhtı eksikliği olmasına rağmen, epitelyal kapanmanın ve mitotik aktivitenin olumsuz etkilenmediği

Hemostaz konusunda Aremband ve Wade'in¹⁰⁴ yaptıkları çalışma sonrası raporları da aynı doğrultuda olmuştur. Kanama kontrolünün; konvansiyonel bistürilerle yapılan uygulamalarda, elektrocerrahi uygulamalarına göre daha zor olduğu ve elektrocerrahinin hemostaz konusunda daha üstün olduğu belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise radyocerrahi cihazı, elektrocerrahi cihazı ve konvansiyonel bistüriler karşılaştırılmıştır. Hemostaz açısından yapılan değerlendirmelerde ki R grubu incelemesinde; 3 skorunun göze çarptığı, yani hemostaz için hafif basınç gerektiği tespit edilmiştir. B grubunda ise; 3 ve 5 skorlarının yani hemostaz için hafif basınç yada sütür gerektiği ortaya konulmuştur. E grubunda yapılan incelemeler ise; skorların 1 yada 2 olduğu, yani kanamanın hiç olmadığını yada sınırlı olduğunu ortaya koymuştur. Sonuç olarak; elektrocerrahi metodunun hemostaz açısından diğer metotlara kıyasla üstün olduğu belirlenmiştir.

Rathofer ve ark'nın¹¹⁰ bireylerde enflamatuvar papiller hiperplazi tedavisinde kullanmak üzere elektrocerrahi ve konvansiyonel bistürileri kıyasladıkları çalışmalarında, elektrocerrahi uygulanan bölgede operasyondan kısa bir süre sonra soyulmuş gri renkte alanların daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ancak yine de, hem elektrocerrahi hem konvansiyonel bistüri kullanımında yara iyileşme hızı ve kalitesi açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Elektrocerrahi ile konvansiyonel bistürilerin yara iyileşmesi üzerine etkilerinin kıyaslandığı başka bir çalışmada, elektron mikroskopik düzeyde araştırmalar yapılmış ve elektrocerrahi ile oluşturulan yaralarda oluşan bağ dokusunun bir takım hücresel farklılıklar içerdiği gözlemlenmiştir. Ancak bu farklılıkların; yara iyileşme hızını ve kalitesini etkilemediği, tam olarak doğrultulmuş bir akımla çalışan elektrocerrahi cihazının dişeti insizyonlarında rahatlıkla kullanılabileceği savunulmuştur.¹⁰⁷

Carew ve ark'nın¹⁰⁶ yaptıkları çalışmada konvansiyonel bistüri, elektrocerrahi, CO₂ ve KTP lazerler ratların dil yüzeyinde denenmiş, Sinha ve ark'nın³¹ çalışma sonuçlarına paralel olarak konvansiyonel bistüriler ile oluşturulan yaraların derinliğinin en az, yara gerilim kuvvetinin ise en fazla olduğu rapor edilmiştir. Buna ek olarak re-epitelizasyonun konvansiyonel bistürilerin kullanıldığı yaralarda en hızlı seyrettiği bildirilmiştir.^{31,106}

Malone ve ark'nın⁵⁵ 1969'da, Eisenmann ve ark'nın¹⁰⁵ 1970'te yaptıkları çalışmalarında ise; konvansiyonel bistüri insizyonları ile tam olarak doğrultulmuş akımla çalışan elektrocerrahi cihazlar kullanılmış, bireylerin gingival mukozalarından alınan doku örnekleri hem ışık hemde elektron mikroskopunda değerlendirilmiştir. Alınan doku örneklerin yara iyileşmesi açısından herhangi bir farklılık göstermediği rapor edilmiştir.

Buna karşın Schieda ve ark,⁶¹ 4 yetişkin köpeğin dişetinde klinik ve histolojik ölçümlere dayalı çalışmaları sonunda elektrocerrahi kullanımının yara iyileşme sürecini geciktirdiği, hatta tam kalınlık flap kaldırılması ile uygulanan elektrocerrahi cihazının kemik nekrozuna sebebiyet verdiğini rapor etmişlerdir. Bu nedenle elektrocerrahi cihazının kullanımını uygun görmemişlerdir.

Allan ve ark'nın¹¹¹ ratlarda yaptıkları çalışmada ise; elektrocerrahi insizyonlarının konvansiyonel bistüri insizyonlarına göre yumuşak dokuda daha fazla defekt oluşturdukları, dolayısıyla elektrocerrahi kullanılan ratlarda sütür atılan doku kenarları arası mesafenin daha fazla olduğu belirtilmiştir. Konvansiyonel bistürilerle oluşturulan yaraların, elektrocerrahi ile oluşturulan yaralara nazaran yırtılmaya karşı daha fazla direnç gösterdiği çünkü konvansiyonel bistüri ile oluşturulan yara kenarlarının fibrin, elektrocerrahi ile oluşturulan yara kenarlarının ise elektrik akımının yarattığı nekrotik doku sayesinde kapanma eğilimi gösterdiği iddia edilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise; elektrocerrahi ve radyocerrahi uygulamalarının, konvansiyonel bistüri uygulamalarına göre daha geniş defektler oluşturduğu klinik olarak gözlenmemiştir. Bunun yanı sıra çalışmamızda alınan biyopsilerin immünohistokimyasal analizlere tabi tutulması tasarlandığından, yara dokusunun yırtılmaya karşı direncinin ölçülmesi de gündeme gelmemiştir. Çünkü yırtılmaya karşı direncin ölçülmesi sırasında dokuların zarar görebileceği dolayısıyla histolojik olarak değerlendirilemeyeceği düşünülmüştür. Bunun yanı sıra yara iyileşmesinin kalitesi ve hızı hakkında fotoğraflarla yapılan gözlemlerde;

yara iyileşme hızının her 3 metotta da anlamlı farklılıklar sergilemediği, sadece ilk 2 günlük doku hasarı görüntüsünün, R grubunda en geniş alanı kapladığı tespit edilmiştir.

Yara iyileşmesini etkileyen enflamasyon miktarını tespit etmek amacıyla ise, ratların oral mukozalarından elde ettiğimiz doku kesitlerinde iNOS ekspresyonu araştırılmıştır. Dokulardaki iNOS ve NO miktarına göre; hangi cerrahi metotla oluşan yaraya karşı verilen hücresel cevabın daha büyük olduğu tespit edilmeye çalışılmış ve sonuç olarak B, E, R gruplarında iNOS araştırılan kesitlerin hiçbirinde gruplar arası farklılık tespit edilmemiştir.

Buna benzer olarak Kalkwarf ve ark'nın,⁴⁷ elektrocerrahi ve konvansiyonel bistürileri yara iyileşmesi açısından kıyasladığı çalışma sonunda, her ne kadar elektrocerrahi insizyonu iyileşmesi ile konvansiyonel bistüri insizyonu iyileşmesi birbirinden farklılık içeriyorsa da, yara iyileşmesi zamanının birbirlerine çok yakın olduğu iddia edilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu sonuçla farklı olmayan bir tespit immünohistokimyasal değerlendirmelerle yapılmış, fotoğraflarla desteklenmiştir.

Bunun yanı sıra Maness ve ark'nın,⁷¹ elektrik enerjisinden faydalanarak farklı frekanslı dalga boylarıyla çalışan cihazların yara iyileşmesi üzerine etkisi hakkında yaptıkları çalışmada ise, en fazla doku yaranmasının en düşük frekansa sahip elektrocerrahi cihazında görüldüğü, 4,0 MHz gibi yüksek frekansa sahip radyocerrahi cihazında ise en az doku yaranmasının olduğu rapor edilmiştir.⁷¹ Buna ek olarak; devamlılık gösteren dalga boylarının, kısmi olarak doğrultulmuş dalga boylarına göre daha az doku hasarına sebebiyet verdiği de bildirilmiştir.^{47,67,68,71}

Bu nedenle çalışmamızda ki radyocerrahi uygulamasında 3,0 – 4,0 arasında yüksek frekanslı, tam olarak doğrultulmuş ve filtrelenmiş akım kullanılmıştır. Elektrocerrahi uygulamasında ise; 1 – 2,9 arasında yüksek olmayan frekansta, devamlılık gösteren, tam olarak doğrultulmuş ve filtrelenmiş akımdan yararlanılmıştır.

Öte yandan yine Sinha ve ark'nın³¹ yaptıkları çalışmalarında; elektrocerrahi cihazlarının yumuşak dokuda oluşturduğu doku koagülasyonunun konvansiyonel bistürilere göre oldukça yüksek miktarda olduğu, doku yapışması konusunda ise elektrocerrahi cihazının

konvansiyonel bistüri insizyonlarına göre çok az miktarda fazla olduğu rapor edilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise; DK skorlarının tüm gruplarda farklılık gösterdiği, bunlardan sadece B grubunda koagülasyonun olmadığı görülmüştür. DY skorlarının da, B grubunda 1 (yok), R grubunda 1, 2 (enstrümanın dokuyu bırakması için enstrüman aktivasyonu gerekiyor) veya 3 (dokunun enstrümandan ayrılması için hafif kuvvet gerekiyor), E grubunda ise 1 yada 2 skorlarının çoğunluğu oluşturduğu saptanmıştır. Bu bulgudan yola çıkarak her üç cerrahi metot uygulamalarında 4 (dokunun enstrümandan ayrılması için fazla kuvvet gerekiyor) yada 5 (enstrüman, uygulama sahasından uzaklaştırıldığında dokuyu yırtıyor) skorunun hiç gözlemlenmediği, olabilecek en olumsuz sonucun 3 skoru olduğu ortaya konulmuştur. Sonuç olarak doku koagülasyonu ve doku yapışması konusunda E grubunun B ve R grubundan üstün olduğu saptanmıştır.

SONUÇ

Yapılan literatür araştırmalarında radyocerrahi metodu ile diğer cerrahi insizyon metotlarının kıyaslandığı çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ayrıca bu cerrahi metotların değerlendirildiği çalışmaların hiçbirinde; yumuşak dokuda oluşan stres kaynaklı ısı artışı, enflamasyon miktarının hücresel düzeyde yara iyileşme hızı ve kalitesi üzerindeki etkisi ve enstrümanın doku üzerindeki etkisi birlikte değerlendirilmemiştir.

Bu bilgilerden yola çıkarak konvansiyonel bistüri, elektrocerrahi ve radyocerrahi metotlarını klinik, immünohistokimyasal ve histopatolojik olarak kıyaslamayı amaçladığımız çalışmamızda, her 3 metoda ait uygulamalarda oluşan şu sonuçlar üzerinde yoğunlaşmıştır:

- Cerrahi sırasında ve sonrasında ratlarda oluşan ağrı
- Yara iyileşme hızı ve kalitesi
- Cihazların performansı ve kullanım kolaylığı
- iNOS ve enflamasyon miktarı
- Hsp70 ve yan ısı miktarı

Çalışmamızda uygulanan cerrahi sırasında ve sonrasında ratlarda oluşan ağrıyı saptamak amacıyla; bazı çalışmalar referans olarak alınmış ve ratlarda oluşan ağırlık kaybının, cerrahi metotların ratlarda oluşturduğu ağrıya eşdeğer bir parametre olacağı kabul edilmiştir.^{31,104,106,110} E ve R grubunda 1. biyopsi sonrası ilk günlerde ağırlık kaybının agresif bir şekilde arttığı, sonra ise hızla azaldığı; B grubu AK değerlerinin ise 7. güne kadar düzenli bir şekilde arttığı, sonrasında ise düzenli bir şekilde azaldığı belirlenmiştir.

Yapılan bu değerlendirmeler sonunda ise, çalışmamızda oluşturulan B, E ve R grupları arasında ağırlık kaybı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış, dolayısıyla bu 3 grupta çalışma süresince hissedilen ağrının hemen hemen aynı düzeyde olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızın görsel kısmında ise; fotoğraflardan yararlanılmış ve fotoğraflarla yapılan 2. gün gözlemlerinde operasyon

bölgesindeki kızarıklığın R grubu ratında en büyük, E grubu ratında en küçük alanı kapladığı tespit edilmiştir.

7. günde B ve R grubu iyileşmelerinin hemen hemen birbirlerine yakın görüntüler verdiği, E grubunda ise iyileşmenin tamamlanmaya çok yakınmış gibi olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan 14. gün değerlendirmelerinde ise, her üç grupta da yara iyileşmesinin neredeyse tamamlandığı, herhangi bir insizyon izinin kalmadığı ve yara bölgesi görüntüsü açısından ratlar arasında bir fark olmadığı görülmüştür.

Dolayısıyla her 3 metotta da; yara iyileşme hızının anlamlı farklılıklar sergilemediği, sadece ilk 2 günlük doku hasarı görüntüsünün, R grubunda en geniş alanı kapladığı tespit edilmiştir.

Özetle; çalışmamızda hemostaz, doku koagülasyonu ve doku yapışması açısından yapılan değerlendirmelerde aşağıdaki sonuçlar tespit edilmiştir.

Tablo 29

	EN OLUMLU	OLUMLU	OLUMSUZ
H	E Grubu (osd = 7,00)	R Grubu (osd = 20,09)	B Grubu (osd = 30,08)
DK	B Grubu (osd = 9,50)	E Grubu (osd = 17,96)	R Grubu (osd = 31,45)
DY	B Grubu (osd = 12,00)	E Grubu (osd = 19,38)	R Grubu (osd = 26,82)

(osd) = ortalama sıra değeri

H, DK ve DY parametrelerinin, klinik analiz bölümündeki değerlendirme skorlarına bakılacak olursa, düşük ortalama sıra değerlerinin daha olumlu sonuçlara işaret ettiği hatırlanacaktır.

Tablo 29' da işaret edilen istatistiksel tespit, aşağıdaki gibi özetlenmeye çalışılmıştır:

- Hemostaz açısından B grubu en zayıf, R grubu nispeten daha iyi, E grubu ise en olumlu gruptur.
- Doku koagülasyonu açısından R grubu en zayıf, E grubu nispeten daha iyi, B grubu ise en olumlu gruptur.
- Doku yapışması açısından B grubu en olumlu, E grubunun daha zayıf, R grubunun ise en olumsuz grup olduğu görüldü.

Çalışmamızda yara iyileşmesinin başarısını etkileyen enflamasyon miktarını tespit etmek amacıyla, ratların oral mukozalarından elde ettiğimiz doku kesitlerinde iNOS miktarı araştırılmıştır. Dokulardaki iNOS ve dolayısıyla NO miktarına göre; hangi cerrahi metotla oluşan yaraya karşı verilen hücresel cevabın daha büyük olduğu tespit edilmeye çalışılmıştır.

Bu amaç doğrultusunda yapılan gruplar arası istatistiksel incelemelerde, grupların iNOS araştırılan kesitlerin hiçbirinde EM ve BM'nin farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Bu sonuçla elektrocerrahi, radyocerrahi ve konvansiyonel bistüri metotları kullanılan gruplarda, yara iyileşmesi, enflamasyon miktarı ve iNOS'la boyanma miktarı açısından bir fark bulunamamıştır. Böylelikle her 3 grupta da oluşan enflamasyonun aynı şiddette olduğu rapor edilmiştir.

Öte yandan zararlı olduğu kabul edilen yan ısıнын, hangi cerrahi insizyon metodunda daha fazla olduğunu belirlemek amacıyla ısıya duyarlı Hsp70 molekülünün dokulardaki miktarı araştırılmıştır. Ancak yapılan gruplar arası istatistiksel incelemelerde EM ve BM'nin, Hsp70 değerlendirilen hiçbir kesitinde farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Bu sonuçla elektrocerrahi, radyocerrahi ve konvansiyonel bistüri metotları kullanılan gruplarda uygulama sonrası yan ısı oluşumunun, istatistiksel olarak anlamlı bir farka sahip olmadığı rapor edilmiştir.

Yapılan grup içi korelasyon testleri sonucunda ise aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur.

1. B grubunun sadece iNOS araştırılan kesitlerindeki boyanma miktarı ile enflamasyon miktarı anlamlı bir ilişki içerisindedir. ($p<0,05$; $r=0,778$) Dolayısıyla B grubunun i- NOS araştırılan kesitlerinde YBİ (+) ise enflamasyon vardır ve enflamasyon artarsa BM'da artar.
2. B grubunun; YBİ - EM, EM - BM, YBİ - EM, SG - AK, H - DK, H - DY, DK - DY, DY - AK, DK - AK, H - AK parametre çiftleri arasında anlamlı bir ilişki yoktur.
3. E grubunun; YBİ - EM, EM - BM, YBİ - EM, SG - AK, H - DK, H - DY, DK - DY, DY - AK, DK - AK, H - AK ve EM - BM'den oluşan tüm parametre çiftleri arasında anlamlı bir ilişki yoktur.
4. R grubunun iNOS araştırılan kesitlerindeki YBİ - EM ($p=0,001$; $r=0,856$) ve EM - BM çifti ($p<0,05$; $r=0,665$) haricinde hiçbir çift arasında anlamlı bir ilişki yoktur.
5. E grubunun Hsp70 bakılan kesitlerindeki enflamasyon miktarı açısından, sakrifikasyon günlerinden sadece 4. ve 14. günler arasında anlamlı bir fark vardır. Enflamasyon miktarı 14. günde önemli ölçüde azalmıştır. Diğer sakrifikasyon günleri; B, E ve R grubunun iNOS, B ve R grubunun Hsp70 araştırılan kesitlerindeki BM ve EM değerleri ile anlamlı bir ilişki içerisinde değildir.

ÖZET

RADYOFREKANS VE ELEKTROKOTER CİHAZI İLE YAPILACAK İNSİZYONLARIN, KONVANSİYONEL BİSTÜRİ İNSİZYONLARI İLE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL VE HİSTOPATOLOJİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

Cerrahi sırasında yumuşak doku insizyonları için birçok enstrümandan faydalanılmaktadır. Bunlar arasında konvansiyonel bistüriler, cerrahi operasyonlarda yıllarca en fazla kullanılan enstrümanların başında gelmektedir. Bu yüzdendir ki; konvansiyonel bistürilerin kullanımları hakkında klinisyenlerde yerleşik bir tecrübe oluşmuştur. Konvansiyonel bistüriler; kullanım kolaylıkları ile birlikte, tam bir insizyon sağlama kapasitesine sahiptirler. Dolayısıyla cerrahinin başarıya ulaşmasında klinisyenlere katkısı büyüktür. Bunun yanı sıra; çevre dokulara zararlı olan yan ısı oluşturmamaları, düşük maliyetli oluşları ve dokuya yapışmak gibi bir özelliklerinin olmaması, konvansiyonel bistürileri cerrahi operasyonlarda en çok tercih edilen enstrümanlar haline getirmiştir.

Ancak konvansiyonel bistüriler, cerrahi sırasında oluşan kanama kontrolü problemleri (hemostaz) konusunda yeterli değildir. Kullanımları sırasında neden oldukları kanama, klinisyenlerin operasyon sahasını zaman zaman net bir şekilde görmesine engel olabilmektedir. Zaman zaman cerrahi operasyonlarda, uygulanan kesi işlemleri sonrası dokuların koagüle olması istenmekte ve böylelikle bölgede kanama olmaması için bir tıkaç oluşturma gereksinimi doğmaktadır. Buna ek olarak; majör cerrahi operasyonlar sırasında sebep olabilecekleri damarsal yaralanmalar ve aşırı kanama, cerrahinin başarısını olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

Bununla beraber; hacmi ufak dokuların eksizyonu, konvansiyonel bistüriler tarafından verimli bir şekilde yapılamamaktadır. Çünkü kullanımları sırasında etkin olabilmeleri için, klinisyenin konvansiyonel bistürilere destek oluşturacak bir yerden yada bir dokudan faydalanması gerekmektedir. Buna ek olarak; yumuşak doku yüzeyinin daima nemli ve kaygan olduğu dikkate alınmadığında, konvansiyonel bistürilerin istenmeyen kesi ve doku ezilmelerine sebebiyet verebildiği bildirilmiştir.

Bu nedenle araştırmacılar konvansiyonel bistürilere alternatif oluşturacak metotlar üzerinde çalışmalar yapmışlardır. Bu metotların başında elektrocerrahi ve lazerler gelmektedir. Çok az da olsa araştırılan bir diğerk metot radyocerrahi metodudur. Bu çalışmada konvansiyonel bistüriler, elektrocerrahi ve radyocerrahi metotları ile genel olarak yara iyileşmesi ve enstrüman performansı açısından karşılaştırılmışlardır.

Çalışmamızda karşılaştırılan bu 3 metot arasında, yara iyileşmesi ve enflamatuar reaksiyon oluşturma potansiyeli açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Enstrüman performansı açısından bakıldığında ise her 3 metodun kendine özgü bir takım özellikleri ön plana çıkmaktadır.

Buna göre;

- Elektrocerrahi metodunun, hemostaz açısından diğerk metotlara göre oldukça üstün bir performansa sahip olduğu,
- Doku yapışması ve doku etkisi(doku koagülasyonu) açısından yapılan değerlendirmelerde, konvansiyonel bistürilerin diğerk cerrahi metotlara göre daha üstün olduğu,
- Radyocerrahi metodunun bistüri insizyonlarına göre sadece hemostaz açısından daha üstün olduğu, ancak bu konuda elektrocerrahi kadar başarılı olamadığı,
- Cerrahi operasyonlarda istenmeyen stres ve yan ısı oluşturma konusunda konvansiyonel bistürilerin diğerk cerrahi metotlara göre daha avantajlı olduğu, ancak bu avantajın çalışmamızda istatistiksel bir anlam kazanmadığı sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

IMMUNOHISTOCHEMICAL AND HISTOPATOLOGIC COMPARISON OF RADIOFREQUENCY AND ELECTROCAUTERY INCISIONS WITH THE CONVENTIONAL SCALPEL INCISIONS

So many instruments have been used for making soft tissue incisions, while performing surgery. Among these instruments; conventional scalpels are the ones, which had been used most for years. That is why, an established experience in the clinicians about the usage of the conventional scalpels had been occurred. The conventional scalpels have the ability to perform a precise incision with their ease of use. Consequently; the contribution of the conventional scalpels to the clinician is great in the way of being successful after surgery. On the other hand; the conventional scalpels' characteristics of not forming lateral heat, that is harmful for surrounding tissues, not sticking to tissues and having a low cost, have made them become the most preferred instruments in the surgical operations.

However, the conventional scalpels are not sufficient regarding the control of bleeding (hemostasis), which is formed while surgery. From time to time, the bleeding caused by the usage of conventional scalpels, prevent the clinicians to see the operation site clearly. Occasionally; while performing soft tissue incisions in the surgical operations, the tissues are required to be coagulated. Thus, a necessity of forming a plug arises in order to obtain no bleeding in the area. In addition to this, vascular injuries that can be caused by the conventional scalpels during major surgical operations and excess bleeding may have a negative effect on the success of surgery.

Nevertheless; the excision of the tissues with small volume can not be done sufficiently because the conventional scalpels need the clinician to find a support for themselves, a stable tissue or something, in order to be effective. If the soft tissue surface is not considered to be always wet and slippery, it is declared that the usage of the conventional scalpels without having any support, may cause unwanted incisions or make the tissue become overwhelmed.

For this reason, the investigators have made plenty of studies, regarding the methods alternative to the conventional scalpels. The electrosurgery and the lasers come in the lead of these methods. The

radiosurgery is another method, even if it is rarely investigated. In this study; the conventional scalpels had been compared with radiosurgery and the electrosurgery about the general wound healing process and the instrument performance.

In the 3 methods that were compared in our study, no statistically difference had been found on wound healing process and inflammatory reaction potential. Each of these 3 methods' some kind of specific characteristics had appeared, if the methods are evaluated about instrument performance.

From this point of view;

- When compared to other methods, electrosurgery method have a better performance regarding hemostasis.
- The conventional scalpels are superior, when evaluated with the other surgical methods regarding tissue sticking and tissue coagulation.
- The radiosurgery method has the only superiority on hemostasis when compared to the conventional scalpels, but is not successful as the electrosurgery method.
- The conventional scalpels have some advantages when compared to the other surgical methods about the unwanted stress and lateral heat during surgery, but this advantage were found statistically meaningless in our study.

KAYNAKLAR

1. Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental Gingivitis in Man. J Periodontol 1965; 36: 177.
2. Christersson LA, Zambon JJ, Genco RJ. Dental bacterial plaques. Nature and role in periodontal disease. J Clin Periodontol 1991; 18: 441–6.
3. Seymour GJ. Importance of the host response in the periodontium. J Clin Periodontol 1991; 18(6) : 421–6.
4. Teles RP, Haffajee AD, Socransky SS. Microbiological goals of periodontal therapy. Periodontol 2000 2006; 42: 180–218.
5. Haffajee AD, Teles RP, Socransky SS. The effect of periodontal therapy on the composition of the subgingival microbiota. Periodontol 2000 2006; 42: 219–58.
6. Greensteifl G. Contemporary interpretation of probing depth assessments: Diagnostic and therapeutic implications. J Periodontol 1997; 68(12) : 1194–205.
7. Rabbani GM, Ash MM Jr, Caffesse RG. The effectiveness of subgingival scaling and root planing in calculus removal. J Periodontol 1981; 52: 119–23.
8. Waerhaug J. Healing of the dento-epithelial junction following subgingival plaque control II: As observed on extracted teeth. J Periodontol 1978; 49(3): 119–34.
9. Caffesse RG, Sweeney PL, Smith BA. Scaling and root planing with and without periodontal flap surgery. J Clin Periodontol 1986; 13: 205–10.
10. Newman MG, Takei HH, Carranza FA. Carranza's Clinical Periodontology. 9 th ed. Philedelphia: WB Saunders Company; 2002. p. 582–3

11. Lindhe J, Nyman S. Scaling and granulation tissue removal in periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1985; 12: 374–88.
12. Lindhe J, Socransky SS, Nyman S, Haffajee A, Westfelt E. "Critical probing depths" in periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1982; 9: 323–36.
13. Newman MG, Takei HH, Carranza FA. Carranza's Clinical Periodontology. 9 th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2002. p. 727–8
14. Türker M, Yücetaş Ş. Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi. Ankara: Atlas Kitapçılık; 1997. p.135–7
15. Efron DT, Most D, Shi HP, Tantry US, Barbul A. A Novel Method for Studying Wound Healing. *Journal of Surgical Research* 2001; 98: 16–20
16. Aukhil I. Biology of wound healing. *Periodontology* 2000. 2000; 22: 44–50.
17. Most D, Efron DT, Shi HP, Tantry US, Barbul A. Characterization of incisional wound healing in inducible nitric oxide synthase knockout mice. *Surgery* 2002; 132: 866–76.
18. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524–6.
19. Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. *Nature* 1988; 336: 385–8.
20. Bogdan C. Nitric oxide and the immune response. *Nat. Immunol.* 2001; 2: 907–16.
21. Lee RH, Efron D, Tantry U, Barbul A. Nitric Oxide in the Healing Wound: A Time-Course Study. *J Surg Res* 2001; 101: 104–8.

22. Shi HP, Efron DT, Most D, Barbul A. The role of iNOS in wound healing. *Surgery* 2001; 130: 225–9.
23. Schaffer MR, Tantry U, Gross SS, Wasserkrug HL, Barbul A. Nitric Oxide Regulates Wound Healing *J Surg Res* 1996; 63: 237–40.
24. Witte MB, Barbul A. Role of nitric oxide in wound repair. *The American Journal of Surgery* 2002; 183: 406–12.
25. Korhonen R, Lahti A, Kankaanranta H, Moilanen E. Nitric oxide production and signaling in inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4: 471–9.
26. Kaplan SS, Biliar T, Curan RD. Inhibition of Chemotaxis with Ng-monomethyl-L-arginine: A role for cyclic GMP. *Blood* 1989 1; 74: 1885–7.
27. Hinode D, Grenier D, Mayrand D, Groupe de recherche en Ecologie Buccale, Université Laval. A general procedure for isolation of heat-shock proteins from periodontopathogenic bacteria. *J Mic Met* 1996; 25: 349–55.
28. Kiang JG, Tsokos GC. Heat Shock protein 70 kDa: molecular biology, biochemistry and physiology. *Pharmacol Ther.* 1998; 80: 183–201.
- 29 Prescott LM, Harley JP, Klein DA. In *Harley's Microbiology*. 4th Edition. WCB McGraw-Hill pages: 48–49.
30. Moseley P. Stress proteins and the immune response. *Immunopharmacology* 2000; 48(3) : 299–302.
31. Sinha UK, Gallagher AL. Effects of Steel Scalpel, Ultrasonic Scalpel, CO₂ Laser, and Monopolar and Bipolar Electrosurgery on Wound Healing in Guinea Pig Oral Mucosa. *Laryngoscope* 2003; 113: 228–36.
32. Rylander MN, Feng Y, Bass J, Diller K. Thermally Induced Injury and Heat-Shock Protein Expression in Cells and Tissues. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1066: 222–42.

33. Hall DM. Caloric restriction improves thermotolerance and reduces hyperthermia-induced cellular damage in old rats. *FASEB J* 2000; 14: 78–86.
34. Millay JD, Cook TA, Brummett RE, Nelson EL, O'Neill PL. Wound Healing and the Shaw Scalpel. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113: 282–85.
35. Liboon J, Funkhouser W, Terris DJ. A comparison of mucosal incisions made by scalpel, CO₂ laser, electrocautery, and constant-voltage electrocautery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 116: 379–85.
36. Kalkwarf KL, Krejci RF, Edison AR, Reinhardt RA. Lateral heat production secondary to electrosurgical incisions. *Oral Surg* 1983; 55: 344–48.
37. Camacho-Alonso F, Lopez-Jornet P, Bermejo-Fenoll A. Effects of scalpel and cryosurgery on wound healing in rat tongues. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100: 58–63.
38. Farnworth TK, Beals SP, Manwaring KH, Trepeta RW. Comparison of Skin Necrosis in Rats by Using a New Microneedle Electrocautery, Standard-Size Needle Electrocautery and the Shaw Hemostatic Scalpel. *Ann Plast Surg* 1993; 31: 164–167.
39. Glover JL, Bendick PJ, Link WJ. The use of thermal knives in surgery: electrosurgery, lasers, plasma scalpel. *Curr Probl Surg* 1978; 15: 1–78.
40. Osman FS. Dental electrosurgery: General Precautions. *Can Dent Assoc J* 1982; 48: 642.
41. Harris HS. Electrosurgery in dental practice. J.B. Lippincott Co 1976; 3.
42. Oringer MJ. Electrosurgery in dentistry. 2 nd ed. W.B. Saunders Co 1975; 10–40.

43. Honig WM. The Mechanism of Cutting in Electrosurgery. IEEE Trans Biomed Eng. 1975 Jan; 22(1) : 58–62.
44. Eisenmann D, Malone WF, Kusek J. Electron microscopic evaluation of electrosurgery. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1970; 29: 660–5.
45. Gnanasekhar JD, Al-Duwairi YS. Electrosurgery in dentistry. Quintessence Int 1998; 29: 649–54
46. Louca C, Davies B. Electrosurgery in restorative dentistry. I. Theory. Dent Update 1992; 19: 319–23
47. Kalkwarf KL, Krejci RF, Wentz FM, Edison AR. Epithelial and Connective Tissue Healing Following Electrosurgical Incisions in Human Gingiva. J Oral Maxillofac Surg. 1983; 41: 80–85.
48. Noble WH, McClatchey DD, Douglas GD. A histological comparison of effects of electrosurgical resection using different electrodes. J Prosthet Dent 1976; 35: 575–9.
49. Kalkwarf KL, Krejci RF, Shaw DH, Edison AR. Histologic Evaluation of Gingival Response to an Electrosurgical Blade. J Oral Maxillofac Surg 1987; 45: 671–4.
50. Kalkwarf KL, Krejci RF, Reinhardt RA, Edison AR. Subjacent Heat Production during Tissue Excision with Electrosurgery. J Oral Maxillofac Surg 1983; 41: 653–7.
51. Flocken JE. Electrosurgical Management of Soft Tissues and Restorative Dentistry. Dental Clinics of North America 1980; 24: 247–69.
52. Robertson PB, Luscher B, Spangberg LS, Levy BM. Pulpal and periodontal effects of electrosurgery involving cervical mettalic restorations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1978; 46: 702–10.

53. Wilhelmsen NR, Ramfjord SP, Blankenship JR. Effects of electrosurgery on the gingival attachment in rhesus monkeys. *J Periodontol* 1976; 47: 160.
54. Tipton WW, Gariick JG, Riggins RS. Healing of electrosurgical and scalpel wounds in rabbits. *J Bone Joint Surg* 1975; 57: 377–9.
55. Malone WF, Manning JL. Electrosurgery in Restorative Dentistry. *J Prosth Dent* 1968; 20: 417–25.
56. Armstrong SR, Podshadley AG, Lundeen HC, Scrivner EI. The Clinical Response of Gingival Tissues to Electrosurgical Displacement Procedures. *J. Tenn. Dent. Assoc* 1968; 48: 271–6.
57. Coelho DE, Cavallaro J, Rothchild EA. Gingival recession with electrosurgery for impression making. *J Prosthet Dent* 1975; 33: 422–6.
58. Fisher DW. Conservative management of the gingival tissue for crowns. *Dent Clin North Am* 1976; 29: 273–84.
59. Klug RG, Gingival Tissue Regeneration Following Electrical Retraction. *J. Prosth. Dent.* 1966; 16: 955–62.
60. Robertson PB. Pulpal and periodontal effects of electrosurgery involving cervical metallic restorations. *Oral Surg* 1978; 47: 702–10.
61. Schieda JD, De Marco TJ, Johnson LE. Alveolar Bone Response to the Electrosurgical Scalpel. *J Periodontol* 1972; 43: 225–42.
62. Oringer MJ. Reason and remedy for conflicting reports on comparative effects of steel scalpel and electrosurgical cutting on gingival tissues and alveolar bone. *JADA* 1976; 92: 850–1.
63. Sozio RB, Shklar G. A histologic and electronic evaluation of electrosurgical currents: Nonfiltered full-wave modulated vs. filtered current. *J Prosthet Dent.* 1975; 33: 300–12.

64. Kalkwarf KL, Krejci RF, Went FM. Healing of electrosurgical incisions in gingiva: Early histologic observations in adult men. *J Prosthet Dent*. 1981; 46: 662–72.
65. Kalkwarf KL, Krejci RF, Edison AR. A method to measure operating variables in electrosurgery. *J Prosthet Dent* 1979; 42: 566–70.
66. Orban B. Tissue healing following electrocoagulation of gingiva. *J Periodontal* 1944; 15: 17.
67. Sherman JA. *Oral Radiosurgery: An Illustrated Clinical Guide*. London, England: Martin Dunitz; 1997.
68. Sherman JA. Radiosurgery 2002. *Dentistry Today* 2002; 21(5) : 98–101.
69. Elliquence Innovative Medical Solutions: Technology overview. [cited 2006 Oct 21]. Available from: URL: <http://www.ellmaninnovations.com/overview.cfm>
70. Fernando HC, Hoyos AD, Little V, Belani CP, Luketich JD. Radiofrequency ablation: identification of the ideal patient. *Clin Lung Cancer* 2004; 6: 149–53.
71. Maness WL, Roeber FW, Clark RE, Cataldo E, Riis D, Haddad AW. Histologic evaluation of electrosurgery with varying frequency and waveform. *J Prosthet Dent* 1978; 40: 304–8.
72. Sherman J. Principles and theory of radiosurgery In *Oral Surgery*. 2th ed. Martin Dunitz Ltd. London p. 1–34
73. Sherman JA. Radiosurgery: The cutting edge. *Contemporary Esthetics And Restorative Practice*. 2002: 209–12.
74. Sherman J. Periodontics. Radiosurgery 2002. *Dentistry Today*. 2002; 98–101.

75. Sherman JA. Oral Electrosurgery: An Illustrated Clinical Guide. London, England: Martin Dunitz; 1992.
76. Ferris RT. Periodontal-flap management is improved with radiosurgery. Dental Economics 1993; 83(6) : 96–97.
77. Sherman JA. Radiosurgery: the safe, indispensable technology in dentistry. 1000 Gems Update. 2001; Spring: 19–21.
78. Sherman IE. Bipolar versus monopolar electrosurgery: Clinical applications. Dent Today 2001; 20: 74–81.
79. Deodhar AK, Rana RE. Surgical Physiology of Wound Healing: A Review. Journal of Postgraduate Medicine 1997; 43: 52–56.
80. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. The Basic Science of Wound Healing. Plastic and Reconstructive Surgery 2006; 117: 12S–34S.
81. Schilling J. Wound healing. Surg. Clin. North Am. 1976; 56: 859.
82. Thomas DR. Age-Related Changes in Wound Healing. Drugs&Aging. 2001; 18(8): 607–620. Mayo WJ. The relative values of surgery and radiotherapy. Minn Med 1925; 29: 660–5.
83. Katz MH, Kirsner RS, Eaglstein WH. Human wound fluid from acute wounds stimulates fibroblast and endothelial cell growth. J Am Acad Dermatol 1991; 25: 1054–58.
84. Clark RAF. Wound repair: overview and general considerations. In: The molecular and cellular biology of wound repair. 2nd ed. New York: Plenum Pres, 1996.
85. Heldin C, Westermark B. Role of platelet-derived growth factor in vivo. In: Clark RAF, editor. The molecular and cellular biology of wound repair. 2nd ed. New York: Plenum Pres, 1996: 249–79.

86. Deuel TF, Senior RM, Chang D. Platelet factor 4 is a chemotaxtic factor for neutrophils and monocytes. *Proc Natl Acad Sci* 1981; 74: 4584–7.
87. Schultz G, Rotatari DS, Clark W. EGF and TGF in wound healing and repair. *J Cell Biochem* 1991; 45: 346–352.
88. Sporn MB, Robert AB. Transforming growth factor beta: recent progress and new challenges. *J Cell Biol* 1992; 119: 1017–21.
89. Hanahan DJ. Platelet activating factor: a biologically active phosphoglyceride. *Annu Rev Biochem* 1986; 55: 483–509.
90. Ming WJ, Bersani L, Mantovani A. Tumour necrosis factor is chemotactic for monocytes and polymophonuclear leukocytes. *J Immunol* 1987; 138: 469–74.
91. Pierce GF, Mustoe TA, Lingelbach J. Platelet derived growth factor and transforming growth factor-beta enhance tissue repair activities by unique mechanism. *J Cellular Biology* 1989; 109: 429–40.
92. Hubner G, Branchle M, Smola H, Madlener M, Fassler R, Werner S. Differential regulation of pro-inflammatory cytokines during wound healing in normal and glucocorticoid treated mice. *Cytokine* 1996; 8: 548–556.
93. Eierman DF, Johnson CE, Haskill JS. Human monocyte inflammatory mediator gene expression is selectively regulated by adherence substrates. *J Immunol* 1989; 142: 1970–76.
94. Shimokado K, Raines EW, Madles DK. A significant part of macrophages derives growth factor consist of 2 form of PDGF. *Cell* 1985; 43: 277–286.
95. Madtes DK, Raines EW, Sakariassen KS. Induction of transforming growth factor alpha in activated human alveolar macrophages. *Cell* 1988; 53: 285–93.

96. Assoian RK, Fleurdelys BE, Stevenson HC. Expression and secretion of type beta TGF, by activated human macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 6020–24.
97. Baird A, Mormede P, Bohlen P. Immunoreactive fibroblast growth factor in cells of peritoneal exudate suggest its identity with macrophage growth factor. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 126: 358–64.
98. Martin P. Wound healing-aiming for perfect skin regeneration. *Science* 1997; 276: 75–81.
99. Broadley KN, Aquino AM, Woodward SC, Buckley-Sturrock A, Sato Y, Rifkin DB, Davidson JM. Monospecific antibodies implicate basic fibroblast growth factor in normal wound repair. *Lab Invest* 1989; 61: 571–75.
100. Williams JZ, Barbul A. Nutrition and wound healing. *Surg Clin North Am.* 2003 Jun; 83: 571–96.
101. Edwards R, Harding KG. Bacteria and wound healing. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2004; 17: 91–96.
102. Van de Kerkhof PCM, Van Bergen B, Spruijt K, Kuiper JP. Age-related changes in wound healing. *Clinical and Experimental Dermatology* 1994; 19: 369–74.
103. Norman D. The effects of stress on wound healing and leg ulceration. *British Journal of Nursing* 2003; 12: 1256–63.
104. Aremband D, Wade AB. A comparative wound healing study following gingivectomy by electrosurgery and knives. *J Periodont Res* 1973; 8: 42–50
105. Malone WF, Eisenmann D, Kusek J. Interceptive periodontics with electrosurgery. *J Prosthet Dent* 1969 Nov; 22: 555–64.

106. Carew JF, Ward RF, LaBruna A, Torzilli PA, Schley WS. Effects of scalpel, electrocautery, and CO₂ and KTP lasers on wound healing in rat tongues. *Laryngoscope* 1998 Mar; 108: 373–80.
107. Schneider AR, Zaki AE. Gingival Wound Healing Following Experimental Electrosurgery: An Electron Microscopic Investigation. *J Periodontol* 1974; 45: 685–94.
108. Nixon KC, Adkins KF, Keys DW. Histological Evaluation of Effects Produced in Alveolar Bone Following Gingival Incision with an Electrosurgical Scalpel. *J Periodontol* 1975 Jan; 46: 40–44.
109. Basu MK, Framet JW, Rhys Evans PH. Wound healing following partial glossectomy using the CO₂ laser, diathermy and scalpel: A histological study in rats. *The Journal of Laryngology and Otology* 1988; 102: 322–27.
110. Rathofer SA, Gardner FM, Vermilyea SG, Okla S, Wasginton DC. A comparison of healing and pain following excision of inflammatory papillary hyperplasia with electrosurgery and blade-loop knives in human patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 59: 130–35.
111. 111. Allan SN, Spitz L, Van Noort R, Black MM. A Comparative Study of Scalpel and Electrosurgical Incision on Subsequent Wound Healing. *Journal of Pediatric Surgery* 1982; 17: 52–54.
112. Glickman I, Imber LR. Comparison of Gingival Resection with Electrosurgery and Periodontal Knives--A Biometric and Histologic Study. *J Periodontol*. 1970 Mar; 41: 142–48.
113. Pope JW, Gargiulo AW, Staffileno H, Levy S. Effects of Electrosurgery on Wound Healing in Dogs. *Periodontics* 1968; 6: 30.
114. Sona LA, Fujita SL, Gaffin & Lily CM. Effects of heat and cold stress on mammalian gene expression. *J. Appl. Physiol.* 2002; 92: 1725–42.

115. Lee RC, River LP, Pan F. Surfactant-induced sealing of electroporabilized skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1992; 89: 4524–28.
116. Orgill DP, Porter SA, Taylor HO. Heat Injury to Cells in Perfused Systems. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1066: 106–118.
117. Mcneil PL, Steinhardt RS. Loss, restoration and maintenance of plasma membrane integrity. *J Cell Biol* 1997; 137: 1–4.
118. Welch WJ. Mammalian stress response. *Physiol Rev.* 1992; 72: 1063–1081.
119. Rylander MN, Feng Y, Bass J, Diller KR. Thermally Induced Injury and Heat-Shock Protein Expression in Cells and Tissues. *Ann NY Acad Sci.* 2005; 1066: 222–242.
120. Macario AJ. Heat-shock proteins and molecular chaperones: implications for pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Clin Lab Res.* 1995; 25: 59–70.
121. Leung PS, Gershwin ME. The immunobiology of heat shock proteins. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1991; 1: 23–30.
122. Kim HJ, Hwang NR, Lee KJ. Heat Shock responses for understanding diseases of protein denaturation. *Mol Cells.* 2007 30; 23: 123–31.
123. Lokensgard I, Bakken V, Schenck K. Heat shock response in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Fems Immunology and Medical Microbiology* 1994; 8: 321–28.
124. Lindquist S, Craig EA. The heat-shock proteins. *Annu Rev Genet* 1988; 22: 631–77.
125. Kochevar DT, Aucoin MA, Cooper J. Mammalian heat Shock proteins: an overview with a systems perspective. *Toxicol Lett* 1991; 56: 243–67.

126. Weich H. HSP90 chaperones protein folding in vitro. *Nature* 1992; 358: 169–70.
127. Gething MJ, Sambrook J. Protein folding in the cell. *Nature* 1992. 355: 33–45
128. De Maio A. The heat shock response. *New Horizons* 1995. May; 3(2): 198–207.
129. Welch WJ. Mammalian stress response. *Physiol Rev.* 72: 1063–81.
130. Multhoff G. Activation of natural killer cells by heat shock protein 70. *Int J Hyperthermia* 2002;18: 576–85.
131. Ménoret A, Chaillot D, Callahan M, Jacquin C. Hsp70, an immunological actor playing with the intracellular self under oxidative stress. *Int J Hyperthermia* 2002; 18: 490–505.
132. Young RA, Elliott TJ. Stress proteins, infection, and immune surveillance. *Cell* 1989; 59: 5–8.
133. Kaufmann SHE. Heat shock proteins and the immune response. *Immunol. Today* 1990; 11: 129–36.
134. Robert J. Evolution of heat shock protein and immunity. *Developmental and Comparative Immunology* 2003; 27: 449–64.
135. Wallin RPA, Lundqvist A, Moré SH, Bonin A, Kiessling R, Ljunggren HG. Heat-shock proteins as activators of the innate immune system. *Trends in Immunology* 2002; 23: 130–35.
136. Kovalchin JT, Wang R, Wagh MS, Azoulay J, Sanders M, Chandawarkar RY. In vivo delivery of heat shock protein 70 accelerates wound healing by up-regulating macrophage-mediated phagocytosis. *Wound Repair Regen* 2006; 14: 129–37.

137. Morimoto RI, Santoro MG. Stress-inducible responses and heat shock proteins: new pharmacologic targets for cytoprotection. *Nature Biotechnol* 1998; 16: 833–38.
138. Csermely P, Soti C, Kallar E. Molecular chaperones, evolution and medicine. *J Mol Struct* 2003; 666: 373–80.
139. Pockley AG. Heat shock proteins in health and disease: therapeutic targets or therapeutic agents? *Exo Rev Mol Med* 2001; 21: 1–21.
140. Hildenbrandt B, Wust P, Ahlers O. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 43: 33–56.
141. Feder ME, Hofmann GE. Heat-shock Proteins, Molecular Chaperones, and The Stress Response: Evolutionary and Ecological Physiology. *Annu Rev Physiol* 1999; 61: 243–82.
142. Ritossa F. Discovery of the heat shock response. *Cell Stress Chaperones* 1996; 1: 97–98.
143. Lindquist S. The heat-shock response. *Annu Rev Biochem* 1986; 55: 1151–91.
144. Gething MJ, Sambrook J. Protein folding in the cell. *Nature* 1992; 355: 33–45.
145. Morimoto RI, Tissieres A, Georgopoulos C. Heat Shock Proteins: Structure, Function and Regulation. Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Lab. Pres; 1994.
146. Hartl FU. Molecular chaperones in cellular protein folding. *Nature* 1996; 381: 571–80.
147. Gething MJ. Guidebook to Molecular Chaperones and Protein-Folding Catalysts. Oxford, United Kingdom: Oxford Univ. Pres; 1997.

148. Harboe M, Quayle AJ. Heat shock proteins: friend and foe? *Clin Exp Immunol* 1991; 86: 2–5.
149. Res PCM, Thole JER, Vries RRP. Heat shock proteins in immunopathology. *Curr Opin Immunol* 1991; 3: 924–29.
150. Ciocca DR. Heat Shock protein hsp70 in patients with axillary lymph node-negative breast cancer: prognostic implications. *J Nat Cancer Ins* 1993; 85: 570–4.
151. Vargus-Roig LM. Heat Shock proteins and cell proliferation in human breast cancer biopsy samples. *Cancer Detect Prev* 1997; 21: 441–51.
152. Cornford PA. Heat Shock protein expresiion independently predicts clinical outcome in prostate cancer. *Cancer Res* 2000; 60: 7099–105.
153. Garrido C. Heat Shock proteins: endogenous modulators of apoptotic cell death. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 286: 433–42.
154. Pedrycz A, Brzeski Z. L-arginine decreases heat shock protein 70 (marker of environmental stress) expression in kidney cells of rat fetuses during apoptosis--Late effect of Adriamycin action. *Ann Agric Environ Med* 2006; 13: 129–32.
155. Fukuo K, Inoue T, Morimoto S, Nakahaski T, Yasuda O, K,tano S, Sasada R, Ogiyara T. Nitric oxide mediates cytotoxicity and basic fibroblast growth factor release in cultured vascular smooth muscle cells. A possible mechanism of neovascularization in atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1995; 95: 669–76.
156. Morshauser RC. The peptide-binding domain of the chaperone protein HSC70 has an unusual secondary structure topology. *Biochemistry* 1995; 34: 6261–66.
157. Hightower LE. Interaction of vertebrate HSC70 and HSP70 with unfolded proteins and peptides in: the biology of heat shock proteins and molecular chaperones. New York: Cold Spring Harbor Lab. Pres; 1994.

158. Alberts B. *Molecular Biology of the Cell*. 3rd ed. New York: Garland Publishing; 1994.
159. Urano M. Kinetics of thermotolerance in normal and tumor tissues: a review. *Cancer Res* 1986; 46: 474–82.
160. Kregel KC. Heat Shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance. *J Appl Physiol* 2002; 92: 2177–86.
161. Hume SP, Marigold JCL. Transient heat-induced thermal resistance in the small intestine of Mouse *Radiat Res* 1980; 82: 526–35.
162. Luo J, Chen AF. Nitric oxide: a newly discovered function on wound healing. *Acta Pharmacologia Sinica* 2005; 26: 259–64.
163. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999; 341: 738–46.
164. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *J Faseb* 1992; 6: 3051–64.
165. Efron DT, Most D, Barbul A. Role of nitric oxide in wound healing. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 197–204.
166. Larfars G, Lanttoine F, Devyneck MA, Gyllenhammar H. Electrochemical detection of nitric oxide production in human polymorphonuclear neutrophil leukocytes. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 361–8.
167. Ugar-Çankal D, Ozmeric N. A multifaceted molecule, nitric oxide in oral and periodontal diseases. *Clinica Chimica Acta* 2006; 366: 90–100.
168. Andrew PJ, Harant H, Lindley IJ. Nitric oxide regulates IL–8 expression in melanoma cells at the transcriptional level. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 214: 949–56.

169. Cuzzocrea S, Chatterjee PK, Mazzon E, Dugo L, De Sarro A, Van de Loo FAJ, Caputi A, Thiernemann C. Role of induced nitric oxide in the initiation of the inflammatory response after postischemic injury. *Shock* 2002; 18: 169–76.
170. Güllü C, Ozmeriç N, Tokman B, Elgün S, Balos K. Effectiveness of scaling and root planing versus modified Widman flap on nitric oxide synthase and arginase activity in patients with chronic periodontitis. *J Periodontal Res* 2005; 40: 168–75.
171. Kendall HK, Haase HR, Li H, Xiao Y, Bartold PM. Nitric oxide synthase type-II is synthesized by human gingival tissue and cultured human gingival fibroblasts. *J Periodont Res* 2000; 35: 194–200.
172. Schaffer MR, Tantry U, Thornton FJ, Barbul A. Inhibition of nitric oxide synthesis in wounds: pharmacology and effect on accumulation of collagen in wounds in mice. *Eur J Surg* 1999; 165: 262–67.
173. Schaffer MR, Efron PA, Thornton FJ, Klingel K, Gros SS, Barbul A. Nitric oxide, an autocrine regulator of wound fibroblast synthetic function. *J Immunol* 1997; 158: 2375–81.
174. Isenberg JS, Ridnour LA, Espey MG, Wink DA, Roberts DD. Nitric oxide in wound healing. *Microsurgery* 2005; 25: 442–51.
175. Ghosh DK, Salerno JC. Nitric oxide synthases: domain structure and alignment in enzyme function and control. *Front Biosci* 2003; 8: 193–209.
176. Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls. *Cell* 1994; 78: 915–18.
177. Griffith OW, Stuehr DJ. Nitric oxide synthases: properties and catalytic mechanism. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 707–36.
178. Michel T, Winslow JW, Smith JA, Seidman JG, Neer EJ. Molecular cloning and characterization of cDNA encoding the GTP-binding protein

alpha i and identification of a related protein, alpha h. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 7663–7.

179. Frank S, Kampfer H, Wetzler C, Pfeilschifter J. Nitric oxide drives skin repair: novel functions of an established mediator. *Kidney Int* 2002; 61: 882–8.

180. Cho HJ, Xie QW, Calaycay J, Mumford RA, Swiderek KM, Lee TD. Calmodulin is a subunit of nitric oxide synthase from macrophages. *J Exp Med* 1992; 176: 599–604

181. Grisham MB, Pavlick KP, Laroux FS, Hoffman J, Bharwani S, Wolf RE. Nitric oxide and chronic gut inflammation: controversies in inflammatory bowel disease. *J Invest Med* 2002; 50: 272–83.

182. Cuzzocrea S, Mazon E, Dugo L, Genovese T, Paola R, Ruggeri Z, Vegeto E, Caputi AP, Van de Loo FAJ, Puzzolo D, Maggi A. Inducible Nitric Oxide Synthase Mediates Bone Loss in Ovariectomized Mice. *Endocrinology* 2003; 144: 1098–107.

183. Schaffer MR, Tantry U, Efron AP, Ahrendt GM, Thornton FJ, Barbul A. Diabetes-impaired healing and reduced wound nitric oxide synthesis: A possible pathophysiologic correlation. *Surgery* 1997; 121: 513–19.

184. Witte MB, Barbul A. Role of nitric oxide in wound repair. *Am J Surg* 2002; 183: 406–12.

185. Wu G, Flynn NE, Flynn SP. Dietary protein or arginine deficiency impairs constitutive and inducible nitric oxide. *Eur J Pharmacol* 1994; 265: 89–92.

186. Iuvone T, Carnuccio R, Di Rosa M. Modulation of granuloma formation by endogenous nitric oxide. *Eur J Pharmacol* 1994; 265: 89–92.

187. Iuvone T, Van ON, D'Acquisto F. Differential effect of L-NAME and S-methyl-isothiourea on leukocyte emigration in carrageenin-soaked sponge implants in rat. *Br J Pharmacol* 1997; 121: 1637–44.

188. Lee PC, Salyapongse AN, Bragdon GA. Impaired wound healing and angiogenesis in eNOS-deficient mice. *Am J Physiol* 1999; 277: 1600–1608.
189. Schaffer MR, Tantry U, Thornton FJ. Inhibition of nitric oxide synthesis in wounds: pharmacology and effect on accumulation of collagen in wounds in mice. *Eur J Surg* 1999; 165: 262–67.
190. Murell GA, Szabo C, Hannafin JA. Modulation of tendon healing by nitric oxide. *Inflamm Res* 1997; 46: 19–27.
191. Ketteler M, Border WA, Noble NA. Cytokines and L-arginine in renal injury and repair. *Am J Physiol* 1994; 267: 197–207.
192. Fujimoto D, Tarniye N. Incorporation of ^{18}O from air into hydroxyproline by chick embryo. *Biochem J* 1962; 84: 333–5.
193. Seifter E, Rettura G, Barbul A, Levenson SM. Arginine: an essential amino acid for injured rats. *Surgery* 1978; 84: 224–30.
194. Barbul A, Lazarou SA, Efron DT, Wassekrug HL, Efron G. Arginine enhances wound healing and lymphocyte immune responses in humans. *Surgery* 1990; 108: 331–6.
195. Kirk SJ, Hurson M, Regan MC, Holt DR, Wassekrug HL, Barbul A. Arginine stimulates wound healing and immune function in elderly human beings. *Surgery* 1993; 114: 155–9.
196. Arbss MA, Ferrando JM, Vidal J, Quiles MT, Huguet P, Castells J. Early effects of exogenous arginine after the implantation of prosthetic material into the rat abdominal wall. *Life Sci* 2000; 67: 2493–2512.
197. Özmeriç N, Elgün S, Uraz A. Salivary arginase in patients with adult periodontitis. *Clin Oral Invest* 2000; 4: 21–24.

198. Shi PH, Efron DT, Most D, Tantry US, Barbul A. Supplemental dietary arginine enhances wound healing in normal but not inducible nitric oxide synthase knockout mice. *Surgery* 2000; 128: 374–8.
199. Smith DJ, Dunphy MJ, Strag LN, Marletta MA. The influence of wound healing on urinary nitrate levels in rats. *Wounds* 1991; 3: 50–58.
200. Schaffer MR, Tantry U, Ahrendt Gm, Wassrburg HL, Barbul A. Acute protein-calorie malnutrition impairs: a possible role of decreased wound nitric oxide synthesis. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 37–43.
201. Bissel JP, Ohly D, Bros M, Godtel-Armbrust U, Forstermann U, Frank S. The neuronal nitric oxide synthase is upregulated in Mouse skin repair and in response to epidermal growth factor in human HaCaT keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 132–9.
202. Luo JD, Wang YY, Fu W, Wu J, Chen AF. Gene therapy of eNos and MnSOD restores delayed wound healing in type 1 diabetic mice. *Circulation* 2004; 110: 2484–93.
203. Rizk M, Witte MB, Barbul A. Nitric Oxide and Wound Healing. *World J Surg* 2004; 28: 301–6.
204. Lee PC, Salyapongse AN, Bragdon GA, Shears LL, Watkins SC, Edington HDJ. Impaired wound healing and angiogenesis in eNOS-deficient mice. *Am J Physiol* 1999; 277: 1600–608.
205. Yamasaki K, Edington HDJ, McClosky C, Tzeng E, Lizonova A, Kovesdi I. Reversal of impaired wound repair in iNOS-deficient mice by topical adenoviral-mediated iNOS gene transfer. *J Clin Invest* 1998; 101: 967–71.
206. Donnini S, Ziche M. Constitutive and inducible nitric oxide synthase: role in angiogenesis. *Antioxid Redox Signal* 2002; 4: 817–23.

207. Murohara T, Asahara T, Silver M, Bauters C, Masuda H, Kalka C. Nitric oxide synthase modulates angiogenesis in response to tissue ischemia. *J Clin Invest* 1998; 101: 2567–78.
208. Konturek SJ, Brzozowski T, Majka J, Pytko-Polonezky J, Stachura J. Inhibition of nitric oxide synthase delays healing of chronic gastric ulcers. *Eur J Pharmacol* 1993; 239: 215–17.
209. Papapetropoulos A, Garcia-Cardena G, Madri JA, Sessa WC. Nitric oxide production contributes to the angiogenic properties of vascular endothelial growth factor in human endothelial cells. *J Clin Invest* 1997; 100: 3131–39.
210. Zhang R, Wang L, Zhang L, Chen J, Zhu Z, Zhang Z. Nitric oxide enhances angiogenesis via the synthesis of vascular endothelial growth factor and cGMP after stroke in rat. *Circ Res* 2003; 92: 308–13.
211. Hood JD, Meininger CJ, Ziche M, Granger HJ. VEGF upregulates eNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. *Am J Physiol* 1998; 274: 1054–1058.
212. Gelinas DS, Bernatchez PN, Rollin S, Bazen NG, Sirois MG. Immediate and delayed VEGF-mediated NO synthesis in endothelial cells: role of P13K, PKC and PLC pathways. *Br J Pharmacol* 2002; 137: 1021–30.
213. Ziche M, Morbidelli L, Choudhuri R, Zhang HT, Donnini S, Granger HJ. Nitric oxide synthase lies downstream from vascular endothelial growth factor-induced but not basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis. *J Clin Invest* 1997; 99: 2625–34.
214. Tsurumi Y, Murohara T, Krasinski K, Chen D, Witzensbichler B, Kearney M. Reciprocal relation between VEGF and NO in the regulation of endothelial integrity. *Nat Med* 1997; 3: 879–86.
215. Morbidelli L, Chang CH, Douglas JG, Granger HJ, Ledda F, Ziche M. Nitric oxide mediates mitogenic effect of VEGF on coronary venular endothelium. *Am J Physiol* 1996; 270: 411–415.

216. Schwentker A, Vodovotz Y, Weller R, Billiar TR. Nitric oxide and wound repair: role of cytokines? *Nitric Oxide* 2002; 7: 1–10.
217. Stallmeyer B, Kampfer H, Kolb N, Pfeilschifter J, Frank S. The function of nitric oxide in wound repair: inhibition of inducible nitric oxide-synthase severely impairs wound reepithelialization. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 1090–98.
218. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000; 117: 1162–72.
219. Dhaunsi GS, Ozand PT. Nitric oxide promotes mitogen-induced DNA synthesis in human dermal fibroblasts through cGMP. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004; 21: 46–49.
220. Seo SJ, Choi HG, Chung HJ, Hong CK. Time course of expression of mRNA of inducible nitric oxide synthase and generation of nitric oxide by ultraviolet B in keratinocyte cell lines. *Br J Dermatol* 2002; 147: 655–62.
221. Witte MB, Thornton FJ, Efron DT, Barbul A. Enhancement of fibroblast collagen synthesis by nitric oxide. *Nitric Oxide* 2000; 4: 572–82.
222. Schwentker A, Billiar TR. Inducible nitric oxide synthase: from cloning to therapeutic applications. *World J Surg* 2002; 26: 772–78.
223. Shi HP, Efron DT, Most D, Tantry US, Barbul A. Supplemental dietary arginine enhances wound healing in normal but not inducible nitric oxide synthase knockout mice. *Surgery* 2000; 128: 374–78.
224. Thornton FJ, Schaffer MR, Witte MB, Moldawer LL, MacKay SL, Abouhamze A. Enhanced collagen accumulation following direct transfection of the inducible nitric oxide synthase gene in cutaneous wounds. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 246: 654–9.
225. Kiang JG, Bowman PD, Wu BW. Geldanamycin treatment inhibits hemorrhage-induced increases in KLF6 and iNOS expression in un-resuscitated Mouse organs: Role of inducible HSP-70. *J Appl Physiol* 2004; 97: 564–9.

226. Kiang JG. Inducible heat shock protein 70 kD and inducible nitric oxide synthase in hemorrhage/resuscitation-induced injury. *Cell Research* 2004; 14(6) : 450–9.
227. Fabian TK, Fejérdy P, Nguyen MT, Soti C, Csermely P. Potential immunological functions of salivary Hsp70 in mucosal and periodontal defense mechanisms. *Arch Immunol Ther Exp* 2007; 55: 91–8
228. Xu Q, Hu Y, Kleindienst R, Wick G. Nitric oxide induces heat-shock protein 70 expression in vascular smooth muscle cells via activation of heat shock factor 1. *J Clin Invest* 1997; 100: 1089–97.
229. Atre N, Thomas L, Mistry R, Pathak K, Chiplunkar S. Role of nitric oxide in heat Shock protein induced apoptosis of gammadelta T cells. *Int J Cancer* 2006; 119: 1368–76
230. Novoselova EG, Glushkova OV, Cherenkov DA, Parfenyuk SB, Novoselova TV, Lunin SM, Khrenov MO, Guzhova IV, Margulis BA, Fesenko EE. Production of heat shock proteins, cytokines and nitric oxide in toxic stress. *Biochemistry* 2006; 71: 376–83.
231. Banfi G, Malavazos A, Iorio E, Dolci A, Doneda L, Verna R, Corsi MM. Plasma oksidative stress biomarkers, nitric oxide and heat shock protein 70 in trained elite soccer players. *Eur J Appl Physiol* 2006; 96: 483–6

Ekler

TEŞEKKÜR

Periodontoloji anabilim dalında doktora eğitimi almama imkan tanıyan ve böylelikle hayatımın akışına pozitif anlamda yön veren, her konuda bilgeliğini, tecrübesini, şefkatini ve hoşgörüsünü benden esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Köksal Baloş'a,

Doktora eğitimim boyunca bana bilimsel, akademik ve sosyal manada destek vererek öğretici ve yol gösterici tavrıyla hatalarımdan arınmama vesile olan, zaman zaman istemeyerek üzdüğüm ancak gerçek anlamda çok sevdiğim ve derinden saygı duyduğum sevgili danışman hocam Sayın Prof. Dr. Nurdan Özmeriç Kurtuluş'a,

G.Ü Periodontoloji Anabilim Dalı'ndaki eğitimim boyunca emeği geçen tüm öğretim üyelerine ve başta Dr. Burcu Çakılcı olmak üzere tez çalışmalarımnda bana yardımcı olan tüm çalışma arkadaşlarıma,

G.Ü Patoloji Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan ve tez çalışmalarımnda vaktini, bilgisini ve yardımını eksik etmeyen değerli arkadaşım Dr. Emre Barış'a,

Doktora eğitimim süresince her türlü desteğini tüm samimiyeti ile ortaya koyan, özel iş hayatımda kader birliği ettiğim sevgili iş ortağım Dr. Mahmud Faytrouny ve sahibi olduğum Medikodent Ağız Ve Diş Sağlığı Kliniği'nin çalışkan, disiplinli, dürüst ve samimi ekibine,

Her zaman varlığı ile güç veren ve hayatıma anlam kazandıran biricik eşim Özge Hasar'a,

Bana öz çocukları gibi değer veren, destekleyen ve güvenen Zeynep ve Baykan Kurtuluş'a,

Sevgi, inanç ve desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen, sahip olduğum her şeyi kendilerine borçlu olduğum; fedakar anneme, babama ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

Adı: Zafer Burak

Soyadı: Hasar

Doğum Yeri ve Tarihi: Ceyhan,1975

Eğitimi:

Doktora, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A D
(Ankara, 2002 – 2008)

Lisans eğitimi, Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
(Ankara, 1994 – 2000)

Ortaokul ve lise öğrenimi, İçel Anadolu Lisesi
(Mersin, 1986 – 1993)

İlköğretim, Çankaya İlkokulu
(Mersin, 1980 – 1985)

Yabancı Dili:

İyi derecede İngilizce

Orta derecede Almanca