

PERİODONTOLOJİ

Alanında Uluslararası Çalışmalar

EDİTÖR

DOÇ. DR. FATİH SARI

Horizon 2025

Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • Eda Altunel

Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Serüven Yayınevi

Birinci Basım / First Edition • © Haziran 2025

ISBN • 978-625-5897-50-3

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Serüven Yayınevi'ne aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz. The right to publish this book belongs to Serüven Publishing. Citation can not be shown without the source, reproduced in any way without permission.

Serüven Yayınevi / Serüven Publishing

Türkiye Adres / Turkey Address: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak

Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA

Telefon / Phone: 05437675765

web: www.seruyenyayinevi.com

e-mail: seruyenyayinevi@gmail.com

Baskı & Cilt / Printing & Volume

Sertifika / Certificate No: 42488

PERİODONTOLOJİ

ALANINDA ULUSLARARASI ÇALIŞMALAR

EDİTÖR

DOÇ. DR. FATİH SARI

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

PERİODONTOLOJİ VE İMPLANTOLOJİDE FOTOBİYOMODÜLASYON

Muhammed Furkan ÖZCAN —1

Bölüm 2

MİNİMAL İNVAZİV YAKLAŞIMLAR: TÜNEL TEKNİKLERİNİN KLİNİK YÜKSELİŞİ

Fatma ALTIPARMAK, Fatma UÇAN YARKAÇ —27

Bölüm 3

AĞIZ MUKOZASINDA GÖRÜLEN PREKANSERÖZ LEZYONLAR

Muhammed Furkan ÖZCAN —41

Bölüm 1

PERİODONTOLOJİ VE İMPLANTOLOJİDE FOTOBİYOMODÜLASYON

Muhammed Furkan ÖZCAN¹

¹ Periodontoloji A.D., Uzm. Dt. E-mail: 3101dtfurkan@gmail.com, ORCID - 0000-0002-7048-0543

Fotobiyomodülasyon (PBM)

Fotobiyomodülasyon (PBM) veya fotobiyostimulasyon (PBS), ışığın biyolojik dokularda iyileşmeyi hızlandırma veya hücresel aktiviteleri düzenleme sürecini tanımlamaktadır. Bu süreç, ışığın hücreler ve dokular üzerindeki biyolojik etkileriyle doğrudan ilişkilidir ve genellikle lazer veya LED ışık gibi düşük yoğunluklu ışık kaynaklarıyla gerçekleştirilmektedir. Fotomodülasyonun hücre bazında çeşitli etkileri bulunmaktadır;

1- Işığın Dokuya Penetrasyonu ve Hücre İçindeki Etkisi : Fotobiyostimulasyon genellikle 600-1000 nm arasında dalga boylarına sahip ışıklar kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Bu ışık, dokulara nüfuz etmekte ve hücrelerin yüzeyindeki belirli moleküllerle etkileşime girmektedir. Özellikle, ışık fotonları, hücrelerin mitokondrilerindeki enerji üretiminde kritik rol oynayan sitokrom c oksidaz (CCO) gibi moleküllerle etkileşerek, enerji üretimini artırmaktadır.

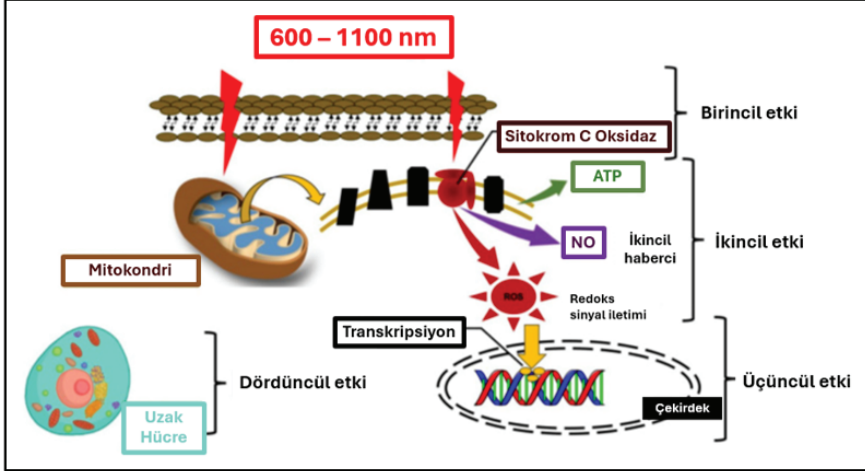
2- Mitokondriyal Aktivasyon ve ATP Üretimi : Işığın en belirgin etkilerinden biri, mitokondrilerdeki enerji üretiminin artırılmasıdır. Sitokrom c oksidaz, ışık fotonlarını emerek mitokondrilerin oksijen kullanımını ve ATP üretimini hızlandırmaktadır. Bu süreç, hücrelerin enerji seviyelerini yükselterek, hücresel aktivitelerin daha hızlı gerçekleşmesini sağlar ve dokuların iyileşme kapasitesini artırmaktadır.

3- Reaktif Oksijen Türleri (ROS) Üretimi : Fotobiyostimulasyon, aynı zamanda reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini teşvik etmektedir. Düşük seviyelerde ROS, hücrelerin sinyal iletim yollarını aktive ederek iyileşme süreçlerini destekleyebilir. Ancak aşırı ROS üretimi, hücresel hasara neden olabileceği için bu etkinin kontrollü ve sınırlı olması önemlidir. ROS, iyileşme ve rejenerasyon süreçlerini başlatan hücresel sinyalleri tetikleyebilir; bu sinyaller hücresel proliferasyon (bölünme), hücresel diferansiyasyon (özel hücre tiplerine dönüşüm) ve hedef hücrelere zarar verme gibi süreçleri içermektedir.

4- Kollajen Sentezi ve Doku Yenilenmesi : Fotobiyostimulasyon, fibroblastlar gibi bağ dokusu hücrelerinin aktivitelerini artırarak kollajen üretimini teşvik etmektedir. Kollajen, doku iyileşmesi ve yara onarımında kritik bir yapı taşıdır. Bu şekilde, fotobiyostimulasyon, yara iyileşmesi, doku rejenerasyonu ve hasar görmüş bölgelerin onarılmasında önemli bir rol oynamaktadır.

5- Vaskülerizasyonun Artırılması : Fotobiyostimulasyon, kan damarlarının genişlemesini ve yeni damar oluşumunu (neovaskülarizasyon) teşvik edebilir. Bu etki, iyileşme sürecinde dokulara daha fazla oksijen ve besin maddesinin ulaşmasını sağlamaktadır. Ayrıca, artan kan akışı, hücrelerin ve dokuların daha hızlı iyileşmesine yardımcı olmaktadır.

6- Hücresel Yanıtların Modülasyonu : Fotobiyostimulasyon, hücredeki gen ekspresyonunu değiştirebilmektedir. Örneğin, bazı genler, hücre büyümesini veya onarımını destekleyen proteinlerin üretimini artırabilir. Ayrıca, hücredeki stres yanıtları da modüle edilebilir, bu durum hücrelerin çevresel streslere karşı daha dayanıklı hale gelmesini sağlamaktadır.



Şekil 1. Fotobiyomodülasyonun etki mekanizması. Türkçe diline çevrilmiştir. (Hanna R, Dalvi S, Benedicenti S, Amaroli A, Sălăgean T, Pop ID, Todea D, Bordea IR. Photobiomodulation Therapy in Oral Mucositis and Potentially Malignant Oral Lesions: A Therapy Towards the Future. *Cancers (Basel)*. 2020 Jul 18;12(7):1949)

Son zamanlarda düşük seviyeli ışık terapisi (LLLT) veya fotobiyomodülasyon (PBM) dikkat çekmekte, tıp ve diş hekimliği alanlarındaki uygulama çeşitliliği artmaktadır. PBM, dokularda pozitif iyileşme yanıtlarının yanı sıra inhibe edici biyolojik etkilere de neden olabilmektedir. Bu etkiler, termal olmayan fotokimyasal ve biyolojik etkileşimlerin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu doğrultuda, ışık yayan diyotlar (LED'ler), çeşitli ışık kaynakları ve lazerler kullanılmaktadır. Klinik etkinlikleri değerlendirildiğinde ağrı ve inflamasyonun azaltılması veya giderilmesi ile dokuda iyileşmenin desteklenmesi gibi birçok avantaj sunmaktadır. Ancak etki mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır. (Mester vd., 1985; Huang, 2011; Chung vd., 2012)

Diş hekimliği uygulamalarında lazer bir dönüm noktasıdır. Çeşitli cihazlar ve dalga boyları ile; sert dokuda ablatif veya koagülatif cerrahi uygulamalar, yüksek güçte anti-enflamatuvar etkiler ve düşük enerji

seviyelerinde uygun doku etkileşimlerine kadar çeşitli işlemler gerçekleştirilebilmektedir. Hastalarda ağrı vs. şikayetlerin azaltılması ve doku iyileşmesinin teşvik edilmesi için daha az invaziv yöntemler ve araçlara talep olmakta; lazer veya PBM bu amaç için yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilir. PBM, düşük seviyeli lazer ışınlaması ile elde edilmekte olup, hücreler ve canlı dokularla biyomodülatör etkileşimi sayesinde umut vadeden bir teknik olarak değerlendirilmektedir. İlk olarak tıpta (fizyoterapide) kullanılmış ve son zamanlarda da rutin diş hekimliği uygulamalarında yerini almıştır.

PBM veya lazer uygulamaları dokularda herhangi bir ısıya neden olmamakta, enerji yoğunlukları ile fotokimyasal ve biyolojik etkileşimler gerçekleşmektedir. (Hamblin, 2017) Lazer tedavisinde esas olarak görünür kırmızı ve kızılötesi lazerler (600 - 1000 nm) kullanılmakta, doğru parametrelerde kullanılmak şartıyla Nd: YAG, CO₂ ve Erbium: YAG lazerler ile de bu tür etkiler sağlanabilmektedir. (Tuner ve Hode, 1998) Lazer fiziğinin, dokunun optik özelliklerinin ve optimal terapötik etkinliğin kapsamlı bir şekilde bilinmesi ve anlaşılması; klinik uygulamalarda istenilen tedavi hedefleriyle sonuçlanacak şekilde doku ile lazer etkileşiminin hücresel etkilerini doğru bir şekilde analiz etmek ve çelişkili sonuçlardan kaçınmak için gereklidir. (Zein, Selting ve Hamblin, 2018) Lazer teknolojileri periodontal ve peri-implant dokuların cerrahi ve cerrahi olmayan uygulamalarında tek başına veya yardımcı tedavi aracı olarak kullanılmaktadır. Farklı çeşitte düşük ve yüksek enerji seviyeli lazerler; pıhtılaşmanın sağlanması, antibakteriyel etkinlik, kök yüzey detoksifikasyonu ve smear tabakanın giderilmesi için periodontal tedavilerde kullanılmakta ve ayrıca kemiğin yeniden şekillendirilmesi veya diş taşının uzaklaştırılmasında da etkinlik göstermektedirler. (Chambrone, Ramos ve Reynolds, 2018; Mills vd., 2018) Lazerler ile diş hekimliği alanında çok sayıda çalışma yapılmıştır. Halen de implant üretim aşamasından (örn. lazer sinterleme) cerrahi olarak yerleştirilmesine ve peri-implant enfeksiyonların tedavisine kadar birçok uygulamada kullanılmaktadır. (Subramani ve Wismeijer, 2012)

Bu potansiyel uygulamalar iyi bilinmesine ve lazerlerin ya da diğer ışık kaynaklarının periodontoloji ve implantoloji uygulamalarını ele alan çok sayıda yayın olmasına rağmen halen sonuçlarda tartışmalar olmakta ve çoğu uygulama için net bir klinik kılavuz bulunmamaktadır.

PBM' nin Geleneksel Cerrahi Olmayan Periodontal Tedaviye Ek Olarak Uygulanmasının Periodontal Sağlık Üzerine Etkisi

Periodontitis tedavisinde altın standart mekanik debridman olarak kabul edilmektedir. Çalışmalarda cerrahi olmayan periodontal tedaviler-

de yüksek güçlü lazerler mekanik debridmana yardımcı olarak antiseptik ve bakterisidal etkileri için kullanılmıştır. Erbiyum lazerler gibi bazı lazer dalga boyları da periodontal patolojik cepleri debride edebilmekte ve diş taşı ile mikrobiyal biyofilmi uzaklaştırabilmektedir.

Kronik (CP) ve agresif periodontitisli (AgP) hastaların SRP ve diyet lazer ile cerrahi olmayan periodontal tedavilerinde ve CP' nin yalnızca Er: YAG lazer ile cerrahi tedavisinde, sondalama derinliğinde (PD) ve klinik ataşman seviyelerinde (CALs) istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağlanabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu kazanımlar nispeten düşüktür (<1 mm) ve tek başına SRP ile karşılaştırıldığında daha az bir klinik anlamlılıkla sonuçlanmaktadır. (Chambrone, Ramos ve Reynolds, 2018) 2017 yılında Ren ve ark. CP hastalarının cerrahi olmayan periodontal tedavisinde düşük enerji seviyeli lazerlerin PBM etkinliği üzerine sistematik bir inceleme ve meta-analiz gerçekleştirmiş; SRP ve LLLT, kısa vadede SRP ile karşılaştırıldığında sondalama cep derinliğinde (PPD) ve dişeti oluğu sıvısındaki (GCF) interlökin (IL)-1 β seviyelerinde anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir. Ancak, klinik ya da biyokimyasal parametreler üzerinde anlamlı bir ara veya uzun dönem etkisi tespit edilememiştir. (Ren vd., 2017)

Bazı çalışmalarda ise klinik periodontal sonuçların iyileştirilmesinde ek düşük seviyeli ışık tedavisi grubu ile tek başına SRP arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. (Assaf vd., 2007; Ribeiro vd., 2008; Calderin vd., 2013) Nguyen ve ark. daha önce tedavi edilmiş kronik periodontitis (CP) hastalarında ≥ 5 mm sondalama derinliğine sahip inflamasyonlu bölgelerde, destekleyici periodontal tedavi aşamasında ek olarak uygulanan düşük seviyeli lazer tedavisini değerlendirmiş; ancak bu yöntemin, yalnızca kök yüzeyi düzleştirme (SRP) ile karşılaştırıldığında ek bir fayda sağlamadığını bildirmişlerdir. (Nguyen vd., 2015)

Calderin ve ark. tarafından yapılan çalışmada klinik parametrelerde önemli bir değişiklik gözlenmemesine rağmen birden fazla fototerapi seansı IL-1 β ve tümör nekrozan faktörü (TNF)- α gibi proinflamatuvar belirteçlerin GCF seviyelerinde ve reseptör nükleer faktör kappa-B ligand/osteoprotegerin (RANKL/OPG) oranında daha büyük ve daha hızlı bir azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. (Calderin, Garcia-Nunez ve Gomez, 2013) Ayrıca Matarese ve ark. tarafından 2017 yılında yapılan split - mouth bir çalışmada 1 yıllık takip seansında PDD ve CAL değerlerinde anlamlı bir azalma olduğu ifade edilmiştir. Bununla birlikte mikrobiyal (turuncu kompleks) ve enflamatuvar mediatör değişiklikleri ile ilgili olarak kısa vadeli takiplerde (15, 30 ve 60 gün) anlamlı bir azalma olmasına rağmen 1 yıl sonra sadece SRP ile karşılaştırıldığında değişiklikler anlamlı bulunmamıştır. (Kumaresan, Balasundaram, Naik ve Appukuttan,

2016) Periodontal patojenik bakteri seviyelerindeki kısa süreli azalma farklı bir çalışmada da bildirilmiştir. (Petrovic vd., 2018)

Genel olarak cerrahi olmayan periodontal tedavide ek PBM' nin olumlu etkisi belirgindir ancak çalışmalar; çalışma protokolü, kullanılan cihaz türü ve parametre değerleri açısından büyük farklılıklar gösterdiğinden belirli bir klinik tedavi protokolüne ulaşamamıştır. Bu alanda nispeten çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen, kanıta dayalı sonuçlara ulaşmak için mevcut veriler hâlâ yetersizdir. Uygun düşük seviyeli lazer veya ışık tedavisi protokollerinin belirlenebilmesi için benzer tasarımlara sahip, uzun vadeli randomize klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sistemik Hastalığı ve Düzenli İlaç Kullanımı Olan Kişilerde Geleneksel Cerrahi Olmayan Periodontal Tedaviye Ek PBM Uygulamasının Periodontal Dokulara Etkisi

Fotobiyomodulasyon, potansiyel biyostimülatör etkisi ile cerrahi olmayan SRP uygulamalarından sonra periodontal doku iyileşmesini arttırmaya yardımcı olabileceği ve sonuçları etkileyebileceği için önerilmektedir. Periodontal hastalığın seyrini değiştirebildiği bilinen sistemik hastalıkları olan bazı periodontitis hastalarında da düşük seviyeli lazerler geleneksel mekanik periodontal tedaviye ek olarak uygulanmaktadır.

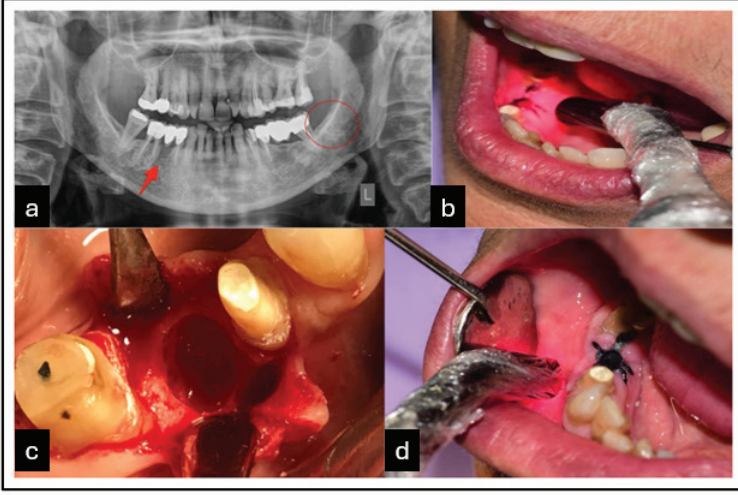
Yapılan birçok çalışmada sigara içen bireylerin periodontal tedavilerinde ayrıca lazer kullanımının tedavi sonucuna ek fayda sağladığı bildirilmektedir. Ancak bu sonuçta olmayan çalışmalarda bulunmaktadır. Pamuk ve ark. sigara içen ve içmeyen test ve kontrol gruplarında klinik parametreler arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Genel olarak, sigara kullananlarda periodontitis tedavisine yardımcı bir tedavi olarak LLLT'yi önermişlerdir. (Pamuk vd., 2017) Diyabetik hastalarda LLLT'nin periodontitisin cerrahi olmayan tedavisinde ve gingival inflamasyonun azaltılmasında ek bir faydası olduğu bildirilmiştir. (Obradovic vd., 2011; Demirturk-Gocgun vd., 2017) Bununla birlikte, Demirtürk - Göçgün ve ark. sadece dişeti kanaması üzerinde kısa vadeli ek bir fayda sağladığını ancak diğer klinik parametreleri (PD, CAL) önemli ölçüde değiştirmediğini bildirmişlerdir. (Demirtürk - Göçgün vd., 2017) Obradovic ve ark. nın 2012 yılında tip I ve tip II diyabetli hastalar üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, tedavi sonrasında tüm gruplarda klinik parametrelerde ve gingival inflamasyonda azalma gözlenmiş; ancak diabetes mellitus (DM) hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. (Obradovic vd., 2012) Farklı bir çalışmada tip I ve tip II diyabetik hastalarda histolojik bir çalışma yürütülmüş ve ek LLLT sonrasında periodontal dokularda belirgin bir iyileşme ve enflamatuvar hücre yokluğu tespit edilmiştir. (Obradovic vd., 2013) Tip II diyabetli hastalarda ek olarak uygulanan düşük düzey lazer tedavisinin (LLLT), normal kilolu bireylerde plak indeksi (PI), gingival indeks (GI), klinik ataşman

seviyesi (FAL) ile HbA1c ve hsCRP düzeylerinde azalma ile ilişkili olduğu; ancak bu etkinin düşük kilolu veya obez hasta gruplarında gözlenmediği bildirilmiştir. (Bunjaku vd., 2017)

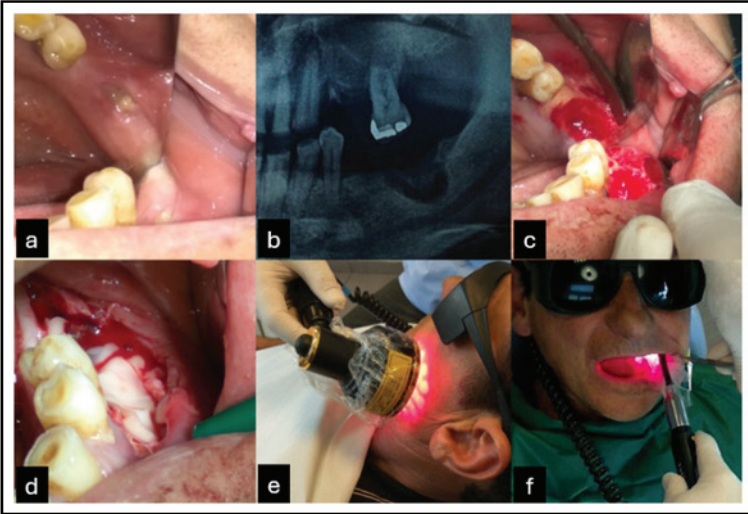
Periodontal dokuları ve tedavi sonuçlarını etkileyen sistemik hastalıkları olan hastaların tedavisinde bu teknolojinin uygulanmasından fayda sağlamak ve kanıta dayalı protokollere ulaşmak için daha iyi tasarlanmış çalışmaların yapılması önerilmektedir.

PBM' nin Sert Doku Rejenerasyonuna Etkisi

Abolfazli ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, PBM' nin uygulandığı vakalarda kemik içi defekt derinliğinin azaldığı bildirilmiştir. (Abolfazli, Sadighi ve Rikhtegaran, 2012) Dogan ve ark., II. derece furkasyon defektlerinin tedavisinde yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) ile YDR ve düşük seviyeli lazer tedavisini karşılaştırmış, ek LLLT ile defektlerin horizontal sondalama derinliğinde ve GCF' nin alkalın fosfataz seviyelerinde YDR' ye kıyasla daha fazla iyileşme olduğunu bildirmişlerdir. (Doğan vd. 2016) Kemik içi defektlerin tedavisinde mine matris türevleriyle birlikte 4 J/cm² diyot lazer ek uygulamasının EMD' nin etkisini artırabileceği gösterilmiştir. (Ozcelik, Cenk Haytac ve Seydaoglu, 2008) Bhardwaj ve ark. tarafından yapılan vaka raporunda periodontal kemik içi defektin tedavisinde ek düşük seviye lazer kullanımından sonra 4 mm CAL kazanımı, %37 kemik dolumu ve minimal düzeyde çekilme ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. (Bhardwaj, George, Remigus ve Khanna ,2016) Histolojik hayvan çalışmasında LED ışınlamanın inflamasyon, mukoperiosteal flep iyileşmesi ve periodontal re-ataçman üzerinde olumlu etkileri olduğu ortaya konulmuştur. (Tao vd., 2016) Farklı bir çalışmada LED ışık uygulamasının açık flep debridmanında önemli ölçüde osteogenezi teşvik ettiği gözlemlenmiş, açık flep debridmanı ile eş zamanlı ksenogreft veya bariyer membran kullanımında osteogenezi sınırlı etkilediği bildirilmiştir.



Şekil 2. Panoramik radyografide sol alt 3. molar diş bölgesinde iyileşme izlenirken kırmızı ok ile gösterilen bölgede iyileşme olmadığı görülmektedir (a), operasyon anında iyileşmeyen bölgenin görüntüsü (c), 660 nm ve 810 nm uçlar ile ağız içerisinde PBM uygulaması (b, d). (Valamvanos K, Valamvanos T-F, Toumazou S ve Gartzouni E. (2022) *The combined use of photobiomodulation therapy and platelet-rich fibrin for the management of two MRONJ stage II cases: An alternative approach*)



Şekil 3. Hastadan ilk alınan ağız içi görüntü (a), pre-op radyografi (b), debridman öncesi cerrahi saha (c), PRF membranının kaviteye yerleştirilmesi (d), 69 led küme 660/850 nm ile ekstraoral PBM tedavi (e), 660 nm ve 810 nm uçlarla intraoral PBM tedavi (f). (Valamvanos K, Valamvanos T-F, Toumazou S ve Gartzouni E. (2022) *The combined use of photobiomodulation therapy and platelet-rich fibrin for the management of two MRONJ stage II cases: An alternative approach*)

Kemik içi defektlerin rejeneratif tedavilerinde PBM'nin uygulanmasıyla iyileşme ve periodontal parametreler açısından daha iyi sonuçlar alınabileceği yapılan klinik çalışmalardan anlaşılmaktadır. Benzer uygulama protokollerine sahip uzun vadeli randomize kontrollü çalışmaların yapılması lazerin kemik rejenerasyonu üzerindeki etkinliğinin daha iyi anlaşılmasına ve gelecekte kanıta dayalı kılavuzların oluşturulmasına yardımcı olacaktır.

PBM' nin Periodontal Yumuşak Dokularda Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi

Günlük 10 J/cm² LED ışınlamadan sonra daha iyi yara kapanması, re-epitelizasyon ile kollajen oluşumu gözlenmiş ayrıca sekestrum oluşum miktarı, enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve TNF- α önemli ölçüde azalmıştır. (Wang vd., 2015) Palatinal yara iyileşmesi üzerine üç farklı lazer dalga boyunun değerlendirildiği bir rad çalışmasında yara alanı klinik olarak ölçülmüş ve histolojik olarak değerlendirilmiş; yalnızca kırmızı lazerin daha iyi yara iyileşmesi sağladığı gözlemlenmiştir. (Fekrazad, Mirmoezzi, Kalhori ve Arany, 2015) Lazer tedavisi kullanılarak ve kullanılmadan radların palatinal yara iyileşmesi üzerine yapılan başka bir histolojik çalışmada, ışınlanmış alanlarda enflamatuvar hücre sayısındaki azalmayla birlikte kollajen sentezinde, vaskülarizasyonda ve fibroblast hücre mitotik aktivitesinde artış olduğu bildirilmiştir. Ayrıca 21. günde lazerle tedavi edilen grupta toplam oksidatif durumda önemli bir azalma olduğu ifade edilmiştir. (Fırat vd., 2013) Greft kullanılarak dişeti çekilmesinin tedavisinde yardımcı bir prosedür olarak lazer tedavisinin etkisinin değerlendirildiği meta-analiz ve sistematik bir inceleme değerlendirilmiş, bazı çalışmalarda kök yüzeyinin iyileştirilmesi için lazerler kullanılmıştır. Yapılan çalışma, lazerle tedavi edilen gruplar için keratinize doku genişliği ve PD ve CAL açısından ek bir klinik avantaj göstermiştir. Ancak, lazerin dişeti çekilmesi tedavilerinde kök kapama miktarı ve estetik sonuçlar açısından ek bir faydası olmamıştır. Bu meta-analizde değerlendirilen 7 çalışmada, çalışma tasarımı ve lazer tedavi protokollerinin büyük farklılıkları bulunmaktadır. Sonuç olarak, etkinin daha iyi değerlendirilmesi için uzun vadeli çalışmalar önerilmiştir. (Yan, Zhang, Zhang Q, Zhang X ve Ji, 2018) PBM ve periodontal yumuşak doku yara iyileşmesine ilişkin klinik ve hayvan çalışmaları değerlendirildiğinde, ek olarak uygulanan düşük düzey lazer tedavisinin (LLLT) donör bölgesindeki yara iyileşmesini destekleyebileceği sonucuna varılmaktadır.

Alıcı ve verici bölgenin iyileşmesi, kök kapama sonuçları ve yumuşak doku cerrahilerinden sonra gelişen postoperatif komplikasyon ile ağrı yönetimini belirlemek için gelecekte yapılacak lazer ile gerçekleştirilen randomize klinik çalışmaların sonuçları, periodontal plastik cerrahilerde PBM'nin potansiyelini tam olarak değerlendirmek için faydalı olacaktır.

PBM' nin Periodontal İnflamasyona Etkisi

Gingival inflamasyon cerrahi ve cerrahi olmayan periodontal tedavilerden sonra belirgin bir şekilde azalmaktadır. Ayrıca bunlara ek düşük seviyede ışık uygulamasının da faydalı olabileceği önerilmektedir. Radlar üzerinde yürütülen iki çalışmada, düşük seviyeli lazer tedavisinden sonra gingival inflamasyonun azaltılmasında olumlu etkiler bildirilmiştir. (Safavi vd., 2008; Uslu vd., 2018) Safavi ve ark. nın çalışmasında düşük seviyeli He-Ne lazer ışınlamasının inflamasyonu azalttığı, yara iyileşmesini hızlandırdığı ve enflamatuvar sitokin genlerinin ifadesinde değişikliklere neden olduğu gözlemlenmiştir. IL-1 β ve interferon (IFN)- γ ekspresyonunun lazerle tedavi edilen grupta önemli ölçüde inhibe edildiği, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β gen ekspresyonunun ise önemli bir farkla arttığı gözlemlenmiştir. Ancak, raporlarında TNF- α ve bazik fibroblast büyüme faktörünün (bFGF) gen ekspresyonunda önemli bir fark gözlenmemiştir. Diğer çalışmada ise western blot ile değerlendirilen miyeloperoksidaz seviyeleri lazer grubunda önemli ölçüde düşük çıkmıştır. (Uslu vd., 2018)

İsmaili ve ark. tarafından LLLT'den sonra GCF MMP-9 seviyelerinde artış bildirilmiştir. Aynı çalışmada GCF' deki IL-1 seviyeleri azalmış ve yüksek MMP-9 seviyelerinin periodontal hastalığın onarım sürecinde faydalı olup olmadığını anlamak için daha fazla çalışmanın gerekli olduğu sonucuna varılmıştır. (İsmaili ve Bokanjic, 2014) Gingival dokulardaki enflamatuvar değişiklikleri alınan biyopsi örnekleri ile histolojik açıdan değerlendiren çalışmalar da mevcuttur. Pesevska ve ark. SRP'ye ek düşük seviyeli lazer kullanımının TNF- α ' yı baskılayabildiğini gözlemlemişler ve farklı bir çalışmada 10 seanslık lazer tedavisi uygulanan grupta 5 seansa göre COX-2 ekspresyon seviyelerinin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. (Pesevska vd., 2012; Pesevska vd., 2017) Igic ve ark.' ın histolojik çalışmasında, gingivitis varlığında mekanik tedaviye ek düşük seviyeli lazer uygulamasının olumlu etkileri gözlenmiştir. Lazer tedavisinden sonra gingival skuamöz epitel hücre çekirdeklerinin boyutunda sağlıklı hücrelerle aynı boyuta bir değişiklik olduğu bildirilmiştir. Bu durum, yalnızca mekanik periodontal tedavi gören grupta da meydana gelmiş ancak normal boyutuna ulaşmamıştır. (Igic vd., 2012) Pejic ve Zivkovic tarafından yapılan histolojik değerlendirmede, lazer tedavisinin yalnızca sınırlı sayıda inflamatuvar hücrenin bulunduğu durumlarda tam iyileşme, gingival rejenerasyon ve inflamasyonun azaltılmasında etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, bu grupta belirgin kollajen doku homojenizasyonu da gözlemlenmiştir. (Pejic ve Zivkovic, 2007)

Çoğu çalışmada PBM'nin inflamasyon üzerindeki olumlu etkileri rapor edilmiştir. Ancak, klinik inflamasyon indeksleri üzerindeki etki-

lerinin değerlendirilmesi ve inflamasyon belirteçlerinin ölçülmesi dikkate alındığında, ışınlama parametrelerindeki çeşitlilik nedeniyle belirli bir tedavi protokolünün önerilmesi hala güçtür. Periodontal dokularda inflamasyon sonuçlarını etkileyebilecek karıştırıcı faktörler göz önünde bulundurulduğunda, bu alanda daha fazla araştırma yapılması için iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

PBM' nin Periodontal Cerrahi Sonrası Ağrı Üzerindeki Etkisi

PBM uygulamalarının etkilerinden biri de analjezidir. (Bjordan vd., 2006) Periodontal cerrahiler genellikle ameliyattan sonraki ilk birkaç saat içinde postoperatif ağrıya neden olabilmekte; bu nedenle düşük seviyeli ışık terapisi, özellikle literatürde bildirilen ağrı, inflamasyon ve bağıışıklığı etkileme durumu ile cerrahi sonrasında ağrıyı kontrol etmek için uygun bir tedavi yöntemi olarak düşünülmektedir. (Hahm, Kulhari ve Arany, 2012) Çalışmalarda, periodontal cerrahi sonrasında fototerapinin önemli bir olumlu etki sağladığı ve görsel analog skala (VAS) puanları ile ağrı kesici ilaç tüketimi miktarlarında azalma gözlemlendiği bildirilmiştir. Aksini iddia eden çalışmalar da mevcuttur. Serbest diş eti grefti operasyonunu değerlendiren bir çalışmada, düşük seviyeli lazer ışınımının önemli bir analjezik etki ve VAS ağrı puanlarında azalma göstermediği bildirilmiştir. (Almeida vd., 2009)

4 - 20 J/cm² arasındaki enerji seviyelerine sahip düşük seviyeli ışık terapisi, uygun post-periodontal cerrahi analjezi sağlamakta etkilidir. Ancak, en etkili doz ve klinik protokolün belirlenebilmesi için benzer parametrelerde daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Peri-implant Kemik Oluşumu Üzerinde PBM'nin Etkisi

Birçok araştırmacı, düşük seviyeli ışık terapisi (LLLT)'nin osteoblastlar üzerindeki uyarıcı etkileriyle kemik oluşumunu destekleyebileceğini ve bunun, titanyum (Ti) implantlarda daha iyi osseointegrasyona yol açabileceğini belirtmişlerdir. Koyunlarda yapılan bir çalışmada, düşük seviyeli lazer ışınlaması altında otolog greft (iliak krest) ile sinüs lifting prosedüründen sonra önemli bir rejeneratif etki bulunamamış ancak bunun sinüs augmentasyon işleminden sonra yerleştirilen dental implantların osseointegrasyonunda muhtemelen etkili olduğunu ifade etmişlerdir. (Jakse vd., 2007) Soares ve ark. tarafından tavşanlarda otogreft ve ksenogreft ile implant osseointegrasyonu üzerine başka bir hayvan çalışması yapılmıştır. LLL ışınlaması sonrasında kemik - implant arayüzünde kemik oluşumunun arttığı gözlemlenmiş, kemik oluşumunun otogreftlerde önemli ölçüde arttığı ancak ksenogreftlerde istatistiksel olarak anlamlı değişim olmadığı kaydedilmiştir. Deney hayvanlarında (koyun ve tavşan), lazer dalga boyu (680 - 780 nm) ve çıkış enerjisi yoğunluklarının

(3 - 4 veya 16 - 21 J/cm²) bu iki çalışmada farklı olması, elde edilen sonuçlarda da farklılığa yol açmış olabileceği ifade edilmiştir. (Soares vd., 2013)

Lopes ve ark. çalışmalarında ek fototerapi için bazı olumlu etkiler göstermiş, kalsiyum hidroksiapatit emilimi ve implant entegrasyonu LLL ışınlaması ile önemli ölçüde artmıştır. (Lopes vd., 2007) Pereira ve ark., 48 saatlik aralıklarla 14 gün boyunca düşük yoğunluklu lazerle tavşanların tibialarına yerleştirilen Ti implantları ışınlamışlar ve sonuçlara bakıldığında kemik -implant temasında (BIC) 3 - 6 haftalık değerlendirme sürecinde önemli bir artış olmuştur. (Pereira vd., 2009) 2004 yılında Khadra ve ark. LLL ışınlamasının birçok olumlu etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Bulgulara bakıldığında, ışınlanmış implantların çekme testi sonuçlarına göre kemiğe daha fazla bağlantısı bulunmaktaydı. Işınlanmış implant yüzeylerinde ışınlanmamış gruba kıyasla daha fazla kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) içeriği gözlemlendi ve kemik maturasyonunun ışınlanmış kemikte daha hızlı olduğu bildirildi. (Khadra vd., 2004) Başka bir hayvan çalışmasında, osteoprotegrin (OPG), nükleer faktör kappa-B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörü ve RANK ekspresyonunun düşük seviyeli lazer ışınlamından etkilendiği, metabolik kemik aktivitesi ile kemik dokusu hücre aktivitesinin arttığı gözlemlenmiştir. (Kim vd., 2007) Vasconcellos ve ark. tarafından 2016 yılında radlar üzerinde yapılan bir araştırmada, düşük seviyelerde diyet lazerin osteopenik ve normal radlarda kemik oluşumunun başlangıç evresini ve Ti yapılarının osseointegrasyon sürecini iyileştirebildiği bulunmuştur. (de Vasconcellos vd., 2016) Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, kemik yoğunluğundaki radyodensitometrik değişiklikler kemik - implant arayüzü boyunca değerlendirilmiş, artış oranının ve ortalama farkların lazer grubunda önemli ölçüde daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. (Mikhail vd., 2018) Düşük yoğunluklu lazer ışınlamının, kemik iyileşmesini önemli ölçüde desteklediği ve osseointegrasyon sürecini hızlandırdığı sonucuna varılmıştır.

Genel olarak, iki hafta boyunca her iki günde bir uygulanan yaklaşık 10 - 20 J/cm²'lik enerji seviyelerinin, Ti implantlar etrafında kemik oluşumunu teşvik etme açısından etkili bir tedavi prosedürü olarak değerlendirilebileceği görülmektedir. Mevcut çalışmalarda kullanılan ışınlama protokollerinde farklılıklar olsa da, benzer ve daha geliştirilmiş çalışma tasarımlarına sahip araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

PBM' nin İmplant Stabilitesine Etkisi

Osseointegrasyon süresinin kısaltılması, uzun yıllardır araştırmacıların ilgisini çeken bir konu olmuştur. Düşük seviyeli ışık terapisi, osteoblast hücrelerini ve osseointegrasyon sürecini etkileyebileceği düşünüldüğünden, Ti implantların stabilitesini artırmada da etkili olabileceği

ileri sürülmektedir. Yapılan bir çalışmada, tek bir lazer ışınlamasından sonra bile implant çıkarma tork değerleri zamanla önemli ölçüde artmıştır. (Boldrini vd., 2013) Gomes ve ark., daha yüksek enerji seviyelerinin (10 veya 20 J/cm²) daha düşük bir enerji seviyesine (5 J/cm²) kıyasla daha fazla implant-kemik teması sağladığını göstermiştir. 20 J/cm² grubunda daha iyi implant stabilite değerleri (ISQ) gözlemlenmiştir. (Gomes vd., 2015; Mayer vd., 2015) İnsan çalışmalarında, ISQ değerleri düşük seviyeli lazer tedavisi (LLLT) gruplarında arttığı gösterilmiştir. (Mandic vd., 2015; Gileva vd., 2018; Karaca, Ergun ve Ozturk, 2018; Mohajerani vd., 2019) Torkzaban ve ark. ek 940 nm düşük lazer tedavisinin implant stabilitesi üzerinde önemli bir etkisi olmadığını ifade etmişlerdir. Başka bir randomize klinik çalışmada, García - Morales (2012), düşük seviyeli lazer ışığının (LLL) rezonans frekans analizi (RFA) ile değerlendirildiğinde implant stabilitesini önemli ölçüde artırmadığını bildirmiştir. (García - Morales vd., 2012; Torkzaban vd., 2018) İmplant yüzey pürüzlülüğü osseointegrasyonu ve stabiliteyi etkileyebilecek faktörlerden biridir. Yapılan bir hayvan çalışmasında, üç Ti implant grubu (pürüzsüz yüzeyli implant, pürüzlü yüzeyli (asitle aşındırılmış) implant ve LLLT ile ışınlanmış pürüzsüz yüzeyli implant) karşılaştırılmıştır. Pürüzlü yüzey implantlarının BIC (bone-to-implant contact) değeri, pürüzsüz implantlara göre daha yüksek bulunmuş; ancak pürüzlü yüzey implantları ile düşük seviyeli lazer tedavisi (LLLT) ile ışınlanmış pürüzsüz implantlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir.

Genel olarak, implant tipleri, ışınlama parametreleri ve implant stabilitesi ölçüm yöntemleri gibi birçok faktörün çalışmalarda geniş bir varyasyona sahip olması ve elde edilen sonuçları etkileyebilmesi nedeniyle sonuçların dikkatlice yorumlanması gerekmektedir. Daha iyi tasarlanmış çalışmalar, fotobiyomodülasyonun implant diş hekimliğindeki potansiyel uygulamalarını daha net bir şekilde açıklamaya yardımcı olabilir.

PBM' nin mini-Ti İmplant (osseoentegre mini vida) Stabilitesine ve Başarısına Etkisi

Ortodontik ankraji iyileştirmek, alveolar kemiğe mini implantlar veya mini vidalar yerleştirerek elde edilebilmektedir. Düşük seviyeli ışık fotobiyomodülasyonu ile implantların stabilitesini ve dolayısıyla başarısını artırma, son yıllarda bu alandaki pek çok araştırmacının ilgisini çekmiştir. Hayvan çalışmalarının çoğunda, implant stabilitesinin farklı yöntemlerle ölçülmesine dayanarak, LLLT'nin mini implantların stabilitesinin artırılmasında yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır. (Omasa vd., 2012; Garcez vd., 2015; Goymen vd., 2015) İlginç bir şekilde, Uysal ve ark. çalışmasında, fotobiyomodülasyon tedavisi mini vidalarda kullanıldığında üç farklı kuvvet grubunda (0, 150 ve 300 cN) ISQ değerlerinde önemli

bir artış bulunmuştur. Ancak, kuvvet seviyeleri arttıkça, ısınlanmamış kontrol mini vidalarında ISQ değerleri düşmüştür. (Uysal vd., 2012) Garcez ve ark. tarafından yapılan bir histolojik çalışmada, ısınlanmış grupta enflamatuvar hücre sayısının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve ısınlanmış mini vidaların etrafında daha yoğun yeni kemik oluşumunun gözlemlendiği bildirilmiştir. (Garcez vd., 2015) İnsan çalışmalarında, yerleştirilen mini vidalar veya implantlar etrafında gelişmiş stabilite ve azalmış inflamasyon gözlemlenmiştir. Ancak Osman ve ark. nın çalışmasında bildirilen gelişmiş stabilite sonuçlarının (periotest ile ölçülmüş) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı rapor edilmiştir. (Osman vd., 2017) Ayrıca, peri-implant oluk sıvısındaki (PGF) enflamatuvar belirteçler de değerlendirilmiş ve düşük seviyeli lazer terapisi (LLLT)'nin mini implantların yerleştirilmesinden sonraki ilk inflamasyonu düzenlediği, ek fotobiyomodülasyon ile mini implantların başarı prognozunun artırılmasının ve hasta rahatsızlığının azaltılmasının mümkün olduğu sonucuna varılmıştır.

Kanıtlar, mini implant veya mini vida yerleştirilmesinin ardından ek fotobiyomodülasyon uygulamasının implantların başarı ve stabilitelerini artırmada etkili olabileceğini göstermektedir. Daha güçlü kanıta dayalı sonuçlara ulaşılabilmesi için, benzer çalışma tasarımlarına sahip gelecek-teki randomize klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

PBM' nin Ti İmplant Etrafındaki Kemik Dışı (non-osseoz) Perio-dontal Hücrelere Etkisi

Düşük seviyeli ışık tedavisinin osteojenik hücreler üzerindeki etkisi hakkında çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen diğer periodontal hücreler üzerine yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Konu ile ilgili Khadra tarafından yapılmış 830 nm düşük seviyeli lazer ışınının saf Ti diskleri ve fibroblast hücrelerin tepkisi üzerindeki etkisini değerlendiren iki çalışmada lazer uygulamasının hücre bağlanımını, koloni oluşturma verimliliğini ve klonal büyüme oranlarını önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir. Buna rağmen hücre canlılığı açısından lazer ve kontrol grupları arasında önemli bir fark bulunamamıştır. (Khadra vd., 2005) Diğer çalışmada ise farklı lazer ışınlama dozları değerlendirilmiştir. Hem tek hem de çoklu LLLT dozları hücrelerin bağlanmasını artırabildiği gözlenmiş, proliferasyon testi ve boyama ve enzim bağlantılı immünosorbent testinde uyumun olduğu ve bunun da 72 saat ve 7 gün sonra 1,5 ve 3 J/cm² lazer tedavisi alan grup için önemli ölçüde daha iyi sonuçlar olduğu gösterilmiştir. (Khadra vd., 2005)

Bu in vitro çalışmalara göre, insan gingival fibroblastlarının titanyum (Ti) yüzeyine tutunmasının ve çoğalmasının, düşük seviyeli lazer terapisi (LLLT) ile doza bağlı olarak artırılabilmesi ve klinik pratikte faydalı olabileceği sonucuna varılmaktadır.

Öneriler

Lazer teknolojisi diş hekimliğinde yeni bir dönem açmıştır. Işığın oral dokular üzerindeki etkisine dayanan birçok yeni uygulama, bu alandaki artan araştırmaların odak noktası haline gelmiştir. Fotobiyomodülasyon uygulamaları son derece hassas işlemler olup, ışınlama parametrelerinde veya dokuyla ilişkili faktörlerdeki küçük değişiklikler, sonuçlarda büyük farklılıklara yol açabilmektedir. Bu nedenle, uygun parametreler ile ve iyi tasarlanmış in vitro - in vivo çalışmalar yürütülerek klinik uygulamalar için olumlu ve pratik sonuçlar elde edilebilir. Periodontoloji ve implantoloji alanlarında bu tür fototerapi için çok sayıda potansiyel uygulama olmasına ve birçok araştırmacının olumlu etkiler bildirmesine rağmen, hala birçok uygulamada kanıta dayalı sonuçlara ulaşılamamakta veya belirli bir tedavi protokolü önerilememektedir. Bunun başlıca nedeni, kullanılan ışınlama parametrelerinde gözlemlenen büyük çeşitlilik ve mevcut literatürdeki farklı çalışma tasarımlarının etkisidir.

Çalışmaların etkili bir şekilde karşılaştırılabilmesi için, periodontal hastalar ve durumlar için daha uzun takip sürelerine sahip ve benzer dahil edilme kriterleri bulunan randomize klinik çalışmaların tasarlanması gerekmektedir. Periodontal hastalık doğası gereği çok faktörlü olduğundan, hastalığın ilerlemesini etkileyebilecek karıştırıcı faktörlerin de çalışma tasarımlarında dikkate alınması önemlidir. Bu alanda yapılan birçok sistematik inceleme ve araştırmada belirtildiği gibi, olumlu inhibitör veya biyostimülatör etkilere ulaşmak için optimum ışınlama parametrelerini tespit etmek büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, lazer parametrelerinin mevcut kanıtlara dayalı olarak seçilmesi ve standart bir şekilde kapsamlı olarak raporlanması önerilmektedir.

Sonuç

Literatüre bakıldığında PBM'nin periodontal yumuşak ve sert doku işlemlerinde ve implant cerrahilerinde iyileşmenin uyarılması ile inflamasyon ve ağrının azaltılması üzerinde belirgin bir olumlu etkisi olduğu gözlemlenmiştir. Ancak, çalışma tasarımları, kullanılan cihazlar ve parametreler açısından önemli bir heterojenlik bulunmaktadır. Spesifik bir ışınlama protokolü belirlenememiştir. Kanıta dayalı önerilere ulaşmak için gelecekte aynı parametreler ile gerçekleştirilen çalışmaların karşılaştırılmış sonuçlarını değerlendirmek gerekecektir.

KAYNAKÇA

- AboElsaad NS, Soory M, Gadalla LM, et al. Effect of soft laser and bioactive glass on bone regeneration in the treatment of infra-bony defects (a clinical study). *Lasers Med Sci* 2009;24:387–395.
- Abolfazli N SS, Sadighi SM, Rikhtegaran S. Effect of low-level laser therapy and autogenous bone graft on bone regeneration in the treatment of two wall and three wall intrabony periodontal defects: a clinical study. *Laser Med* 2012;8:6–14.
- Almeida AL, Esper LA, Sbrana MC, Ribeiro IW, Kaizer RO. Utilization of low-intensity laser during healing of free gingival grafts. *Photomed Laser Surg* 2009;27: 561–564.
- Amorim JC, de Sousa GR, de Barros Silveira L, Prates RA, Pinotti M, Ribeiro MS. Clinical study of the gingiva healing after gingivectomy and low-level laser therapy. *Photomed Laser Surg* 2006;24:588–594.
- Assaf M, Yilmaz S, Kuru B, Ipci SD, Noyun U, Kadir T. Effect of the diode laser on bacteremia associated with dental ultrasonic scaling: a clinical and microbiological study. *Photomed Laser Surg* 2007;25:250–256.
- Aykol G, Baser U, Maden I, et al. The effect of low-level laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment. *J Periodontol* 2011;82:481–488.
- Behdin S, Monje A, Lin GH, Edwards B, Othman A, Wang HL. Effectiveness of laser application for periodontal surgical therapy: systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2015;86:1352–1363.
- Bhardwaj S, George JP, Remigus D, Khanna D. Low level laser therapy in the treatment of intra-osseous defect—a case report. *J Clin Diagn Res* 2016;10:ZD06.
- Björdal JM, Johnson MI, Iversen V, Aimbire F, Lopes-Martins RAB. Low-level laser therapy in acute pain: a systematic review of possible mechanisms of action and clinical effects in randomized placebo-controlled trials. *Photomed Laser Ther* 2006;24:158–168.
- Blay A, Blay CC, Tunchel S, et al. Effects of a low-intensity laser on dental implant osseointegration: removal torque and resonance frequency analysis in rabbits. *J Oral Implantol* 2016;42:316–320.
- Boldrini C, de Almeida JM, Fernandes LA, et al. Bio-mechanical effect of one session of low-level laser on the bone-titanium implant interface. *Lasers Med Sci* 2013;28: 349–352.
- Bunjaku V, Popovska M, Grcev A, et al. Non-surgical periodontal treatment and Low Level Laser Therapy (LLLT) outcomes for patients suffering from type 2 diabetes mellitus, obesity and chronic periodontitis. *J Int Dent Med Res* 2017;10:214–221.
- Calderin S, Garcia-Nunez JA, Gomez C. Short-term clinical and osteoimmunological effects of scaling and root planing complemented by simple or repeated laser phototherapy in chronic periodontitis. *Lasers Med Sci* 2013;28: 157–166.

- Campanha BP, Gallina C, Geremia T, et al. Low-level laser therapy for implants without initial stability. *Photomed Laser Surg* 2010;28:365–369.
- Chambrone L, Ramos UD, Reynolds MA. Infrared lasers for the treatment of moderate to severe periodontitis: An American Academy of Periodontology best evidence re- view. *J Periodontol* 2018;89:743–765.
- Chawla K, Lamba AK, Tandon S, Faraz F, Gaba V. Effect of low-level laser therapy on wound healing after depigmentation procedure: a clinical study. *J Indian Soc Peri- odontol* 2016;20:184.
- Chung H, Dai T, Sharma SK, Huang YY, Carroll JD, Hamblin MR. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Ann Biomed Eng* 2012;40:516–533.
- da Silva Neves FL, Silveira CA, Dias SB, et al. Comparison of two power densities on the healing of palatal wounds after connective tissue graft removal: randomized clinical trial. *Lasers Med Sci* 2016;31:1371–1378.
- De Paula Eduardo C, De Freitas PM, Esteves-Oliveira M, et al. Laser phototherapy in the treatment of periodontal disease. A review. *Lasers Med Sci* 2010;25:781–792.
- de Vasconcellos LM, Barbara MA, Deco CP, et al. Healing of normal and osteopenic bone with titanium implant and low-level laser therapy (GaAlAs): a histomorphometric study in rats. *Lasers Med Sci* 2014;29:575–580.
- de Vasconcellos LM, Barbara MA, Rovai ES, et al. Titanium scaffold osteogenesis in healthy and osteoporotic rats is improved by the use of low-level laser therapy (GaAlAs). *Lasers Med Sci* 2016;31:899–905.
- Demirturk-Gocgun O, Baser U, Aykol-Sahin G, Dincçag N, Issever H, Yalcin F. Role of low-level laser therapy as an adjunct to initial periodontal treatment in type 2 diabetic patients: a split-mouth, randomized, controlled clinical trial. *Photomed Laser Surg* 2017;35:111–115.
- Dias SBF, Fonseca MVA, dos Santos NCC, et al. Effect of GaAlAs low-level laser therapy on the healing of human palate mucosa after connective tissue graft harvesting: randomized clinical trial. *Lasers Med Sci* 2015;30:1695– 1702.
- Dilsiz A, Canakci V, Aydin T. The combined use of Nd: YAG laser and enamel matrix proteins in the treatment of periodontal infrabony defects. *J Periodontol* 2010;81:1411– 1418.
- Do Prado RF, El Abras Ankha MDV, Bueno DAG, et al. Cap coating and low-level laser therapy to stimulate early bone formation and improve fixation of rough threaded implants. *Implant Dent* 2018;27:660–666.
- Dörtbudak O, Haas R, Mailath-Pokorny G. Effect of low- power laser irradiation on bony implant sites. *Clin Oral Implants Res* 2002;13:288–292.
- Doğan GE, Aksoy H, Demir T, et al. Clinical and bio- chemical comparison of guided tissue regeneration versus guided tissue regeneration plus low-level laser therapy in the treatment of class II furcation defects: a clinical study. *J Cosmet Laser Ther* 2016;18:98–104.

- Doğan GE, Demir T, Orbak R. Effect of low-level laser on guided tissue regeneration performed with equine bone and membrane in the treatment of intrabony defects: a clinical study. *Photomed Laser Surg* 2014;32: 226–231.
- Doshi S, Jain S, Hegde R. Effect of low-level laser therapy in reducing dentinal hypersensitivity and pain following peri-odontal flap surgery. *Photomed Laser Surg* 2014;32:700–706.
- Dukic' W, Bago I, Aurer A, Roguljic' M. Clinical effectiveness of diode laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized clinical study. *J Periodontol* 2013;84:1111–1117.
- Ekizer A, Turker G, Uysal T, Guray E, Tasdemir Z. Light emitting diode mediated photobiomodulation therapy improves orthodontic tooth movement and miniscrew stability: a randomized controlled clinical trial. *Lasers Surg Med* 2016;48:936–943.
- Eltas A, Orbak R. Clinical effects of Nd: YAG laser applications during nonsurgical periodontal treatment in smoking and nonsmoking patients with chronic periodontitis. *Photomed Laser Surg* 2012;30:360–366.
- Eltas A, Orbak R. Effect of 1,064-nm Nd:YAG laser therapy on GCF IL-1b and MMP-8 levels in patients with chronic periodontitis. *Lasers Med Sci* 2012;27: 543–550.
- Emrem Doğan G, Demir T, Orbak R. Effect of low-level laser on guided tissue regeneration performed with equine bone and membrane in the treatment of intrabony defects: a clinical study. *Photomed Laser Surg* 2014;32: 226–231.
- Etemadi A, Sadeghi M, Dadjou MH. The effects of low level 660nm laser irradiation on pain and teeth hypersensitivity after periodontal surgery. *J Lasers Med Sci* 2011;2: 103–108.
- Fan Q, Xu St, Liu Jg, Cong L. Effect of low-level laser on the healing of bone tissues around the implant in tibia of Beagle dogs. *Chin J Tissue Eng Res* 2012;16:5581–5585.
- Fekrazad R, Mirmoezzi A, Kalhori KA, Arany P. The effect of red, green and blue lasers on healing of oral wounds in diabetic rats. *J Photochem Photobiol B* 2015; 148:242–245.
- Fernandes-Dias SB, de Marco AC, Santamaria M, Jr., Kerbaui WD, Jardim MA, Santamaria MP. Connective tissue graft associated or not with low laser therapy to treat gingival recession: randomized clinical trial. *J Clin Peri-odontol* 2015;42:54–61.
- Firat ET, Dağ A, Günay A, et al. The effects of low-level laser therapy on palatal mucoperiosteal wound healing and oxidative stress status in experimental diabetic rats. *Photomed Laser Surg* 2013;31:315–321.
- Garcia-Morales JM, Tortamano-Neto P, Todescan FF, de Andrade Jr JC, Marotti J, Zezell DM. Stability of dental implants after irradiation with an 830-nm low-level laser: a double-blind randomized clinical study.

- Lasers Med Sci 2012;27:703–711.
- Garcez AS, Suzuki SS, Martinez EF, Iemini MG, Suzuki H. Effects of low-intensity laser therapy over mini-implants success rate in pigs. *Lasers Med Sci* 2015;30:727–732.
- Garcia VG, Fernandes LA, de Almeida JM, et al. Comparison between laser therapy and non-surgical therapy for periodontitis in rats treated with dexamethasone. *Lasers Med Sci* 2010;25:197–206.
- Gholami L, Asefi S, Hoshyarfard A, et al. Photobiomodulation in periodontology and implant dentistry—part I. Photobiomodulation. *Photomed Laser Surg* 2019. DOI: 10.1089/pho.2019.4710 (in press).
- Gholami L, Asefi S, Hoshyarfard A, Sculean A, Romanos GE, Aoki A, Fekrazad R. Photobiomodulation in periodontology and implant dentistry—part II. Photobiomodulation. *Photomed Laser Surg* 2019. DOI: 10.1089/pho.2019.4731 (in press)
- Giannopoulou C, Cappuyns I, Cancela J, Cionca N, Mombelli A. Effect of photodynamic therapy, diode laser, and deep scaling on cytokine and acute-phase protein levels in gingival crevicular fluid of residual periodontal pockets. *J Periodontol* 2012;83:1018–1027.
- Gileva OS, Chuprakov MA, Libik TV, Syutkina ES, Mirsaeva FZ. Dynamics of dental implant stability indicators (ISQ) using low-level laser therapy in treatment and prevention modes. *Russ J Biomech* 2018;22:450–462.
- Gomes FV, Mayer L, Massotti FP, et al. Low-level laser therapy improves peri-implant bone formation: resonance frequency, electron microscopy, and stereology findings in a rabbit model. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015;44: 245–251.
- Goymen M, Isman E, Taner L, Kurkcu M. Histomorphometric evaluation of the effects of various diode lasers and force levels on orthodontic mini screw stability. *Photomed Laser Surg* 2015;33:29–34.
- Grassi FR, Ciccolella F, D'Apolito G, et al. Effect of low-level laser irradiation on osteoblast proliferation and bone formation. *J Biol Regul Homeost Agents* 2011;25:603–614.
- Guzzardella GA, Torricelli P, Nicoli-Aldini N, Giardino R. Osseointegration of endosseous ceramic implants after postoperative low-power laser stimulation: an in vivo comparative study. *Clin Oral Implants Res* 2003;14:226–232.
- Hahm E, Kulhari S, Arany PR. Targeting the pain, inflammation and immune (PII) axis: plausible rationale for LLLT. *Photon Lasers Med* 2012;1:241–254.
- Hamblin MR. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Bio-phys* 2017;4:337–361.
- Hazeem MI, Muthenna Shaban Rajab B, Badeia RA. Efficacy of diode laser with different intensities as an adjunct to traditional mechanical treatment of chronic periodontitis. *Mustansiria Dent J* 2013;10:137–146.

- Heidari M, Fekrazad R, Sobouti F, et al. Evaluating the effect of photobiomodulation with a 940-nm diode laser on post-operative pain in periodontal flap surgery. *Lasers Med Sci* 2018;33:1639–1645.
- Heidari M, Paknejad M, Jamali R, Nokhbatolfoghahaei H, Fekrazad R, Moslemi N. Effect of laser photobiomodulation on wound healing and postoperative pain following free gingival graft: a split-mouth triple-blind randomized controlled clinical trial. *J Photochem Photobiol B* 2017; 172:109–114.
- Huang YY, Sharma SK, Carroll J, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy—an update. *Dose Response* 2011;9:602–618.
- Igic M, Mihailovic D, Kesic L, et al. Cytomorphometric and clinical investigation of the gingiva before and after low-level laser therapy of gingivitis in children. *Lasers Med Sci* 2012;27:843–848.
- Ismaili B, Bokonjic D. Short-term low-level laser therapy attenuates inflammation and production of interleukin-1, but elevates the level of matrix metallo- proteinase 9 in chronic periodontitis. *J Int Dent Med Res* 2014;7:7–13.
- Jakse N, Payer M, Tangl S, Berghold A, Kirmeier R, Lorenzoni M. Influence of low-level laser treatment on bone regeneration and osseointegration of dental implants following sinus augmentation. An experimental study on sheep. *Clin Oral Implants Res* 2007;18:517–524.
- Karaca I, Ergun G, Ozturk D. Is Low-level laser therapy and gaseous ozone application effective on osseointegration of immediately loaded implants? *Niger J Clin Pract* 2018; 21:703–710.
- Khadra M, Kasem N, Lyngstadaas SP, Haanaes HR, Mustafa K. Laser therapy accelerates initial attachment and subsequent behaviour of human oral fibroblasts cultured on titanium implant materia: a scanning electron microscopic and histomorphometric analysis. *Clin Oral Implants Res* 2005;16:168–175.
- Khadra M, Lyngstadaas SP, Haanaes HR, Mustafa K. Determining optimal dose of laser therapy for attachment and proliferation of human oral fibroblasts cultured on titanium implant material. *J Biomed Mater Res A* 2005;73: 55–62.
- Khadra M, Ronold HJ, Lyngstadaas SP, Ellingsen JE, Haanaes HR. Low-level laser therapy stimulates bone- implant interaction: an experimental study in rabbits. *Clin Oral Implants Res* 2004;15:325–332.
- Khadra M. The effect of low level laser irradiation on implant-tissue interaction. In vivo and in vitro studies. *Swed Dent J Suppl* 2005;1–63.
- Kim YD, Kim SS, Hwang DS, et al. Effect of low level laser treatment after installation of dental titanium implant- immunohistochemical study of vascular endothelial growth factor: an experimental study in rats. *Laser Phys Lett* 2007; 4:681–685.
- Koçak E, Sağlam M, Kayış SA, et al. Nonsurgical peri- odontal therapy with/ without diode laser modulates meta-bolic control of type 2 diabetics

- with periodontitis: a randomized clinical trial. *Lasers Med Sci* 2016;31:343– 353.
- Kohale BR, Agrawal AA, Raut CP. Effect of low-level laser therapy on wound healing and patients' re- sponse after scalpel gingivectomy: a randomized clin- ical split-mouth study. *J Indian Soc Periodontol* 2018; 22:419.
- Kreisler M, Al Haj H, d'Hoedt B. Clinical efficacy of semiconductor laser application as an adjunct to conven- tional scaling and root planing. *Lasers Surg Med* 2005;37: 350–355.
- Kumaresan D, Balasundaram A, Naik VK, Appukuttan DP. Gingival crevicular fluid periostin levels in chronic peri- odontitis patients following nonsurgical periodontal treat- ment with low-level laser therapy. *Eur J Dent* 2016;10:546– 550.
- Lai SM, Zee KY, Lai MK, Corbet EF. Clinical and radio- graphic investigation of the adjunctive effects of a low-power He-Ne laser in the treatment of moderate to advanced peri- odontal disease: a pilot study. *Photomed Laser Surg* 2009;27: 287–293.
- Lin GH, Suarez Lopez Del Amo F, Wang HL. Laser therapy for treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: An American Academy of Period- ontology best evidence review. *J Periodontol* 2018;89: 766– 782.
- Lopes CB, Pinheiro AL, Sathaiah S, Da Silva NS, Salgado MA. Infrared laser photobiomodulation (lambda 830 nm) on bone tissue around dental implants: a Raman spectros- copy and scanning electronic microscopy study in rabbits. *Photomed Laser Surg* 2007;25:96–101.
- Lopes CB, Pinheiro AL, Sathaiah S, Duarte J, Cristina- martins M. Infrared laser light reduces loading time of dental implants: a Raman spectroscopic study. *Photomed Laser Surg* 2005;23:27–31.
- Maluf AP, Maluf RP, Da Rocha Brito C, Franc, a FMG, De Brito Jr RB. Mechanical evaluation of the influence of low- level laser therapy in secondary stability of implants in mice shinbones. *Lasers Med Sci* 2010;25:693–698.
- Mandic´ B, Lazic´ Z, Markovic´ A, et al. Influence of post- operative low- level laser therapy on the osseointegration of self-tapping implants in the posterior maxilla: a 6-week split-mouth clinical study. *Vojnosanit Pregl* 2015;72: 233–240.
- Massotti FP, Gomes FV, Mayer L, et al. Histomorpho- metric assessment of the influence of low-level laser ther- apy on peri-implant tissue healing in the rabbit mandible. *Photomed Laser Surg* 2015;33:123–128.
- Mastrangelo F, Dedola A, Cattoni F, et al. Etiological periodontal treatment with and without low level laser therapy on IL-1b level in gingival crevicular fluid: an in vivo multicentric pilot study. *J Biol Regul Homeost Agents* 2018;32:425–431.
- Matarese G, Ramaglia L, Cicciu M, Cordasco G, Isola G. The effects of diode

laser therapy as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of aggressive periodontitis: A 1-year randomized controlled clinical trial. *Photomed Laser Surg* 2017;35:702–709.

Mayer L, Gomes FV, Carlsson L, Gerhardt-Oliveira M. Histologic and resonance frequency analysis of peri-implant bone healing after low-level laser therapy: an in vivo study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2015;30: 1028–1035.

Mayer L, Gomes FV, de Oliveira MG, de Moraes JF, Carlsson L. Peri-implant osseointegration after low-level laser therapy: micro-computed tomography and resonance frequency analysis in an animal model. *Lasers Med Sci* 2016;31:1789–1795.

Memarian J, Ketabi M, Amini S. The effect of low-level laser 810 nm and light-emitting diode photobiomodulation (626 nm) on the stability of the implant and inflammatory markers interleukin-1 beta and prostaglandin E2, around implants. *Dent Res J* 2018;15:283–288.

Mester E, Mester AF, Mester A. The biomedical effects of laser application. *Lasers Surg Med* 1985;5:31–39.

Mikhail FF, El-Din M, Ibrahim T, Zekry K, Nemat A, Nasry S. Effect of laser therapy on the osseointegration of immediately loaded dental implants in patients under vitamin C, omega-3 and calcium therapy. *Open Access Maced J Med Sci* 2018;6:1468–1474.

Mills MP, Rosen PS, Chambrone L, et al. American Academy of Periodontology best evidence consensus statement on the efficacy of laser therapy used alone or as an adjunct to non-surgical and surgical treatment of periodontitis and peri-implant diseases. *J Periodontol* 2018;89:737–742.

Mohajerani H, Salehi AM, Tabeie F, Shafiei S, Tabrizi R. Can low-level laser and light-emitting diode enhance the stability of dental implants? *J Maxillofacial Oral Surg* 2019;1–5.

Moslemi N, Heidari M, Fekrazad R, et al. Evaluation of the effect of 660nm low power laser on pain and healing in palatal donor site: a randomized controlled clinical trial. *J Dent Med* 2014;27:71–77.

Nguyen NT, Byarlay MR, Reinhardt RA, Marx DB, Meinberg TA, Kaldahl WB. Adjunctive non-surgical therapy of inflamed periodontal pockets during maintenance therapy using diode laser: a randomized clinical trial. *J Periodontol* 2015;86:1133–1140.

Obradovic R, Kesic L, Jovanovic G, Petrovic D, Goran R, Mihailovic D. [Low power laser efficacy in the therapy of inflamed gingiva in diabetics with parodontopathy]. *Vojnosanitetski Pregled* 2011;68:684–689.

Obradovic R, Kesic L, Mihailovic D, et al. A histological evaluation of a low-level laser therapy as an adjunct to periodontal therapy in patients with diabetes mellitus. *Lasers Med Sci* 2013;28:19–24.

Obradovic R, Kesic L, Mihailovic D, Jovanovic G, Antic S, Brkic Z. Low-level lasers as an adjunct in periodontal therapy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:799–803.

- Omasa S, Motoyoshi M, Arai Y, Ejima K, Shimizu N. Low-level laser therapy enhances the stability of ortho- dontic mini-implants via bone formation related to BMP-2 expression in a rat model. *Photomed Laser Surg* 2012;30: 255–261
- Osman A, Abdel Moneim A, El Harouni N, Shokry M. Long-term evaluation of the effect of low-level laser ther- apy on orthodontic miniscrew stability and peri-implant gingival condition: a randomized clinical trial. *J World Fed Orthodontists* 2017;6:109–114.
- Ozcelik O, Cenk Haytac M, Kunin A, Seydaoglu G. Im- proved wound healing by low-level laser irradiation after gingivectomy operations: a controlled clinical pilot study. *J Clin Periodontol* 2008;35:250–254.
- Ozcelik O, Cenk Haytac M, Seydaoglu G. Enamel matrix derivative and low-level laser therapy in the treatment of intra-bony defects: a randomized placebo-controlled clini- cal trial. *J Clin Periodontol* 2008;35:147–156.
- Ozcelik O, Seydaoglu G, Haytac CM. Diode laser for harvesting de- epithelialized palatal graft in the treatment of gingival recession defects: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2016;43:63–71.
- Ozturan S, Durukan SA, Ozcelik O, Seydaoglu G, Haytac MC. Coronally advanced flap adjunct with low intensity laser therapy: a randomized controlled clinical pilot study. *J Clin Periodontol* 2011;38:1055–1062.
- Pamuk F, Lutfioglu M, Aydogdu A, Koyuncuoglu CZ, Cifcibasi E, Badur OS. The effect of low-level laser therapy as an adjunct to non- surgical periodontal treat- ment on gingival crevicular fluid levels of transforming growth factor-beta 1, tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 1 in smoking and non- smoking chronic periodontitis patients: a split-mouth, randomized control study. *J Periodontal Res* 2017;52: 872–882.
- Pejcic A, Kojovic D, Kesic L, Obradovic R. The effects of low level laser irradiation on gingival inflammation. *Pho- tomed Laser Surg* 2010;28:69–74.
- Pejcic A, Mirkovic D. Anti-inflammatory effect of low level laser treatment on chronic periodontitis. *Med Laser Appl* 2011;26:27–34.
- Pejcic A, Zivkovic V. Histological examination of gingiva treated with low-level laser in periodontal therapy. *J Oral Laser Appl* 2007;71:37–43.
- Pereira CL, Sallum EA, Nociti Jr FH, Moreira RW. The effect of low-intensity laser therapy on bone healing around titanium implants: a histometric study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009;24:47–51.
- Pesevska S, Gjorgoski I, Ivanovski K, Soldatos NK, An- gelov N. The effect of low-level diode laser on COX-2 gene expression in chronic periodontitis patients. *Lasers Med Sci* 2017;32:1463–1468.
- Pesevska S, Nakova M, Gjorgoski I, et al. Effect of laser on TNF-alpha expression in inflamed human gingival tissue. *Lasers Med Sci* 2012;27:377–381.
- Petri AD, Teixeira LN, Crippa GE, Beloti MM, de Oliveira PT, Rosa AL. Effects of low-level laser therapy on human osteoblastic cells grown on

titanium. *Braz Dent J* 2010;21: 491–498.

- Petrovic MS, Kannosh IY, Milasin JM, et al. Clinical, microbiological and cytomorphometric evaluation of low- level laser therapy as an adjunct to periodontal therapy in patients with chronic periodontitis. *Int J Dent Hyg* 2018;16: e120–e127.
- Prados-Frutos JC, Rodríguez-Molinero J, Prados-Privado M, Torres JH, Rojo R. Lack of clinical evidence on low- level laser therapy (LLLT) on dental titanium implant: a systematic review. *Lasers Med Sci* 2016;31:383–392.
- Primo BT, da Silva RC, Grossmann E, Miguens Jr SA, Hernandez PA, Silva Jr AN. Effect of surface roughness and low-level laser therapy on removal torque of implants placed in rat femurs. *J Oral Implantol* 2013;39:533–538.
- Qadri T, Bohdanecka P, Tune'r J, Miranda L, Altamash M, Gustafsson A. The importance of coherence length in laser phototherapy of gingival inflammation—a pilot study. *Lasers Med Sci* 2007;22:245–251.
- Qadri T, Miranda L, Tuner J, Gustafsson A. The short-term effects of low-level lasers as adjunct therapy in the treatment of periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2005; 32:714–719.
- Ren C, McGrath C, Jin L, Zhang C, Yang Y. The effectiveness of low-level laser therapy as an adjunct to non- surgical periodontal treatment: a meta-analysis. *J Periodontol Res* 2017;52:8–20.
- Ribeiro IW, Sbrana MC, Esper LA, Almeida AL. Evaluation of the effect of the GaAlAs laser on subgingival scaling and root planing. *Photomed Laser Surg* 2008;26: 387–391.
- Rodrigues Pinto M, Dos Santos RL, Pithon MM, De Souza Araújo MT, Braga JPV, Nojima LI. Influence of low- intensity laser therapy on the stability of orthodontic mini- implants: a study in rabbits. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;115:e26–e30.
- Saafan A, El-Nahass H, Nasr AS, Radwan R. Effect of low power diode laser 810 nm on TGF- β 1 level in GCF in aggressive periodontitis. *J Dent Lasers* 2013;7:59.
- Safavi SM, Kazemi B, Esmaeili M, Fallah A, Modarresi A, Mir M. Effects of low-level He–Ne laser irradiation on the gene expression of IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , TGF- β , bFGF, and PDGF in rat's gingiva. *Lasers Med Sci* 2008;23:331– 335.
- Santamaria MP, Fernandes-Dias SB, Araújo CF, et al. 2-Year assessment of tissue biostimulation with low- level laser on the outcomes of connective tissue graft in the treatment of single gingival recession: a randomized clinical trial. *J Periodontol* 2017;88:320–328.
- Sanz-Moliner JD, Nart J, Cohen RE, Ciancio SG. The effect of an 810-nm diode laser on postoperative pain and tissue response after modified Widman flap surgery: a pilot study in humans. *J Periodontol* 2013;84:152–158.
- Singh N, Uppoor A, Naik D. Semilunar coronally advanced flap with or

- without low level laser therapy in treatment of human maxillary multiple adjacent facial gingival reces- sions: a clinical study. *J Esthet Restor Dent* 2015;27:355– 366.
- Soares LG, Magalhaes EB, Magalhaes CA, Ferreira CF, Marques AM, Pinheiro AL. New bone formation around implants inserted on autologous and xenografts irradiated or not with IR laser light: a histomorphometric study in rabbits. *Braz Dent J* 2013;24:218–223.
- Subramani K, Wismeijer D. Decontamination of titanium implant surface and re-osseointegration to treat peri-im- plantitis: a literature review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2012;27:1043–1054.
- Swerts AA, Santos BFE, Bruzadelli SR, Brigagao M, Lima DC, Fernandes LA. Treatment of experimental periodontal disease by laser therapy in simvastatin-modified rats. *J Appl Oral Sci* 2017;25:387–395.
- Tang E, Arany P. Photobiomodulation and implants: im- plications for dentistry. *J Periodontal Implant Sci* 2013;43: 262–268.
- Tao CY, Lee N, Chang HC, Yang C, Yu XH, Chang PC. Evaluation of 660 nm LED light irradiation on the strategies for treating experimental periodontal intrabony defects. *Lasers Med Sci* 2016;31:1113–1121.
- Theodoro LH, Longo M, Ervolino E, et al. Effect of low- level laser therapy as an adjuvant in the treatment of per- iodontitis induced in rats subjected to 5-fluorouracil che- motherapy. *J Periodontal Res* 2016;51:669–680.
- Torkzaban P, Kasraei S, Torabi S, Farhadian M. Low-level laser therapy with 940 nm diode laser on stability of dental implants: a randomized controlled clinical trial. *Lasers Med Sci* 2018;33:287–293.
- Tuner J, Hode L. It's all in the parameters: a critical analysis of some well-known negative studies on low-level laser therapy. *J Clin Laser Med Surg* 1998;16:245–248.
- Ustaoglu G, Ercan E, Tunali M. Low-level laser therapy in enhancing wound healing and preserving tissue thickness at free gingival graft donor sites: a randomized, controlled clinical study. *Photomed Laser Surg* 2017;35: 223–230.
- Uysal T, Ekizer A, Akcay H, Etoz O, Guray E. Resonance frequency analysis of orthodontic miniscrews subjected to light-emitting diode photobiomodulation therapy. *Eur J Orthod* 2012;34:44–51.
- Vieira J, Lopes CB, DeMarco AC, de Melo Filho AB, Jardini A. Clinical study of laser biomodulation (650 k) after free gingival grafts. *J Oral Laser Applications* 2010; 10:159–163.
- Vieru RD, Lefter A, Herman S. Effects of adjunctive laser photobiomodulation in the classical treatment of peri- odontal disease. *Laser Ther* 2005;14:161–169.
- Wang CY, Tsai SC, Yu MC, Lin YF, Chen CC, Chang PC. Light-emitting diode irradiation promotes donor site wound healing of the free gingival graft. *J Periodontol* 2015;86: 674–681.
- Yan J, Zhang J, Zhang Q, Zhang X, Ji K. Effectiveness of laser adjunctive

therapy for surgical treatment of gingival recession with flap graft techniques: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2018;33:899–908.

- Yanaguizawa MS, Suzuki SS, Martinez EF, Suzuki H, Pelegrin MCJ, Garcez AS. Effects of low-level laser therapy in orthodontic patients on immediate inflammatory response after mini-implants insertion: a preliminary report. *Photomed Laser Surg* 2017;35:57–63.
- Zein R, Selting W, Hamblin MR. Review of light parameters and photobiomodulation efficacy: dive into complexity. *J Biomed Opt* 2018;23:1–17.

Bölüm 2

MINİMAL İNVAZİV YAKLAŞIMLAR: TÜNEL TEKNİKLERİNİN KLİNİK YÜKSELİŞİ

Fatma ALTIPARMAK¹, Fatma UÇAN YARKAÇ²

1 Arş. Gör., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye, orcid.org/0000-0002-3077-0968

2 Doç. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye, orcid.org/0000-0001-8126-585X

1. Giriş

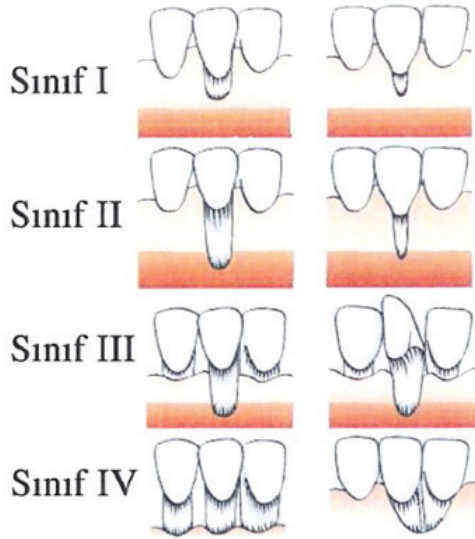
Diş eti çekilmesi, gingival kenarın mine-sement sınırının apikaline yer değiştirmesi sonucu kök yüzeyinin açığa çıkması olarak tanımlanır (Armitage, 1999; Wennström, 1996). Bu durum, estetik kaygılarla birlikte dentin hassasiyeti, kök çürüğü riski ve plak kontrolünün zorlaşması gibi klinik problemlere yol açabilir (Lovegrove & Leichter, 2004; Serino, Wennström, Lindhe, & Eneroth, 1994). Her ne kadar kesin etiyojisi tam olarak belirlenememiş olsa da, birçok predispozan faktör çekilmenin gelişiminde rol oynamaktadır. Bunlar arasında;

- ✚ Bireyin anatomik yapısı
- ✚ Dişlerin konumu
- ✚ Ortodontik tedavi öyküsü
- ✚ Aşırı veya hatalı fırçalama alışkanlıkları
- ✚ Yetersiz keratinize doku varlığı
- ✚ Protez kaynaklı travmalar
- ✚ Maloklüzyon
- ✚ Kimyasal iritanlar
- ✚ Sigara kullanımı yer almaktadır (Tugnait & Clerehugh, 2001).

Mukogingival cerrahi kavramı, diş veya implant çevresindeki yumuşak dokularla ilgili estetik ve fonksiyonel sorunların cerrahi yöntemlerle giderilmesini hedefleyen uygulamaları kapsamaktadır (Zucchelli & Mounssif, 2015). Bu terim ilk kez 1957 yılında Friedman tarafından ortaya atılmış ve özellikle vestibüler derinliğin artırılması, frenulum bağlantılarının ortadan kaldırılması gibi amaçlarla şekillendirilmiştir (Friedman, 1957). Zamanla, kök yüzeyinin kapatılmasına yönelik daha gelişmiş yumuşak doku cerrahileri geliştirilmiş; serbest diş eti grefti, bağ dokusu greftleri ve pedikül flep teknikleri bu alanda yaygınlaşmıştır (Nedleman, Moles, & Worthington, 2005). Cerrahi yaklaşımın seçimi:

- ✚ Çekilme defektinin genişliği-derinliği
- ✚ Keratinize doku miktarı
- ✚ İnterdental papil yüksekliği
- ✚ Frenulum bağlantısı
- ✚ Hastaya ait diğer bireysel özelliklere göre belirlenmelidir (Zucchelli & De Sanctis, 2000).

Diş eti çekilmeleri, klinik özelliklerine göre farklı şekillerde sınıflandırılmaktadır. En yaygın kullanılan sınıflamalardan biri olan Miller sınıflaması (1985), çekilmenin sert ve yumuşak dokular üzerindeki etkisini esas alarak çekilmeleri dört gruba ayırmaktadır (Şekil 1). Bu sınıflamada komşu interproksimal bölgedeki periodontal doku kaybı ve çekilmenin mukogingival birleşimi aşma durumu değerlendirme kriterlerini oluşturur (Miller, 1985). Ancak bu sistem, özellikle interproksimal ataşman kaybının olmadığı ya da sınırlı olduğu durumları ayırt etmede yetersiz kalabilmektedir.



Şekil 1. Miller diş eti sınıflaması (Miller, 1985).

Bu nedenle, Cairo ve arkadaşları (2011) tarafından önerilen yeni sınıflama sistemi, interproksimal klinik ataşman seviyesini esas alarak daha objektif bir değerlendirme sunmaktadır (Cairo, Nieri, Cincinelli, Mervelt, & Pagliaro, 2011):

✚ Cairo Tip 1: İnterproksimal ataşman kaybı bulunmayan dişeti çekilmeleri. İnterdental MSS, dişin hem mezyal hem de distalde klinik olarak tespit edilemez.

✚ Cairo Tip 2: İnterproksimal ataşman kaybının mid-fasiyal bukkal bölgedeki kayıpla eşit ya da daha az olduğu diş eti çekilmeleri.

✚ Cairo Tip 3: İnterproksimal bölgedeki ataşman kaybının mid-fasiyal bukkal bölgedeki kayıptan daha fazla olduğu diş eti çekilmeleri.

Bu sınıflama, özellikle kök örtme cerrahisi açısından tedavi planlamasında daha öngörülebilir sonuçlar elde edilmesine katkı sağlamaktadır. Bu bağlamda, minimal invaziv cerrahi anlayışının bir yansıması olarak geliştirilen tünel teknikleri, günümüzde estetik beklentilerin arttığı klinik senaryolarda öncelikli tercih haline gelmiştir.

2. Tünel Tekniklerinin Ortaya Çıkışı ve Tarihsel Süreç

Diş eti çekilmelerinin tedavisinde kullanılan geleneksel flep teknikleri, genellikle papiller dokuların ayrılmasını ve keratinize dokuya yönelik geniş manipülasyonları gerektirmekteydi. Bu yaklaşımlar, her ne kadar klinik olarak başarılı sonuçlar sağlasa da, doku bütünlüğünün bozulması, estetik beklentilerin karşılanamaması ve postoperatif rahatsızlık gibi bazı sınırlılıklara yol açabilmekteydi. Bu durum, cerrahları daha konservatif ve minimal invaziv alternatiflere yönlendirmiştir.

Bu doğrultuda, Raetzke (1985) papiller yapılar bütünlüğü korunarak tek dişe uygulanan ve herhangi bir serbestleştirici insizyon içermeyen bir “zarf flep” yaklaşımı önermiştir (Raetzke, 1985). Zamanla greft uygulama teknikleri ve sütür materyallerinde yaşanan gelişmeler, bu yöntemin çok dişe uygulanabilecek şekilde modifiye edilmesine olanak tanımıştır. Allen (1994), bu yaklaşımı geliştirerek yarım kalınlıkta suprapariostal bir zarf hazırlamış ve bu alanı bağ dokusu grefti yerleştirmek üzere genişletmiştir. Bu teknik, aynı anda birden fazla çekilme alanının tedavi edilmesini mümkün kılmıştır (Allen, 1994). İlerleyen yıllarda, Zabalegui ve arkadaşları (1999), birbirine entegre zarf flepleri yardımıyla bukkal mukozada bir tünel oluşturarak bu yöntemi ilk kez “tünel tekniği” olarak tanımlamıştır (Zabalegui, Sicilia, Cambra, Gil, & Sanz, 1999). Zuhr ve arkadaşları (2007) ise mikrocerrahi prensiplerini temel alarak bu tekniği daha öngörülebilir hale getirmek amacıyla yeniden tasarlamış; özel aletler ve yeni sütür teknikleriyle desteklenen “modifiye mikrocerrahi tünel” yaklaşımını sunmuşlardır. Bu versiyon, cerrahi travmayı azaltırken greft stabilitesini ve flap kontrolünü artırmayı hedeflemiştir (Zuhr, Fickl, Wachtel, Bolz, & Hürzeler, 2007).

Farklı modifikasyonlar da zamanla literatüre kazandırılmıştır. Örneğin, Tözüm ve Dini (2003), tünel uygulamasına mezial, distal ve papil altından yarım kalınlıklı diseksiyonla başlayıp, mukogingival birleşim bölgesinde tam kalınlıklı flebe geçerek daha fazla kan desteği sağlamayı amaçlamışlardır. (Tözüm & Dini, 2003). Bu yaklaşımın, postoperatif komplikasyonları azaltma ve doku iyileşmesini destekleme potansiye-

li vurgulanmıştır (Tözüm & Dini, 2003). Tekniğin uygulanabilirliğini artırmak amacıyla farklı anatomik bölgeler için alternatif uygulamalar geliştirilmiştir. Örneğin, Zadeh (2011) maksiller ön bölgede daha kolay erişim sağlamak için vestibüler insizyonla subperiosteal tünel hazırlığı yapmayı önermiştir (Zadeh, 2011). Bu teknik, vertikal insizyonun frenulum hizasına yerleştirilmesini ve ardından bu alandan girilerek flep mobilizasyonunun sağlanmasını içerir. Böylece hem travmanın azalması hem de estetik başarının artması hedeflenmiştir (Zadeh, 2011).

Tünel tekniği, geliştirildiği ilk dönemden bu yana hem cerrahi tasarımı hem de destekleyici materyal kullanımı açısından birçok varyasyonla modifiye edilmiştir (Aroca et al., 2010; Sculean et al., 2014; Zühr et al., 2007). Bu farklılıklar, klinik endikasyonlara göre özelleştirilmiş çeşitli tünel tekniklerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur.

2.1. Tünel Tekniklerinin Avantajları ve Sınırlılıkları

Tünel teknikleri, yumuşak doku cerrahisinde artan estetik beklentilere yanıt verebilmek amacıyla geliştirilen, minimal invaziv karakterdeki yaklaşımlardır. Bu tekniklerin geleneksel flep tekniklerine göre çeşitli avantajları ve bazı sınırlılıkları aşağıda özetlenmiştir (Zühr, Rebele, Cheung, & Hürzeler, 2018):

Avantajlar:

✚ Papiller yapıların bütünlüğü korunarak vaskülarizasyon sürdürülür, bu da greftin hayatta kalma şansını artırır.

✚ Estetik bölgede skar oluşumu önlenerek daha doğal bir görünüm elde edilir.

✚ Postoperatif şişlik, morarma ve ağrı gibi komplikasyonlar daha az görülür.

✚ Flep mobilizasyonu kontrollü yapıldığından greft stabilitesi artar.

✚ Özellikle ön bölgelerde, hastanın memnuniyet düzeyi daha yüksektir.

Sınırlılıklar / Dezavantajlar:

✚ Teknik hassasiyet ve cerrahın deneyimi başarıyı doğrudan etkiler.

✚ Greftin doğru yerleştirilmesi ve flebin pasif biçimde kapatılması zorludur.

✚ Alet ve ekipman gereksinimi (mikrocerrahi seti, özel tünel aletleri) klasik yöntemlere göre fazladır.

✚ Çok dar ve ince biyotipli dokularda tünel oluşturmak teknik olarak riskli olabilir.

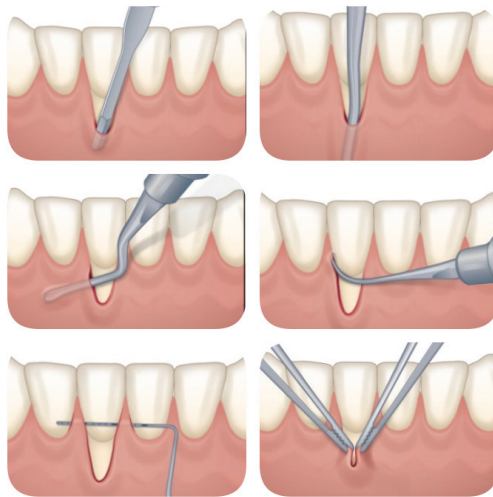
✚ Tünel genişletilirken papiller hasar riski vardır; bu da estetik sonucu olumsuz etkileyebilir.

Aşağıda, en güncel ve sık başvurulanan tünel teknikleri karakteristik özellikleriyle birlikte detaylandırılmıştır:

2.2. Laterale Kaydırılan Tünel Tekniği

2018 yılında Sculean ve Allen tarafından, özellikle izole derin ve dar diş eti çekilmelerinin tedavisine yönelik olarak yeni bir cerrahi yaklaşım olarak laterale kaydırılan tünel tekniği tanımlanmıştır. Bu teknik, minimal invaziv karakteri ve estetik hassasiyetleri nedeniyle klinik ilgi görmüştür (Sculean & Allen, 2018).

Teknik, lokal anestezi sonrası kök yüzeyinin gracey küretlerle düzeltilmesiyle başlar. Ardından, eğimli intrasulkuler kesiler mikrocerrahi bıçaklarla yapılır ve özel tünel aletleriyle mukoperiosteal tünel oluşturulur. Epitelin ayrıca uzaklaştırılmasına gerek kalmadan, bu dokular kesiler sırasında doğal olarak elimine edilir. Tünel, mukogingival hattın apikaline kadar serbestleştirilir ve çekilme alanının mezial ve distal sınırlarına, interdental papiller altından ilerletilir. Bu sırada, papiller yapıların korunmasına ve flep bütünlüğünün bozulmamasına dikkat edilir. Bağ dokusu grefti, uygun boyutta hazırlanarak tünel içerisine yerleştirilir. Ardından tünelin kenarları, greftin üzerine gerilimsiz biçimde çekilerek kök yüzeyi örtülür ve sütürlerle sabitlenir (Şekil 2) (Sculean & Allen, 2018).

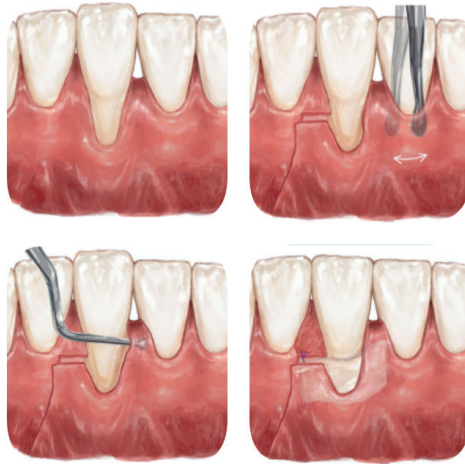


Şekil 2. Cerrahi alanda tünel hazırlık aşamaları (Sculean & Allen, 2018).

Sculean ve Allen'in bu teknikle gerçekleştirdiği vaka serisinde, çekilme tipiyle ilişkili olarak %70 ila %75 arasında tam kök örtülmesi oranı rapor edilmiştir. Bulgular, bu tekniğin özellikle mandibular bölgede yer alan izole Miller Sınıf I, II ve III diş eti çekilmeleri için klinik olarak öngörülebilir bir alternatif sunduğunu göstermektedir (Sculean & Allen, 2018).

2.3. Tünel (+) Koronale Kaydırılan Flep

Diş eti çekilmelerinin cerrahi tedavisinde en yaygın kullanılan yöntemler arasında koronale kaydırılan flep ve tünel tekniği yer almaktadır. Ancak bu iki yaklaşım, çoğu zaman birbirinin alternatifi olarak değerlendirilmekte ve klinisyenler, kök kapama prosedürlerinde genellikle bu tekniklerden yalnızca birini tercih etmektedir. Bu duruma alternatif olarak, 2022 yılında her iki yöntemin avantajlarını birleştiren yeni bir cerrahi yaklaşım tanımlanmıştır (Şekil 3) (Barootchi & Tavelli, 2022). Bu teknikle tedavi edilen izole Cairo Tip 2 çekilme defektlerine sahip 10 hastada yapılan bir çalışmada, tünel tekniği ile birlikte koronale kaydırılan flep ve subepitelyal bağ dokusu grefti uygulanmıştır. Altı aylık takip sonucunda, ortalama %86,5 oranında kök örtülmesi, ayrıca altı bölgede tam kök kapama elde edilmiştir (Barootchi & Tavelli, 2022). Bu kombine tekniğin, özellikle interproksimal ataşman kaybının minimal olduğu izole bukkal çekilme vakalarında, etkili bir tedavi alternatifi sunduğunu göstermektedir. Ayrıca bu yaklaşımın, flep kanlanmasını artırarak greft vaskülarizasyonunu destekleme ve papil yüksekliğinin yetersiz olduğu durumlarda estetik, klinik ve hasta tarafından bildirilen sonuçları iyileştirme potansiyeli taşıdığı belirtilmektedir. Ancak bu bulguların genellenebilirliğini değerlendirebilmek için, daha geniş örneklemli ve karşılaştırmalı klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Barootchi & Tavelli, 2022).



Şekil 3. Tekniğin aşamaları (Barootchi & Tavelli, 2022).

2.4. Vestibüler İnsizyonla Subperiosteal Tünel Tekniği

Maksiller anterior bölgede görülen gingival resesyonlar, hem estetik hem de fonksiyonel sorunlara yol açmaktadır. Bu tür defektlerin tedavisinde geleneksel olarak subepitelyal bağ dokusu grefti tercih edilse de, bu yaklaşımın donör bölgeden greft alınması gerekliliği, sınırlı doku miktarı ve iyileşme sürecinde morbidite gibi dezavantajları mevcuttur.

Son yıllarda geliştirilen vestibüler insizyonla subperiosteal tünel (VISTA) tekniği, bu problemlere çözüm sunan minimal invaziv bir yöntem olarak dikkat çekmektedir. Bu teknikte, maksiller frenulum hizasından yapılan tek bir vestibüler insizyon ile subperiosteal bir tünel oluşturulmakta; bu sayede kök yüzeyleri ve kemik dehisansları görünür hale getirilmektedir. Oluşturulan tünel, hedef dişlerin ötesine uzatılarak diş etinin düşük gerilimle koronal yönde taşınması sağlanır (Şekil 4) (Zadeh, 2011).



Şekil 4. VISTA tekniğinin aşamaları (Zadeh, 2011).

2.5. Modifiye Vestibüler İnsizyonla Subperiosteal Tünel Tekniği (m-VISTA)

İmplant destekli restorasyonların yer aldığı maksilla ön bölgesinde, yumuşak dokunun hem yatay hem de dikey boyutları estetik başarıyı belirleyen temel faktörlerdendir. Lee ve arkadaşları (2015), anterior maksillada tek diş implantı destekli bir restorasyon etrafında hem yatay hem

de vertikal yumuşak doku eksikliği görülen bir hastayı sundukları olgu raporunda, bu tür defektlerin yönetimi için VISTA tekniğini modifiye etmişlerdir (Lee, Hamalian, & Schulze-Späte, 2015).

Klasik VISTA tekniğinden farklı olarak bu yaklaşımda, tam kalınlıklı flep yerine suprapariosteal bir tünel hazırlanmış ve bağ dokusu grefti, bukkal peri-implant dokunun altına, frenulum hizasından yapılan tek bir vestibüler insizyon yoluyla yerleştirilmiştir. Bu yenilikçi teknik sayesinde hem yumuşak doku yüksekliğinde hem de genişliğinde anlamlı bir artış sağlanmış; böylece modifiye VISTA yönteminin implant destekli restorasyonlar etrafında yumuşak doku augmentasyonu için potansiyel taşıdığı ortaya konmuştur (Lee et al., 2015).

2.6. Çift Vestibüler Kesi Subperiosteal Tünel Tekniği (Double VISTA)

Diş eti çekilmeleri, birçok predispozan ve hızlandırıcı faktörün etkisiyle gelişen, karmaşık patodinamiklere sahip klinik durumlardır. Bu çekilmelere sıklıkla eşlik eden çürüksüz servikal lezyonlar, hem restoratif hem de periodontal açıdan özel dikkat gerektirir. Özellikle çoklu komşu dişleri etkileyen ve bu lezyonlarla komplike olmuş vakalarda, geleneksel cerrahi tekniklerin sınırlı erişim ve doku yönetimi nedeniyle yetersiz kalabildiği görülmektedir (Grippio, Simring, & Schreiner, 2004; Lin, 2025).

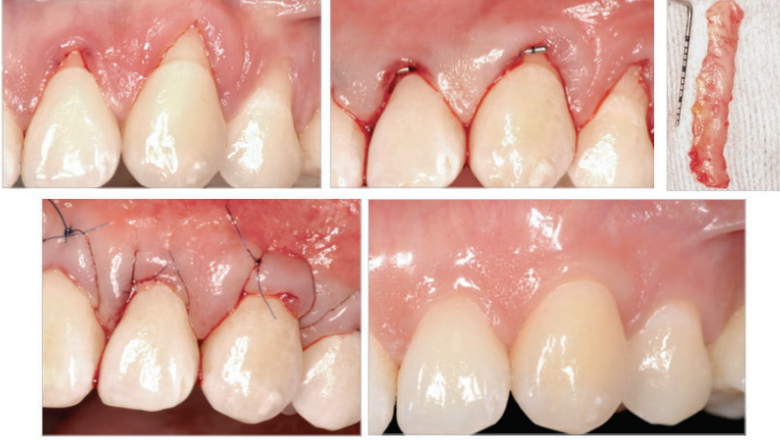
Bu bağlamda sunulan bu teknik, klasik VISTA prosedürünün çift vestibüler insizyon ile yeniden tasarlanmış halidir. Bu sayede, hem cerrahi aletlerin manevra alanı genişletilmekte hem de tünel içerisindeki greft yerleştirme işlemi daha kontrollü bir şekilde gerçekleştirilebilmektedir (Lin, 2025).

2.7. Modifiye Koronale Kaydırılan Tünel

Çoklu bitişik diş eti çekilmelerinin tedavisi, estetik açıdan zorlu vakalar arasında yer alır. Bu zorluklar; çekilmelerin derinliği ve genişliği, vestibüler derinliğin yetersizliği, sınırlı kan dolaşımı, frenulum ve kasların etkisi gibi anatomik ve biyomekanik faktörlerden kaynaklanmaktadır. Tüm bu etkenler, flep yönetimini zorlaştırarak tedavi sonuçlarını olumsuz etkileyebilir (Graziani et al., 2014; Hofmänner et al., 2012).

Modifiye koronale kaydırılan tünel tekniği, bu zorlukların üstesinden gelmek amacıyla geliştirilmiş ve özellikle çoklu çekilme defektlerinin tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu yöntemde dikey insizyonlar yapılmaz ve papil dokularına zarar verilmez; böylece vasküler yapı korunur ve greftin hayatta kalma şansı artar (Aroca et al., 2010; Azzi & Etienne, 1998; Zuhre et al., 2007).

Cerrahi prosedür, lokal anestezi sonrasında açıkta kalan kök yüzeylerinin düzeltilmesiyle başlar. İntrasulküler kesiler mikrocerrahi aletlerle yapılır ve mukogingival bileşimi açacak şekilde tam kalınlıklı tünel flebi kaldırılır. Komşu papillerin altından dikkatli bir şekilde ilerletilen bu tünel, bitişik çekilmeleri birbirine bağlayacak şekilde mezial ve distal yönde genişletilir. Flep, greftle birlikte koronal pozisyona taşınır ve askı sütürlerle sabitlenir (Şekil 5) (Sculean et al., 2016).



Şekil 5. Modifiye koronale kaydırılan tünel tekniğinin aşamaları (Sculean et al., 2016).

Stähli ve arkadaşlarının 2023 yılında gerçekleştirdiği çalışmada, tekniğin subepitelyal bağ dokusu grefti ile birlikte uygulanmasının hem tekli hem de çoklu Miller Sınıf I, II ve III diş eti çekilmelerinde başarılı klinik sonuçlar sağladığını rapor etmiştir (Stähli et al., 2023). Araştırmalar, modifiye koronale kaydırılan tünel tekniğinin subepitelyal bağ dokusu grefti veya diğer yumuşak doku greftleriyle birlikte kullanıldığında Miller Sınıf I, II ve III çekilmelerde başarılı ve öngörülebilir sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur. Gerekli durumlarda, yetersiz vestibüler derinlik göz önüne alınarak vestibüloplasti ile birlikte iki aşamalı cerrahi planlanabilir (Gaikwad, Lele, Dodwad, & Mariam, 2023).

Sonuç olarak; günümüze kadar yapılan çalışmalar modifiye koronale kaydırılan tünel tekniği ile yumuşak doku greftlerinin çeşitli kombinasyonlarının tek veya çoklu diş eti çekilmelerinde başarılı bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir (Gaikwad et al., 2023).

2.8. Tünel Tekniklerinde Biyomateryal Kullanımı

Tünel tekniklerinin başarısını artırmak amacıyla çeşitli biyomateryallerle kombinasyonlar önerilmektedir. Altın standart olarak kabul edilen subepitelyal bağ dokusu grefti, kalın doku elde etme ve uzun dönem stabilite açısından avantajlar sunsa da (Chambrone & Tataakis, 2015), donör saha morbiditesi ve sınırlı doku hacmi gibi nedenlerle alternatif materyaller gündeme gelmiştir. Bu alternatifler arasında mine matriks türevleri, asellular dermal matrix ve otolog kan ürünleri (PRF, CGF) yer almaktadır (Ayub et al., 2014; Miron et al., 2016; Tözüm & Demiralp, 2003).

3. Sonuç

Minimal invaziv cerrahi yaklaşımlar, periodontal plastik cerrahinin evriminde önemli bir dönüm noktasını temsil etmektedir. Bu bağlamda, tünel teknikleri; doku bütünlüğünü koruyan, vaskülarizasyonu destekleyen ve estetik beklentilere yanıt verebilen yapısıyla özellikle ön bölgede tercih edilen güçlü bir tedavi alternatifidir. Tekniklerin evrimi, tek dişten çoklu diş çekilmelerine, geleneksel fleplerden kombine yöntemlere kadar geniş bir uygulama yelpazesi sunmaktadır.

Literatürdeki güncel bulgular, modifiye tünel tekniklerinin; bağ dokusu greftleri, mine matriks proteinleri ve diğer biyoaktif ajanlarla birlikte kullanıldığında hem estetik hem de fonksiyonel olarak başarılı ve öngörülebilir sonuçlar sağladığını ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, vaka seçiminin dikkatle yapılması, flep mobilitesinin yeterli olması ve cerrahın deneyimi gibi faktörler tedavi başarısında belirleyici olmaya devam etmektedir.

Gelecekte, tünel tekniklerinin klinik başarılarını daha da artırmak amacıyla yapılacak randomize kontrollü çalışmalar, uzun dönemli takip verileri ve hasta odaklı değerlendirmeler, bu cerrahi yaklaşımın periodontoloji pratiğindeki yerini daha da pekiştirecektir.

Kaynaklar

- Allen, A. L. (1994). Use of the suprapariosteal envelope in soft tissue grafting for root coverage. I. Rationale and technique. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 14(3), 216-227.
- Armitage, G. C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*, 4(1), 1-6. doi:10.1902/annals.1999.4.1.1
- Aroca, S., Keglevich, T., Nikolidakis, D., Gera, I., Nagy, K., Azzi, R., & Etienne, D. (2010). Treatment of class III multiple gingival recessions: a randomized-clinical trial. *J Clin Periodontol*, 37(1), 88-97. doi:10.1111/j.1600-051X.2009.01492.x
- Ayub, L. G., Ramos, U. D., Reino, D. M., Grisi, M. F., Taba, M., Jr., Souza, S. L., . . . Novaes, A. B., Jr. (2014). A modified surgical technique for root coverage with an allograft: a 12-month randomized clinical trial. *J Periodontol*, 85(11), 1529-1536. doi:10.1902/jop.2014.140111
- Azzi, R., & Etienne, D. (1998). Recouvrement radicaire et reconstruction papillaire par greffon conjonctif enfoui sous un lambeau vestibulaire tunnelisé et tracté coronairement. *J Parodontol Implant Orale*, 17(1), 71-77.
- Barootchi, S., & Tavelli, L. (2022). Tunneled coronally advanced flap for the treatment of isolated gingival recessions with deficient papilla. *Int J Esthet Dent*, 17(1), 14-26.
- Cairo, F., Nieri, M., Cincinelli, S., Mervelt, J., & Pagliaro, U. (2011). The interproximal clinical attachment level to classify gingival recessions and predict root coverage outcomes: an explorative and reliability study. *J Clin Periodontol*, 38(7), 661-666. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01732.x
- Chambrone, L., & Tatakis, D. N. (2015). Periodontal soft tissue root coverage procedures: a systematic review from the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol*, 86(2 Suppl), S8-S1. doi:10.1902/jop.2015.130674
- Friedman, N. (1957). Mucogingival surgery. *Tex. Dent. J.*, 75, 358-362.
- Gaikwad, I., Lele, P., Dodwad, V., & Mariam, S. (2023). Modified Coronally Advanced Tunnel (MCAT) Technique with Subepithelial Connective Tissue Graft (SCTG): A Case Report. *J Young Pharm*, 15(4), 764-766.
- Graziani, F., Gennai, S., Roldán, S., Discepoli, N., Buti, J., Madianos, P., & Herrera, D. (2014). Efficacy of periodontal plastic procedures in the treatment of multiple gingival recessions. *J Clin Periodontol*, 41 Suppl 15, S63-76. doi:10.1111/jcpe.12172
- Grippio, J. O., Simring, M., & Schreiner, S. (2004). Attrition, abrasion, corrosion and abfraction revisited: a new perspective on tooth surface lesions. *J Am Dent Assoc*, 135(8), 1109-1118; quiz 1163-1105. doi:10.14219/jada.archive.2004.0369
- Hofmänner, P., Alessandri, R., Laugisch, O., Aroca, S., Salvi, G. E., Stavropoulos, A., & Sculean, A. (2012). Predictability of surgical techniques used for coverage of multiple adjacent gingival recessions--A systematic review. *Quintessence Int*, 43(7), 545-554.

- Lee, C. T., Hamalian, T., & Schulze-Späte, U. (2015). Minimally invasive treatment of soft tissue deficiency around an implant-supported restoration in the esthetic zone: modified VISTA technique case report. *J Oral Implantol*, 41(1), 71-76. doi:10.1563/aaid-joi-d-13-00043
- Lin, G. H. (2025). Double-vestibular incision subperiosteal tunnel access (double-VISTA) with connective tissue graft for treating multiple gingival recessions: 2-year follow-up. *Clin Adv Periodontics*. doi:10.1002/cap.10333
- Lovegrove, J., & Leichter, J. (2004). Exposed root surface: a review of aetiology, management and evidence-based outcomes of treatment. *N Z Dent J*, 100(3), 72-81.
- Miller, P. D., Jr. (1985). A classification of marginal tissue recession. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 5(2), 8-13.
- Miron, R. J., Sculean, A., Cochran, D. L., Froum, S., Zucchelli, G., Nemcovsky, C., . . . Bosshardt, D. D. (2016). Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future. *J Clin Periodontol*, 43(8), 668-683. doi:10.1111/jcpe.12546
- Needleman, I., Moles, D. R., & Worthington, H. (2005). Evidence-based periodontology, systematic reviews and research quality. *Periodontol* 2000, 37, 12-28. doi:10.1111/j.1600-0757.2004.37100.x
- Raetzke, P. B. (1985). Covering localized areas of root exposure employing the "envelope" technique. *J Periodontol*, 56(7), 397-402. doi:10.1902/jop.1985.56.7.397
- Sculean, A., & Allen, E. P. (2018). The Laterally Closed Tunnel for the Treatment of Deep Isolated Mandibular Recessions: Surgical Technique and a Report of 24 Cases. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 38(4), 479-487. doi:10.11607/prd.3680
- Sculean, A., Cosgarea, R., Stähli, A., Katsaros, C., Arweiler, N. B., Brex, M., & Deppe, H. (2014). The modified coronally advanced tunnel combined with an enamel matrix derivative and subepithelial connective tissue graft for the treatment of isolated mandibular Miller Class I and II gingival recessions: a report of 16 cases. *Quintessence Int*, 45(10), 829-835. doi:10.3290/j.qi.a32636
- Sculean, A., Cosgarea, R., Stähli, A., Katsaros, C., Arweiler, N. B., Miron, R. J., & Deppe, H. (2016). Treatment of multiple adjacent maxillary Miller Class I, II, and III gingival recessions with the modified coronally advanced tunnel, enamel matrix derivative, and subepithelial connective tissue graft: A report of 12 cases. *Quintessence Int*, 47(8), 653-659. doi:10.3290/j.qi.a36562
- Serino, G., Wennström, J. L., Lindhe, J., & Eneroth, L. (1994). The prevalence and distribution of gingival recession in subjects with a high standard of oral hygiene. *J Clin Periodontol*, 21(1), 57-63. doi:10.1111/j.1600-051x.1994.tb00278.x
- Stähli, A., Duong, H. Y., Imber, J. C., Rocuzzo, A., Salvi, G. E., Katsaros, C., . . . Sculean, A. (2023). Recession coverage using the modified coronally advanced tunnel and connective tissue graft with or without enamel

- matrix derivative: 5-year results of a randomised clinical trial. *Clin Oral Investig*, 27(1), 105-113. doi:10.1007/s00784-022-04691-8
- Tözüm, T. F., & Demiralp, B. (2003). Platelet-rich plasma: a promising innovation in dentistry. *J Can Dent Assoc*, 69(10), 664.
- Tözüm, T. F., & Dini, F. M. (2003). Treatment of adjacent gingival recessions with subepithelial connective tissue grafts and the modified tunnel technique. *Quintessence Int*, 34(1), 7-13.
- Tugnait, A., & Clerehugh, V. (2001). Gingival recession-its significance and management. *J Dent*, 29(6), 381-394. doi:10.1016/s0300-5712(01)00035-5
- Wennström, J. L. (1996). Mucogingival therapy. *Ann Periodontol*, 1(1), 671-701. doi:10.1902/annals.1996.1.1.671
- Zabalegui, I., Sicilia, A., Cambra, J., Gil, J., & Sanz, M. (1999). Treatment of multiple adjacent gingival recessions with the tunnel subepithelial connective tissue graft: a clinical report. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 19(2), 199-206.
- Zadeh, H. H. (2011). Minimally invasive treatment of maxillary anterior gingival recession defects by vestibular incision subperiosteal tunnel access and platelet-derived growth factor BB. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 31(6), 653-660.
- Zucchelli, G., & De Sanctis, M. (2000). Treatment of multiple recession-type defects in patients with esthetic demands. *J Periodontol*, 71(9), 1506-1514. doi:10.1902/jop.2000.71.9.1506
- Zucchelli, G., & Mounssif, I. (2015). Periodontal plastic surgery. *Periodontol 2000*, 68(1), 333-368. doi:10.1111/prd.12059
- Zuhr, O., Fickl, S., Wachtel, H., Bolz, W., & Hürzeler, M. B. (2007). Covering of gingival recessions with a modified microsurgical tunnel technique: case report. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 27(5), 457-463.
- Zuhr, O., Rebele, S. F., Cheung, S. L., & Hürzeler, M. B. (2018). Surgery without papilla incision: tunneling flap procedures in plastic periodontal and implant surgery. *Periodontol 2000*, 77(1), 123-149. doi:10.1111/prd.12214

Bölüm 3

AĞIZ MUKOZASINDA GÖRÜLEN PREKANSERÖZ LEZYONLAR

Muhammed Furkan ÖZCAN¹

1 Periodontoloji A.D., Uzm. Dt. E-mail: 3101dtfurkan@gmail.com, ORCID - 0000-0002-7048-0543

Ağız kanserleri, baş - boyun bölgesindeki en sık, orofarengeal kanserler ile beraber dünyadaki en çok 6. ve tüm maligniteler içerisinde de % 4'lük kısmı oluşturmaktadır. (Cunningham vd., 1986; Warnakulasuriya, 2009) Pakistan ve Hindistan gibi ülkelerde daha sık görülmekle birlikte mortalite oranları yüksektir. Ağız içi malignitelerin büyük bir kısmını skuamöz hücreli karsinom (SCC) oluşturmakta ve yaş artışı ile birlikte görülme sıklığı artmaktadır. (Warnakulasuriya, 2009) Hastalığın ilerleyişi ve lokalizasyonu, prognozu etkilemektedir. (Chow, 2020) Oral maligniteler başlangıçta belirti göstermedikleri için genellikle farkedilmemekte, semptomla birlikte sağlık kuruluşuna başvuran hastalarda ise hastalık ileri evrelere ulaşmakta ve prognozu olumsuz etkilemektedir. Hastalığın erken teşhisi 5 yıllık survivali % 83'e çıkarmakta, geç farkedilme ve metastaz durumlarında ise bu oran % 30'un altına düşmektedir. (Messadi, 2013) Malign ve premalign lezyonlarda erken dönem teşhis prognoz açısından oldukça önemli olmaktadır.

Yoğun tütün kullanımı ve betel nut çiğneme, Hüman Papilloma Virüs (HPV), kronik inflamasyon ve alkol tüketimi oral malignite için risk faktörleridir. (Lanzillotta vd., 2017; Trimarchi vd., 2017) Tüm bu risk faktörleri elimine edildiğinde ise oral maligniteler kontrol altına alınabilmektedir. Kontrol altına alınamayan vakalarda ise biyopsi işlemi gerekmektedir. (Joseph, 2002) Detaylı bir muayene ile birlikte oral malignitelerin neredeyse tamamı (% 99) tespit edilebilmektedir. (Walsh vd., 2013)

İnspeksiyon ve palpasyon geleneksel olarak uygulanan teşhis yöntemleridir. Ancak asemptomatik maligniteler ve premalign epitelyal lezyonların komşuluğundaki dokulara ve lenf nodlarına ulaşmadan varlığının anlaşılabilmesi için salivadaki belirteçlerin tespiti, toluidin mavisi ile boyama, ışık esaslı tanı sistemleri ile dokudaki floresans değişiminin değerlendirilmesi yöntemi (otofloresans, optik koherens tomografi) uygulanabilmektedir. (Fu vd., 2020; Kim vd., 2021) Lezyon varlığının tespit edilmesinde yapay zekanın da uzmanlar kadar etkili olduğu, son yıllarda yapılan çalışmalarda ifade edilmektedir. (LeCun, Bengio ve Hinton, 2015)

Oral Mukozada Görülen Potansiyel Malign Lezyonlar

Liken planus, eritroplaki, lökoplaki, diskoid lupus eritematozus (DLE), aktinik (solar) şelitis, oral submukozal fibröz, kronik inflamasyon ve nikotin stomatitis gibi durum ve hastalıklar şüpheli oral mukozal lezyonları içermektedir. Potansiyel malign oral epitelyal lezyonların çoğu kansere ilerlememektedir. (İlhan, Guneri ve Wilder-Smith, 2021)

Oral Liken Planus (OLP)

Orta ve ileri yaştaki kadınlarda erkeklere göre 2 kat fazla görülen, deri ve oral mukozayı etkileyen, kronik mukokütanöz enflamatuvar bir hasta-

lıktır. Deri lezyonları morumsu, kaşıntılı papüller ve plaklar şeklindedir. Ekstremitelerde fleksör kısımları etkilemektedir. Oral lezyonlar %20 - 40 oranında deri lezyonları ile birlikte görülmektedir. Genellikle bilateral ve multipledır. Nedeni tam olarak bilinmemekte, otoimmün bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. Klinik olarak farklı görünümlere sahiptir. Papiller, retiküler (en yaygın tip, Wickham çizgileri), eroziv, atrofik, hipertrofik, büllöz pigmentli olmak üzere yedi klinik alt tipi bulunmaktadır. (Şekil 1, 2) En çok etkilenen bölgeler bilateral bukkal mukoza, alveolar mukoza, dil, dudak ve dişetleridir. (Şekil 3, 4, 5) Dil üzerindeki görüntüsü papilla atrofisi oluşturan keratotik plaklar şeklindedir. Yanak mukozası en sık görüldüğü bölgedir. (Şekil 1) Dişeti lokasyonunda olanlar ise deskuamatif gingivitis görünümündedir. Lezyonlarda simetrik dağılım vardır. Ağız içerisinde görülen lezyonlar genellikle semptomsuz olup eroziv, atrofik, büllöz ve gingival yerleşimli olanlarda hafif yanma ve şiddetli ağrı arasında çeşitli belirtiler görülebilmektedir. Lichen planusun malign dönüşüm riski düşüktür. Tüm klinik tipleri incelendiğinde maligniteye yatkınlık en çok eroziv lezyonlarda, bunu atrofik tip takip etmekte ve en az retiküler tip de görülmektedir. (Maymone, 2019) Histopatolojik görünüm karakteristik olmakla birlikte benzer görünüm ilaca bağlı olarak da gelişebileceği bilinmelidir.



Şekil 1. Yanak mukozasında bulunan ve Wickham çizgileri gözlemlenen bir OLP vakası. (RICHARD P. USATINE, MD, AND MICHELLE TINITIGAN, MD *Diagnosis and Treatment of Lichen Planus Am Fam Physician. 2011;84(1):53-60*)



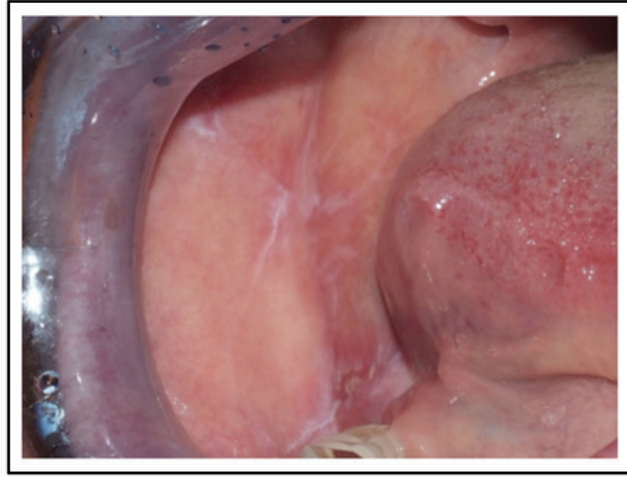
Şekil 2. *Eroziv Liken Planus (Courtesy of Robert O. Greer, DDS, ScD, CO, USA)*



Şekil 3. *Dil üzerinde görülen OLP (A.O.M.S.S.)*



Şekil 4. Dudak yerleşimli OLP'nin atrofik ve çizgisel görünümü (a), eroziv lezyon (b) (Marcu, C. A., Parlatescu, I., Tovar, S., Nicolae, C. L., Costache, M., & Tovar, M. (2024). *Lichen Planus of the Lip—Case Series and Review of the Literature. Medicina*, 60(6), 987)



Şekil 5. 52 yaşındaki erkek hastada histopatolojik olarak doğrulanmış OLP'li hastanın yanak mukozasında görülen beyaz retiküler çizgiler. (Abati S, Bramati C, Bondi S, Lissoni A, Trimarchi M. *Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. Int J Environ Res Public Health*. 2020 Dec 8;17(24):9160)

Oral mukozadaki epitel parakeratinize ve hiperkeratinize yapıda olup, reteler testere dişi görünümünde ve düzensiz olabilmektedir. Farklı derecelerde akantoz ve bazen atrofi bulunabilmektedir. Bazal tabaka subepitelyal alanda bulunan bant tarzındaki lenfositlerden zengin inflamasyona bağlı olarak düzensiz görünmektedir. Bazal tabakaya yakın bölgede intraepitelyal alanda apoptotik cisimler halinde nekrotik keratinositler ile lenfosit ekzositozu izlenmektedir. Epitelin içerisindeki Langerhans hücreleri ile sitotoksik T lenfosit sayılarında artış olmaktadır. Hiperkeratoza bağlı olarak OLP vakalarında *Candida* enfeksiyonları da meydana gelebilmektedir. Böyle bir durumda üst epitelyal katmanlarda spor ve hifa görülebilmektedir. Eğer yanma ve ağrı gibi semptomlar mevcutsa *Candida* enfeksiyonların da eklenmesiyle klinik şikayetler daha da artabilmektedir.

Lökoplaki

Kazıma ile uzaklaştırılamayan, oral (dil, dişeti ve yanak yüzeyi) ve genital mukozada görülebilen beyaz veya gri renkli yama veya bant tarzındaki mukozal lezyonlardır. En sık karşılaşılan premalign lezyonlar olduğundan dolayı değerlendirilmesi dikkatli yapılmalıdır. Lökoplaki sıklıkla orta-ileri yaş grubu ve erkeklerde görülmektedir. Yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Lökoplaki oral mukozada görülen başka bir hastalık ile ilişkilendirilmeyen hiperkeratotik alanları ifade eden klinik bir tanımlamadır. Lökoplaki bulunan her 10 bireyden 8'i sigara kullanmakta ve sigara kullanım sıklığı lezyonun derecesi ile ilişki göstermektedir. Ayrıca alkol kullanan ve beraberinde sigara içen bireylerde lökoplaki gelişme riski daha da artmaktadır. *Candida*, sifiliz ve HPV enfeksiyonları da lökoplaki lezyonlarının oluşumuna zemin hazırlamaktadır. İlâveten kronik travma, kötü oral hijyen, avitaminoz (özellikle A vitamini), kimyasal irritasyon ve galvanik akım risk faktörü olarak bilinmektedir.

Ağız içerisinde en yaygın olarak yanak mukozası, alveolar mukoza, dil, damak ve ağız tabanında görülmektedir. Bu bölgelerde düşük riskli beyaz bir lezyon ile tabanında karsinom veya displazi olan bir lezyonun ayırt edilmesi elzemdir. Displazik lezyonlarda epitel hücrelerinin sitoplazmalarında glikojen kaybı olmaktadır. Bu bölgeler % 5'lik asetik asit ile beyaz, toluidin mavisi ile de mavimsi görüntü vermektedir. Bu boyama yöntemleri ile lökoplakilerde displazilerin erken teşhis edilmesine yönelik çeşitli araştırmalar da yapılmıştır. (Cancela-Rodríguez vd., 2011) Lökoplaki idiyopatik bir lezyondur ve liken planus, kronik irritasyon, beyaz süngerimsi nevus, lökoödem, beyaz fungal enfeksiyonlar ve aspirin yanıkları lökoplakiye benzer klinik tablo oluşturduğundan klinik ve histolojik açıdan ayırım yapılması gerekmektedir. (Axéll vd., 1996) Doğrudan histolojik bağlantı olmadığında displazi derecesi de bilinmemektedir. (Van der Waal, 2014; Warnakulasuriya, Johnson ve Van der Waal, 2007) Lökoplakiler klinik olarak ikiye ayrılmaktadır: (Tablo 1)

Lököplaki		
Homojen		Non-homojen
*uniform ve düz *görünümde *daha yaygın *genellikle iyi huylu	*** Ayrım klinik olarak yapılmaktadır. ***	*farklı görünümde *düz-benekli, beyaz, kırmızı, nodüler, ekzofitik veya papiller/verrüköz yapıda (Haim, 1981) *daha yüksek malign dönüşüm riski (Bouquot ve Whitaker, 1994)

Tablo 1. *Homojen ve non-homojen lököplaki arasındaki farklar.*

Displazik değişim lezyon kalınlığı ile doğru orantılıdır. (Haim,1981) Ayrıca lököplaki lezyonlarında premalignite riskinin lezyon içerisindeki epitel hücrelerinin displazi derecesine, lezyonun büyüklüğü ve yeri ile birçok alanda görülmesi ile ilişkisi bulunmaktadır. Displazideki artış kanser gelişim riskini de artırmaktadır. Lököplazik lezyonların % 5 - 25'inde displazi görülmekte, diğerlerinde ise sadece keratinizasyon artışı olmaktadır. Displazi reversibldır ve lököplakilerde en çok % 5 oranında karsinom gelişmektedir.

Özel bir lököplaki çeşidi olan proliferatif verrüköz lököplaki (PVL) tütün ve alkol kullanım hikayesi olmayan, orta - ileri yaşta kadınları etkileyen, büyük bir alanda tutulum yapan, karsinom gelişme riski oldukça yüksek olan multifokal bir lezyondur. Çalışmalarda lezyonların tamamının karsinomaya dönüştüğü ileri sürülmüştür. (Wetzel ve Wollenberg, 2020; Maymone vd., 2019) Genellikle non-homojen beyaz plaklardır ve ilerlemesi halinde ekzofitik ve verrüköz hale gelmektedirler. (Şekil 6) Periferik verrüköz lököplakinin spesifik tanı kriterleri tabloda ifade edilmiştir: (Tablo 2) (Cerero Lapiedra vd., 2010; Warnakulasuriya, 2018; Wetzel ve Wollenberg, 2020)

PVL' nin spesifik tanı kriterleri	1	Ağız içerisinde verrüköz bir sahanın varlığı
	2	Oral kavitede (en sık gingiva, alveoler mukoza ve damak o.ü.) > 2 bölgedeki lökoplazik lezyon varlığı
	3	İnvaziv Oral Skuamoz Hücreli Karsinom' un (OSHK) biyopsi ile ayrıştırılması
	4	Tedavi geçmişi olan bir bölgedeki nüks
	5	Hastalığın gelişim aşamasında büyüyen lezyonlar

Tablo 2. Periferik verrüköz lökoplakinin (PVL) spesifik tanı kriterleri, o.ü.: olmak üzere



Şekil 6. Proliferatif verrüköz lökoplaki (PVL) (Bagan JV, Jiménez-Soriano Y, Diaz-Fernandez JM, Murillo-Cortés J, Sanchis-Bielsa JM, Poveda-Roda R, Bagan L. Malignant transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral squamous cell carcinoma: a series of 55 cases. Oral Oncol. 2011 Aug;47(8):732-5)

Eritroplaki

Klinik veya patolojik olarak herhangi bir hastalık grubuna dahil edilemeyen ateşli kırmızı yama, olarak tanımlanmaktadır. (Pindborg, Reichart, Smith ve van der Waal, 1997) Lökoplakiye göre daha az görülmektedir; mat, yüzeyi düz veya hafif çökük, yumuşak, kadifemsi yapıda kırmızı

bir lezyondur. (Lapthanasupkul, Poomsawat ve Punyasingsh, 2007; McCullough, Prasad ve Farah, 2010) Eritrolökoplaki, lökoeritroplaki ve benekli eritroplaki gibi diğer eritroplaki çeşitleri ise kırmızı-beyaz lezyon olarak görünmektedir. (Villa A, Villa C ve Abati, 2011) Genellikle semptom yoktur ancak ağrı ve yanma bulguları gözlemlenebilmektedir. (Villa A, Villa C ve Abati, 2011) Orta - ileri yaşlı kişilerde ve genellikle erkeklerde görülmektedir. Klinik muayenede yumuşak damak (en sık), ağız tabanı, dilin laterali ve bukkal mukozada gözlemlenmektedir. (Şekil 7, 8, 9) (Warnakulasuriya, 2018) Candida, sistemik lupus eritematozus (SLE), mukozitis, protez stomatiti ve liken planustan ayırt edilmesi gerekmektedir. (Villa A, Villa C ve Abati, 2011) Bu lezyonların gelişiminde etyolojik faktör olarak alkol ve tütün kullanımı kabul edilmektedir. (W.H.O., International Agency for Research on Cancer, 2017) Diğer mukozal lezyonlara kıyasla oral eritroplaki malign transformasyon açısından en yüksek riske sahiptir.

Klinik olarak teşhis edilen bir eritroplaki histolojik olarak değerlendirildiğinde; epitelyal displazi, karsinoma in-situ veya mikro-invaziv kanser gözlemlenebilmektedir. Çalışmalarda biyopsi ile alınan parçaların % 85 oranında malignite riski gösterdiği bildirilmiştir. (Haim, 1981) Teşhis edilen tüm eritroplakiler şiddetli epitelyal displazi ve histolojik karsinoma in-situ odakları içermesi riski bulundurmalarından dolayı klinik yaklaşım açısından malignite şüphesi ile değerlendirilmelidir. (W.H.O., International Agency for Research on Cancer, 2017) Eritroplaki genellikle tek merkezlidir ve nadiren ağızda geniş alanları kapsamaktadır. Lezyon palpasyonda invaziv karsinom gelişene kadar yumuşak bir yapıya sahiptir.



Şekil 7. Dilin lateralinde bulunan bir eritroplaki. (Woo SB. Oral Epithelial Dysplasia and Premalignancy. Head Neck Pathol. 2019 Sep;13(3):423-439)



Şekil 8. Yumuşak damakta lokalize olan bir eritroplaki. Biyopsi alınmış ve histolojik değerlendirmede şiddetli displazi tespit edilmiştir. (Warnakulasuriya S. *Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018 Jun; 125(6):582-590)



Şekil 9. Sert damakta görülen eritroplazik alan (Abati S, Bramati C, Bondi S, Lissoni A, Trimarchi M. *Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. Int J Environ Res Public Health.* 2020 Dec 8; 17(24):9160)

Oral Submukozal Fibrozis

Kronik, progresif ve fibrotik karakterli malign transformasyon açısından yüksek riskli (yassı epitel hücreli karsinom) bir hastalıktır. (Özcan, 2007; Sharma, Shetty ve Radhakrishnan, 2018) Özellikle Asya bölgesindeki ülkelerde (Hindistan, Pakistan, Tayvan, Endonezya, Güney Çin)

sık görülmektedir. Sklerodermanın ağız içerisindeki lokalize şekline benzemektedir. Bukkal mukoza (en sık), dil, dudak ve gingivada görülmektedir. (Şekil 10) (Maymone vd., 2019) Etiyolojisinde betel yaprağının çiğnenmesi ve çeşitli vitamin ile minerallerin eksikliğine bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. (Morassi vd., 2001; Arakeri ve Brennan, 2013) Klinik muayenede epitelde atrofi, submukozal dokularda fibrozis ve mukozada beyazlık vardır. Fibrozis durumu zamanla artmakta, fibrotik mukozal bantlar görülmektedir. Oral mukozada gergin deri görünümü vardır ve ağız açarken zorluk oluşturmaktadır. Fibroze bağlı gelişen trismus ilk belirtilerdendir ve zamanla mukozada yanma ve ağrı şikâyeti gelişmektedir. Dildeki papillalarda atrofi oluşmakta ve dil hareketliliği kısıtlanmaktadır. (Warnakulasuriya, 2018; Maymone vd., 2019) Yutkunma ve konuşma zorluğu da gelişebilmektedir. (Özcan, 2007) Bilinen bir tedavisi bulunmamaktadır. Bu hastalarda sıklıkla yassı epitel hücreli karsinoma veya daha az sıklıkta verrüköz karsinoma gelişebilmektedir.



Şekil 10. Oral Submuköz Fibrozis varlığında (a) yanaklarda çöküntü, ağız açıklığında kısıtlılık, palatal mukozada rengin açılması (soluklaşma) ve küçük dil şeklindeki değişim, (b) yumuşak damakta renk belirgin soluk veya mermer benzeri görünüm, (c) bukkal mukozada şiddetli eritem ve sertlik, soluk renkli yumuşak damak, (d) soluk ve fibrotik görünümlü dil laterali ve çok sayıda eritemli alan içermekte, (e) soluk renkli ve şiddetli fibrotik alt dudak mukozası, (f) dil ventral yüzeyinde ve ağız tabanında belirgin soluk renk, dudaklarda incelme, ağız açıklığında kısıtlılık ve anguler keilit varlığı. (More CB, Rao NR. Proposed clinical definition for oral submucous fibrosis. J Oral Biol Craniofac Res. 2019 Oct-Dec;9(4):311-314)

Aktinik Şelitis (Solar Şelitis)

Güneş ışığına bağlı olarak genellikle alt dudakta gelişen, orta-ileri yaşlarda ve açık tenli bireylerde görülen premalign lezyonlardır. Çiftçilerde, beyaz tenlilerde ve yaşlılarda yüz, boyun ve ekstremitelerde (güneş ışığına maruz kalan alanlar) sık görülmektedir. Düzensiz şekilde, keratotik yapıda ve döküntülü olabilen gri-beyaz plaklardır. Dudakta ve vermillion hattında soluklaşan odaklar halinde görülebilmekte, üzerinde keratinizasyon ve kabarıklık izlenebilmektedir. (Şekil 11) Lezyonlar genellikle reverzibl değildir. Erken lezyonlarda topikal antienflamatuvar, güneş koruyucu ve kemoterapötikler önerilmektedir. Lezyonun malign hale gelmesi uzun zaman almakta ve geç metastaz yapmaktadır. (Yücetaş, 2005; Regezi, Sciubba ve Jordan, 2016) Tütün kullanımına bağlı olarak lezyonlara ülsere alanlar eşlik edebilmektedir. (Kutluay ve Çankal, 2009) Lezyonların tedavisi eksizyon ile yapılmakta, komşuluğundaki dokularda yeni lezyonların gelişme ihtimalinden dolayı düzenli takip tavsiye edilmektedir.



Şekil 11. Aktinik şelitis; kserozis (a), hiperkeratozis (b), benekli görünüm (c), vermillion sınırının düzensiz demarkasyonu (d), çatlaklar (e), plak (f)

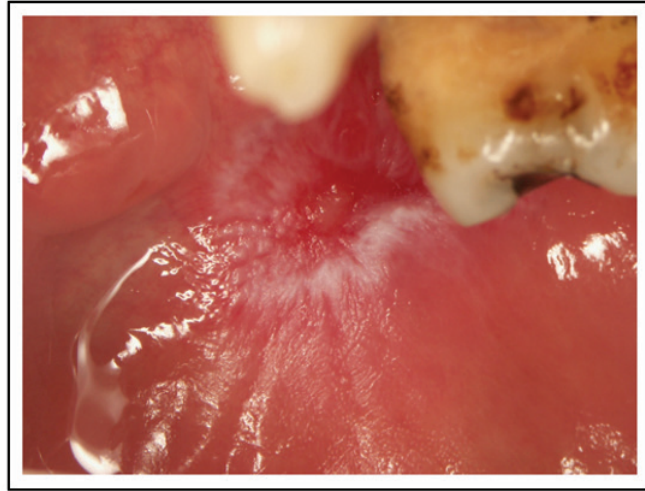
Diskoid Lupus Eritematozus (DLE)

Sistemik belirtilerle ya da izole mukokutanöz lezyonlar ile karakterize olan, nedeni bilinmeyen, kronik otoimmün-mukokutanöz ve birçok formda bulunan bir hastalıktır. Klinik teşhiste oral lökoplaki ve eroziv liken planustan ayırtilmesi önemlidir. DLE’ de lezyonlar atrofik, ülsere ve eritemli plaklar şeklinde ve ağrılı tarzdadır. Gingival marjinde, atake gingivada ve alt ve üst çene anterior interdental alandaki kızarıklık ile Nikolsky bulgusunun + olması, telenjektazi ve yayılan beyaz çizgiler bu hastalığa özgü be-

lirteçlerdir. (Şekil 12, 13) Deri tutulumu olmaksızın mukozada belirtilerin ortaya çıkması beklenmemektedir. Kesin tanı histopatolojik değerlendirme sonucunda konulmaktadır. (Keskiner, Taşkan, Aydogdu ve Yıldız, 2014)



Şekil 12. DLE'nin dudak lezyonu; merkezi atrofi ve dışa doğru yayılan beyaz hiperkeratotik strialar (Prof. Ivan Alajbeg'in izniyle)



Şekil 13. DLE'nin oral mukozal lezyonu; merkezi atrofik ve eroziv, çevresine doğru yayılan hiperkeratotik strialarla çevrili (Prof. Ivan Alajbeg'in izniyle)

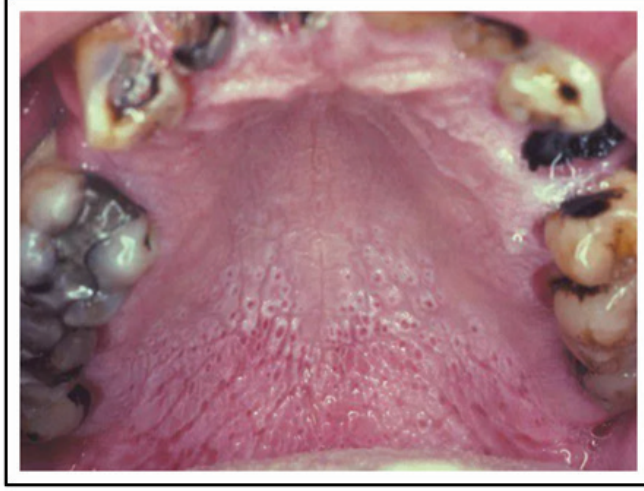
Nikotin Stomatitis (Nicotine Palatinus)

Uzun süreli sigara kullanımına bağlı mukozada, dişlerde ve restorasyonlarda renk değişimi; melanin hiperpigmentasyonu, lökoödem, kıllı dil, yanık ve ağız kanserine yakalanma riskinde artış meydana gelmekte bununla birlikte minör tükürük bezi duktuslarını ilgilendiren bening lezyonlara da neden olabilmektedir. Ayrıca yanak ve sert damak mukozasında hiperkeratoz ve akantoz ile karakterize değişiklikler meydana gelmektedir. (Rubin, 1998; Regezi, Sciubba ve Jordan, 2016) Bu hastalık tütünün kimyasal irritasyonundan ziyade ısı artışına bağlı meydana gelmektedir. Pipo kullanımının sigaraya göre daha yüksek ısı oluşturmaları lezyonların daha kolay gelişmesine neden olabilmektedir. Ayrıca çok sıcak gıdaların uzun süreli tüketiminin de benzer lezyonların gelişimine zemin oluşturabileceği ifade edilmektedir. (Yücetaş, 2005; Özcan, 2007)

Nikotin stomatitis (NS) sert damağın arka kısmı ile - yumuşak damağın ön bölgesinde görülen, yuvarlak, milimetrik çapta, belirgin sınırlı, hafif kabarık, beyaz renkli - ortası eritemli / kırmızı papüller lezyon şeklindedir. (Şekil 14, 15) Papüller, minör tükürük bezlerinin kanallarının ağzında bulunmaktadır. Klinik gözlemlerde kırmızı noktalar, minör tükürük bezi kanallarının inflamasyonlu şeklidir. (Wood ve Goaz ,1997; Özcan, 2007)



Şekil 14. *Nikotin stomatitis (Dashti, H., & Sundaram, D. (2024). The association between nicotine stomatitis and waterpipe smoking. Tobacco induced diseases, 22, 10.18332/tid/189600)*



Şekil 15. *Pipo kullanan bireyde görülen nikotin stomatitisi. Gingival mukoza da keratinize yapıdadır. (MEDizzy’den alınmıştır.)*

Nikotin stomatitisindeki lezyonlar yalnız damak bölgesinde değil sigara ve puronun temas halinde olduğu dudak mukozasında da gelişebilmektedir. (Yücetaş, 2005; Özcan, 2007) Protez kullanan bireylerde lezyon protezin altında görülmezken protez kenarında bulunabilmektedir. Sigara kullanım süresinin ve yaştan artmasıyla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Sigaranın bırakılması lezyonlarda iyileşmeyi sağlamaktadır. Geçmeyen lezyonlarda lökoplaki şüphesi ile biyopsi alınması gerekmektedir. (Yücetaş, 2005; Laskaris, 2007) Bu lezyonlar premalign özellik taşımamaktadır. Lezyonların histopatolojik değerlendirmesi yapıldığında hiperkeratoz, akantoz, subepitelyal bölgede hafif kronik inflamasyon ve tükürük bezi duktus epitelinde skuamoz metaplazi izlenmektedir. Bu hastalığın görüntüsü tipik olduğu için genellikle biyopsi gerekmemektedir. Klinik patolojiden şüphelenildiğinde histopatolojik değerlendirme yapılabilir.

Kronik İnflamasyon Varlığı

Oral mukozanın devamlı travmaya maruz kalması dokularda malignitenin gelişmesinde önemli bir etkidir. Kronik enflamatuvar süreç oksidatif stres ve DNA hasarına yol açarak kanserojen süreci başlatmaktadır. (Van der Waal, 2014) Uygun tasarlanmamış protetik restorasyonlar (hareketli bölümlü protez, tam protez ve sabit protezler), yanak ve dudak ısırma, keskin kenar ve köşeye sahip olan diş ve restorasyonlar kronik inflamasyona yol açmaktadır. (Piemonte, Lazos ve Brunotto, 2010) (Şekil 16)



Şekil 16. 53 yaşındaki kadın hastada kronik irritasyona bağlı olarak (yanak ısırma) yanak iç yüzeyinde görülen ülserasyonla birlikte çok sayıda eritroplaki alan; invaziv skuamöz hücreli karsinoma tanısı konulmuş. (Abati S, Bramati C, Bondi S, Lissoni A, Trimarchi M. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Dec 8;17(24):9160)

Kronik irritasyon oral mukozada yeni bir lezyon oluşturabilirken halihazırdaki lezyonun prognozunu da malign hale dönüştürebilmektedir. Çalışmalarda kronik irritasyonun oral mukozadaki maligniteler için hem etyolojik hem de progresif faktör olabileceği kabul edilmektedir. (Piemonte, Lazos ve Brunotto, 2010; Van der Waal, 2014)

Sonuç

Erken teşhis oral malignitelerde mortalite ve morbiditeyi azaltmada en etkili yaklaşım olmakla birlikte cerrahi işlemlerin olumsuz etkilerini de en aza indirmektedir. (Scott, Grunfeld ve McGurk, 2006) Görsel muayene hastalığın teşhisinde tek başına güçlü bir gösterge olmayıp kantitatif olarak doğrulanmış teşhis yöntemine ihtiyaç olmaktadır. (Epstein, Güneri, Boyacıoğlu ve Abt, 2012) Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) malignite şüphesi olan lezyonların lokalizasyonunu, büyüklüğünü ve yayılımını belirlemede yardımcı olmakla beraber premalign lezyon teşhisinde hassas değildir. Optik koherens tomografi (OCT) ve otofloresans gibi yardımcı klinik görüntüleme yöntemleri teşhise yardımcı olması amacıyla kullanılmaktadır. (Camalan vd., 2021)

Erken teşhiste en büyük sorumluluk hekime ve hastaya düşmektedir. Şüphelenilen durumlarda lezyonlar premalignite ve malignite açısından detaylı bir şekilde değerlendirilmelidir. Etyolojik faktörler göz önüne alınarak hastalar bilgilendirilmeli ve alışkanlıkların düzenlenmesi konusunda motivasyon verilmelidir. İnspeksiyon ve palpasyon dışında klinisyene yardımcı tanı yöntemlerinin kullanılması teşhisi kolaylaştırmaktadır. Erken teşhiste altın standartın histopatoloji olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKÇA

A.O.M.S.S.

- Abati S, Bramati C, Bondi S, Lissoni A, Trimarchi M. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Dec 8;17(24):9160.
- Arakeri, G., & Brennan, P. A. (2013). Oral submucous fibrosis: an overview of the aetiology, pathogenesis, classification, and principles of management. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 51(7), 587-593.
- Awan, K. H., Morgan, P. R., & Warnakulasuriya, S. (2011). Evaluation of an autofluorescence based imaging system (VELscope™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *Oral oncology*, 47(4), 274-277.
- Axéll, T., Pindborg, J. J., Smith, C. J., Van der Waal, I., & an International Collaborative Group on Oral White Lesions. (1996). Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18–21 1994. *Journal of oral pathology & medicine*, 25(2), 49-54.
- Bagan JV, Jiménez-Soriano Y, Diaz-Fernandez JM, Murillo-Cortés J, Sanchis-Bielsa JM, Poveda-Roda R, Bagan L. Malignant transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral squamous cell carcinoma: a series of 55 cases. *Oral Oncol*. 2011 Aug;47(8):732-5.
- Bellini, C., Trimarchi, M., Gerevini, S., & Bussi, M. (2008). Multiple mucosal involvement in cicatricial pemphigoid. In *Abstract book ARS 2008*.
- Biafora, M., Bertazzoni, G., & Trimarchi, M. (2014). Maxillary sinusitis caused by dental implants extending into the maxillary sinus and the nasal cavities. *Journal of Prosthodontics*, 23(3), 227-231.
- Bouquot, J. E., & Whitaker, S. B. (1994)
- Camalan, S., Mahmood, H., Binol, H., Araujo, A. L. D., Santos-Silva, A. R., Vargas, P. A., ... & Gurcan, M. N. (2021). Convolutional neural network-based clinical predictors of oral dysplasia: Class activation map analysis of deep learning results. *Cancers*, 13(6), 1291..
- Cancela-Rodríguez P, Cerero-Lapiedra R, Esparza-Gómez G, Llamas-Martínez S, Warnakulasuriya S. The use of toluidine blue in the detection of pre-malignant and malignant oral lesions. *J Oral Pathol Med*. 2011 Apr;40(4):300-4.
- Cerero Lapiedra, R., Baladé Martínez, D., Moreno López, L. A., Esparza Gómez, G., & Bagán Sebastián, J. V. (2010). Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria.
- Cunningham, M. J., Johnson, J. T., Myers, E. N., Schramm Jr, V. L., & Thearle, P. B. (1986). Cervical lymph node metastasis after local excision of early squamous cell carcinoma of the oral cavity. *The American journal of surgery*, 152(4), 361-366.
- Dashti, H., & Sundaram, D. (2024). The association between nicotine stomatitis

- and waterpipe smoking. *Tobacco induced diseases*, 22, 10.18332/tid/189600
- Epstein, J. B., Güneri, P., Boyacioglu, H., & Abt, E. (2012). The limitations of the clinical oral examination in detecting dysplastic oral lesions and oral squamous cell carcinoma. *The Journal of the American Dental Association*, 143(12), 1332-1342.
- Esteva, A., Kuprel, B., Novoa, R. A., Ko, J., Swetter, S. M., Blau, H. M., & Thrun, S. (2017). Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *nature*, 542(7639), 115-118.
- Fu, Q., Chen, Y., Li, Z., Jing, Q., Hu, C., Liu, H., ... & Xiong, X. (2020). A deep learning algorithm for detection of oral cavity squamous cell carcinoma from photographic images: A retrospective study. *EClinicalMedicine*, 27.
- Gulshan, V., Peng, L., Coram, M., Stumpe, M. C., Wu, D., Narayanaswamy, A., ... & Webster, D. R. (2016). Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. *jama*, 316(22), 2402-2410.
- Haim, S. (1981). Oral leukoplakia. *Harefuah*, 101(1-2), 35-37.
- Ilhan, B., Guneri, P., & Wilder-Smith, P. (2021). The contribution of artificial intelligence to reducing the diagnostic delay in oral cancer. *Oral oncology*, 116, 105254.
- Joseph, B. K. (2002). Oral cancer: prevention and detection. *Medical Principles and Practice*, 11(Suppl. 1), 32-35., 11 (Ek 1), 32-35.
- Keskiner, İ., Taşkan, M., Aydogdu, A., & YILDIZ, L. (2014). Diskoid lupus eritema tozus ağız bulguları: olgu sunumu. *Cumhuriyet Dental Journal*, 17(4), 408-413.
- Kim, D. H., Song, E. A., Kim, S. W., & Hwang, S. H. (2021). Efficacy of toluidine blue in the diagnosis and screening of oral cancer and pre-cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Otolaryngology*, 46(1), 23-30.
- Kutluay, A., & Çankal, D. (2009). Oral mukozanın premalign beyaz lezyonları. *Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, 30(2), 75-86.
- Lanzillotta, M., Campochiaro, C., Trimarchi, M., Arrigoni, G., Gerevini, S., Milani, R., ... & Della-Torre, E. (2017). Deconstructing IgG4-related disease involvement of midline structures: Comparison to common mimickers. *Modern Rheumatology*, 27(4), 638-645.
- Lapthanasupkul, P., Poomsawat, S., & Punyasingh, J. (2007). A clinicopathologic study of oral leukoplakia and erythroplakia in a Thai population. *Quintessence International*, 38(8).
- Laskaris, G. (2007). çev. Esma Kürklü. Ağız hastalıklarının tedavileri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, (s 47), 71.
- LeCun, Y., Bengio, Y., & Hinton, G. (2015). Deep learning. *nature*, 521(7553), 436-444.
- Marcu, C. A., Parlatescu, I., Tovar, S., Nicolae, C. L., Costache, M., & Tovar, M. (2024). Lichen Planus of the Lip—Case Series and Review of the Literature. *Medicina*, 60(6), 987

- Maymone, M. B., Greer, R. O., Kesecker, J., Sahitya, P. C., Burdine, L. K., Cheng, A. D., ... & Vashi, N. A. (2019). Premalignant and malignant oral mucosal lesions: Clinical and pathological findings. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 81(1), 59-71.
- McCullough, M. J., Prasad, G., & Farah, C. S. (2010). Oral mucosal malignancy and potentially malignant lesions: an update on the epidemiology, risk factors, diagnosis and management. *Australian dental journal*, 55, 61-65.
- Morassi, M. L., Trimarchi, M., Nicolai, P., Gregorini, G., Maroldi, R., Specks, U., & Facchetti, F. (2001). Cocaine, ANCA, and Wegener's granulomatosis. *Pathologica*, 93(5), 581-583.
- More CB, Rao NR. Proposed clinical definition for oral submucous fibrosis. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2019 Oct-Dec;9(4):311-314.
- Neville, B. W., & Day, T. A. (2002). Oral cancer and precancerous lesions. *CA: a cancer journal for clinicians*, 52(4), 195-215.
- Özcan, İ.(2007). Sistemik Yaklaşımlarla Oral Diagnoz. İstanbul:Nobel Tıp
- Piemonte, E. D., Lazos, J. P., & Brunotto, M. (2010). Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer. *Journal of oral pathology & medicine*, 39(7), 513-517.
- Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ, van der Waal I. Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa. International histological classification of tumours. World Health Organization; 1997.
- Regezi, J. A., Sciubba, J., & Jordan, R. C. (2016). Oral pathology: clinical pathologic correlations. Elsevier Health Sciences.
- Rethman, M. P., Carpenter, W., Cohen, E. E., Epstein, J., Evans, C. A., Flaitz, C. M., ... & American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Screening for Oral Squamous Cell Carcinomas. (2010). Evidence-based clinical recommendations regarding screening for oral squamous cell carcinoma. *The Journal of the American Dental Association*, 141(5), 509-520.
- RICHARD P. USATINE, MD, AND MICHELLE TINITIGAN, MD Diagnosis and Treatment of Lichen Planus *Am Fam Physician*. 2011;84(1):53-60
- Rubin, M. K. (1998). *Color Atlas of Common Oral Diseases*. New York State Dental Journal, 64(2), 77.
- Scott, S. E., Grunfeld, E. A., & McGurk, M. (2006). Patient's delay in oral cancer: A systematic review. *Community dentistry and oral epidemiology*, 34(5), 337-343.
- Sharma, M., Shetty, S. S., & Radhakrishnan, R. (2018). Oral submucous fibrosis as an overhealing wound: Implications in malignant transformation. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, 13(3), 272-291.
- Trimarchi, M., Bertazzoni, G., & Bussi, M. (2014). Cocaine induced midline destructive lesions. *Rhinology*, 52(2), 104-111.
- Trimarchi, M., Bondi, S., Della Torre, E., Terreni, M. R., & Bussi, M. (2017). Palate perforation differentiates cocaine-induced midline destructive lesions from granulomatosis with polyangiitis. *Acta Otorhinolaryngologica*

Italica, 37(4), 281.

- Van der Waal, I. (2014). Oral potentially malignant disorders: is malignant transformation predictable and preventable?. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 19(4), e386.
- Varshni, D., Thakral, K., Agarwal, L., Nijhawan, R., & Mittal, A. (2019, February). Pneumonia detection using CNN based feature extraction. In 2019 IEEE international conference on electrical, computer and communication technologies (ICECCT) (pp. 1-7). IEEE.
- Walsh, T., Liu, J. L., Brocklehurst, P., Glenn, A. M., Lingen, M., Kerr, A. R., ... & Scully, C. (2013). Clinical assessment to screen for the detection of oral cavity cancer and potentially malignant disorders in apparently healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11).
- Warnakulasuriya, S. (2009). Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral oncology*, 45(4-5), 309-316.
- Warnakulasuriya, S. (2018). Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 125(6), 582-590.
- Warnakulasuriya, S., Johnson, N. W., & Van der Waal, I. (2007). Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *Journal of oral pathology & medicine*, 36(10), 575-580.
- Wetzel, S. L., & Wollenberg, J. (2020). Oral potentially malignant disorders. *Dental Clinics*, 64(1), 25-37.
- Woo SB. Oral Epithelial Dysplasia and Premalignancy. *Head Neck Pathol*. 2019 Sep;13(3):423-439.
- Wood, N. K., & Goaz, P. W. (1997). *Differential Diagnosis of Oral and Maxillofacial Lesions*. 5 (sup) th ed. St. Louis: Mosby, 137-42.
- World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Oral Atlas [Internet]. [cited 2017]
- Yücetaş, Ş. (2005). *Ağız ve Çevre Dokusu Hastalıkları*. Ankara: Atlas Kitapçılık