

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

GİNGİVEKTOMİ SONRASI HİYALURONİK ASİT UYGULAMASININ YARA YERİ İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

SAHAR HASANZADEH

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

MART 2016


GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Gazi
1926

GİNGİVEKTOMİ SONRASI HİYALURONİK ASİT UYGULAMASININ YARA YERİ İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sahar HASANZADEH

DOKTORA TEZİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MART 2016

Sahar HASASNZADEH tarafından hazırlanan "Gingivektomi Sonrası Hiyaluronik Asit Uygulamasının Yara Yeri İyleşmesi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / ~~OY ÇOKLUĞU~~ ile Gazi Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof.Dr.Mazlum Bülent KURTİŞ
Periodontoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum

Başkan : Prof.Dr.Gönen ÖZCAN
Periodontoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum

Üye : Prof.Dr.Gülay TÜTER
Periodontoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum

Üye : Prof.Dr. Yaşar AYKAÇ
Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum

Üye : Prof.Dr. Atilla ÖZDEMİR
Periodontoloji Anabilim Dalı, GATA
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum

Tez Savunma Tarihi: ...9../03./2016

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Doktora Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

Doç. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Sahar HASANZADEH

09.03.2016

GİNGİVEKTOMİ SONRASI HİYALURONİK ASİT UYGULAMASININ YARA YERİ İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Doktora Tezi)

Sahar HASANZADEH

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Mart 2016

ÖZET

Dişeti büyümeleri gingival hastalıkların sıklıkla görülen bir şeklidir. Hiyaluronik asit (HA) insan organizmasının önemli bir bileşenidir ve insan vücudunda yer alan tüm yenileme işlemlerinde bulunur. HA güçlü bir anti-inflamatuar maddedir ve yara iyileşmesi sırasında, inflamatuvar hücrelerin ürettiği reaktif oksijen türevlerini (ROS) temizleme yeteneğine sahiptir. Araştırmaya Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran ve çalışmaya dahil edilme özelliklerine sahip, sistemik rahatsızlığı bulunmayan, maksiller ve mandibular anterior bölgesinde sadece plağa bağlı inflamatuar dişeti büyümesi bulunan, yaşları 15-40 arasında değişen toplam 21 hasta katıldı. Gingivektomi/Gingivoplasti operasyonlarının bitiminde hastaların rastgele seçilen bir yarım çenesindeki yara yüzeyine HA jel uygulanırken (test bölgesi), diğer yarım çenelerindeki yara yüzeylerine ise herhangi bir uygulama yapılmadı (kontrol bölgesi). HA enjektör yardımı ile ilgili bölgeye cerrahi sahayı tamamen örtecek şekilde topikal olarak 3., 7., 10. ve 14. günlerde uygulandı ve operasyon bölgelerinin fotoğrafları ise 3., 7.,10., 14. ve 21. günlerde çekildi. İyileşme periodlarına göre dijital görüntüler arasındaki alan değişimlerinin ölçümleri IMAGEJ bilgisayar programı kullanılarak hesaplandı. Yapılan klinik değerlendirme sonucunda 10.,14. ve 21. günlerde HA uygulanan grupta reepitelizasyon miktarı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttı ($p<0.05$). Test ve kontrol bölgelerinin gingivektomi sonrası (21.gün) gingival indeks (GI) ve sondalamada kanama indeksi (SKD) ölçümlerinde her iki grup arasında test grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p=0.001$). Test ve kontrol bölgelerinin tedavi başlangıcı, faz I tedavi sonrası (14.gün) ve gingivektomi sonrası (21.gün) plak indeksi (PI) ve cep derinliği(CD) ölçümleri her iki grup arasında birbirleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.138$, $p=0.142$). HA'in yara iyileşmesi sürecindeki etkilerinin test edildiği bu çalışmadan elde edilen veriler doğrultusunda, HA'in sekonder yara iyileşmesinde olumlu etkileri olduğu sonucuna varıldı.

Bilim Kodu : 1048

Anahtar Kelimeler : Gingivektomi, Yara iyileşmesi, Dişeti büyümesi, Hiyaluronik asit

Sayfa Adedi : 103

Danışman : Prof.Dr.M.Bülent KURTİŞ

THE EFFECTS OF TOPICAL APPLICATION OF HYALURONIC ACID ON WOUND HEALING FOLLOWING THE GINGIVECTOMY OPERATION

(Ph.D.Thesis)

Sahar HASANZADEH

GAZI UNIVERSITY

INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

March 2016

ABSTRACT

Gingival enlargement is an increase in the size of the gingiva and it is a common feature of gingival disease. Hyaluronic acid (hyaluronan) is a glycosaminoglycan with anti-inflammatory and antiedematous properties and it was stated and determined that the application of gel form of hyaluronic acid have some benefits on wound healing in gingivitis or periodontitis patients. This randomized clinical study were carried out in Gazi University, Faculty of Dentistry, Department of Periodontology. Following the medical and periodontal examination a total of 21 patients between 15-40 years diagnosed with gingival overgrowth took part in this study. Test and control groups were established in the same patient by randomized selection of upper or lower jaw. İmmediately following the gingivectomy/ gingivoplasty operation, wound surfaces covered with commercially available Hyaluronic acid gel at test sites and control sites were left to seconder healing with no any medication. Wound healing were monitorized with taking the standard photograps and comparisons of the healed and unhealed areas were done on the photographs with a IMAGEJ software programme. All photograps and clinical procedures were repeated after 3., 7., 10., 14. and 21. days, postoperatively. The results of the statistical analysis determined that reepithelization were significantly higher in the HA group than the control at 10., 14. and 21. days ($p<0.05$). 21 days after gingivectomy operation, gingival index (GI) and bleeding on probing index (BOP) measurements at test and control areas were significantly lower in test group than controls ($p=0.001$). After phase I treatment (day 14) and following the gingivectomy operation (day 21), plaque index (PI) and pocket depth (CD) measurements were not significantly different between test and control groups ($p=0.138$, $p=0.142$). In the present study, the effects of HA on wound healing process were tested and according to the results of obtained data, it can be concluded that HA has some positive effects on secondary wound healing process.

Science Code : 1048

Key Words : Hyaluronic acid, Gingivectomy,Wound Healing, Gingival enlargement

Page Number : 103

Advisor : Prof.Dr.M.Bülent KURTİŞ

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimimden bu yana, desteği ve engin bilgileri ile iyi bir hekim olabilmenin yolunu çizen doktora eğitimim süresince her zaman yanımda olan, emeklerinin hakkını ödeyemeyeceğim ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve danışmanım olduğu için kendimi hep şanslı gördüğüm değerli hocam ve danışmanım sayın Prof.Dr.Bülent KURTİŞ 'e;

Doktora eğitimine başladığım ilk günden itibaren desteğini, bilgilerini, samimiyetini ve güler yüzünü hiç eksik etmeyen hocam sayın Prof.Dr.Gönen ÖZCAN'a;

Doktora eğitimime başladığım günden beri desteğini, güvenini ve sevgisini hissettiğim klinik ve akademik olarak bilgi ve tecrübelerini her zaman paylaşmaktan çekinmeyen ve her alanda bana yol gösteren sevgili hocam sayın Prof.Dr.Gülay TÜTER'e;

Doktora eğitimim süresince her zaman gösterdiği samimiyeti, güler yüzü ve desteği ile birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sayın Yrd.Doç.Dr.Adil BAŞMAN'a;
Tez boyunca yardımcı olan Dr. Zeynep TURGUT ÇANKAYA ve asistan arkadaşlarıma; Dt. Hikmet BAKHİSHOV, Dt. Ayaz ANVAR ve Halime SERİNÇAY'a

Bu günlere gelebilmemi sağlayan, benim hayatımı daima kendi hayatlarının önünde tutan, emeklerini hiç bir zaman ödeyemeyeceğim annem Sabahat ASHRAFİ ve babam Ali Akbar HASANZADEH'ye

Doktora çalışmam boyunca sabrı ve sevgisiyle hep yanımda olan sevgili eşim Sasan ZARDOUST'a,

Tez dönminin bşından beri değerli varlığı ile hayatıma renk katan ve hayatımın anlamını değiştiren minik oğlüm Artin ZARDOUST'a, en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 03/2015-11 proje numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET iv

ABSTRACT v

TEŞEKKÜR vi

İÇİNDEKİLER vii

ÇİZELGELERİN LİSTESİ ix

ŞEKİLLERİN LİSTESİ xiv

RESİMLERİN LİSTESİ xv

SİMGELER VE KISALTMALAR xv

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 5

2.1. Dişetinin Yapısı 5

2.1.1. Epitel 6

2.1.2. Epitel –bağ doku yüzleşmesi 8

2.1.3. Dişeti bağ dokusu (lamina propria) 8

2.2. Yara İyileşmesi 10

2.2.1. Yara iyileşmesinin fizyolojisi 11

2.2.2. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler 17

2.2.3. Yara iyileşmesinde rol oynayan mediatörler 21

2.2.4. Yara iyileşme tipleri: 23

2.3. Hyoluronik asid (HA) 30

3. GEREÇ ve YÖNTEM 35

3.1. Hasta Seçimi 35

3.2. Araştırma Süresi 36

3.3.Araştırma Planı 36

Sayfa

3.4.Klinik Ölçümler 39
3.5. Cerrahi İşlem 42
3.6. Cerrahi İşlem Sonrası 44
4. BULGULAR 57
5.TARTIŞMA 75
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 83
KAYNAKLAR 85
EKLER 99
Ek-1. Etik Kurul 100
Ek-2. Klinik Araştırması 101
ÖZGEÇMİŞ 102

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 3.1. Plak İndeksi Skorları:..... 39

Çizelge 3.2. Gingival İndeks Skorları..... 40

Çizelge 4.2. Tüm Ağız Klinik İndeksler Çizelgesi..... 59

Çizelge 4.3. Test ve Kontrol Bölgelerine ait Plak indeksi Ölçümleri Çizelgesi..... 61

Çizelge 4.4. Test ve Kontrol Bölgelerine ait Gingival İndeksi Ölçümleri..... 63

Çizelge 4.5. Test ve Kontrol Bölgelerine ait Cep Derinliği İndeksi Ölçümleri Çizelgesi 65

Çizelge 4.6. Test ve Kontrol Bölgelerine ait Sondalamada Kanama Ölçümleri Çizelgesi 67

Çizelge 4.7. Test ve Kontrol Bölgelerine ait Yara Alanı Ölçümleri Çizelgesi..... 69

Çizelge 4.8. Test ve Kontrol Bölgelerine ait VAS ölçümleri Çizelgesi 71

Çizelge 4.9. Gingivektomi /gingivoplasti sonrası (21.gün) Test ve Kontrol Bölgelerinin Korelasyonları 72

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil **Sayfa**

Şekil 2.1. Dişeti epitelinin tabakaları. 6

Şekil 2.2. Çok katlı yassı epitel 7

Şekil 2.3. Gingival kolajen lif grupları. 10

Şekil 2.4. Yara iyileşme fazları; ESM :ekstra sellüler matriks 12

Şekil 2.5. Proliferatif evre boyunca lokal mikrodolaşımın sağlanması, ESM ve matür olmayan kollajenin yapımı 15

Şekil 2.6. VEGF'nin yara iyileşmesindeki rolü. VEGF endotelyal hücreleri stimüle ederek anjiogenezis basamaklarını başlatır. 23

Şekil 2.7. Ceplerin işaretlenmesi 26

Şekil 2.8. İnsizyonun diş yüzeyine 45 derece açıyla yapılması 27

Şekil 2.9. Hiyaloronik asidin yapısı: a)Kimyasal yapısı b) Hiyaloronik asidin 3D modeli c) Hiyalüronan sülfatsız glikozaminoglikan dır ve plazma membranında bulunan bir enzim kompleksinden eksra sellüler matriks içerisinde sentezlenir 31

Şekil 2.10. Hiyaloronik asitin özellikleri 32

Şekil 4.1. Gruplara göre olguların demografik verileri..... 57

Şekil 4.2. Tüm ağız klinik indeksler grafiği. 60

Şekil 4.3. Test ve kontrol bölgelerine ait plak indeksi ölçümleri grafiği..... 62

Şekil 4.4. Bölgelere ait gingival indeksi ölçümleri grafiği 64

Şekil 4.5. Bölgelere ait cep derinliği indeksi ölçümleri grafiği 66

Şekil 4.6. Bölgelere ait sond alamada kanama indeksi ölçümleri grafiği..... 68

Şekil 4.7. Gruplara ait alan ölçümleri grafiği 70

Şekil 4.8. Gruplara ait VAS ölçümleri grafiği 71

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim **Sayfa**

Resim 3.1. Çalışmada kullanılan HA (HYADENT, BioScience Gmb, H GERMANY.) 38

Resim 3.2. HA' in topikal olarak yara yüzeyine uygulanması. 43

Resim 3.3. Fotoğrafların standardizasyonu amacıyla kullanılan standart periodontal sond. 43

Resim 3.4. Operasyondan 3 gün sonraki klinik görünüm. 44

Resim 3.5. Operasyondan 7 gün sonraki klinik görünüm 45

Resim 3.6. Operasyondan 10 gün sonraki klinik görünüm 45

Resim 3.7. Operasyondan 14 gün sonraki klinik görünüm 46

Resim 3.8. Operasyondan 21 gün sonraki klinik görünüm 46

Resim 3.9. Opearsyon öncesi klinik görünüm..... 47

Resim 3.10. Operasyondan hemen sonraki klinik görünüm..... 47

Resim 3.11. Test bölgesine HA jel uygulaması ve spongostan ile kapatılması..... 48

Resim 3.12. Operasyon bölgelerinin periodontal pat ile kapatılması. 48

Resim 3.13. Operasyondan 3 gün sonraki klinik görünüm 49

Resim 3.14. Operasyondan 7 gün sonraki klinik görünüm..... 49

Resim 3.15. Operasyondan 10 gün sonraki klinik görünüm 50

Resim 3.16. Operasyondan 14 gün sonraki klinik görünüm 50

Resim 3. 17. Operasyondan 21 gün sonraki klinik görünüm 51

Resim 3.18. Operasyondan hemen sonraki klinik görünüm..... 51

Resim 3.19. Operasyondan hemen sonraki klinik görünüm..... 52

Resim 3.20. Operasyondan 3 gün sonraki klinik görünüm 52

Resim 3.21. Operasyondan 7 gün sonraki klinik görünüm 53

Resim 3.22. Operasyondan 10 gün sonraki klinik görünüm 53

Resim 3.23. Operasyondan 14 gün sonraki klinik görünüm 54

Resim **Sayfa**

Resim 3.24. Operasyondan 21 gün sonraki klinik görünüm 54

Resim 3.25. IMAGEJ programı ile alan ölçümlerinin hesaplanması. 55

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	**Açıklamalar**
m^3	Açıklamalar bir satırdan uzun olmamalıdır
mg/l	Miligram/litre
sn	Saniye
cm^2	Santi Metrekare
pH	Hidrojen in gücü
mm	Milimetre
%	Yüzde

Kısaltmalar	**Açıklamalar**
ATP	Adenozin Trifosfat
BAP	Bilimsel Araştırma Projeleri
BMP	Kemik Morfojenik Protein
CTGF	Bağ Dokusu Büyüme Faktörü
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EGF	Epidermal büyüme faktörü
ESM	Ekstraselüler matriks
eNOS	Endotelyal nitrik oksit sentaz
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
FGF-2	Bazik fibroblast büyüme faktörü
HA	Hyoluronik asid
ICAM	Hücreler Arası Adezyon Molekülü
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL	İnterlökin

Kısaltmalar	Açıklamalar
IFN	İnterferon
KGF	Keratinosit Büyüme Faktörü
MMP	Matriks Metalloproteinaz
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
nNOS	Nöronalnitrik oksit sentaz
NF-KB	Nükleer Faktör Kappa B
PDGF	PlateletKaynaklı Büyüme Faktörü
PGI	Prostoglandin
RNS	Reaktif nitrojen türleri
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
TGF	Transforme edici büyüme faktörü
TNF	Tümör nekroz faktör
TIMP	Doku inhibitör metalloproteinaz
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VEGFR	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör Reseptörü

1. GİRİŞ

Yara iyileşmesi, doku katmanlarının ve hücresel yapının restorasyonunu kapsayan kompleks ve dinamik bir süreçtir[1]. Yara iyileşmesi, ayrı ancak birbirleriyle iç içe geçen farklı evrelerden oluşmaktadır. Bu aşamalar sırasıyla; inflamasyon, re-epitelizasyon, granülasyon doku formasyonu ve remodelasyon evreleridir[2].

Re-epitelizasyon en önemli ve en karmaşık süreçtir. Bu süreç, dokunun fonksiyonel ve yapısal olarak onarılmasını sağlayan hücresel mobilite, proliferasyon ve farklılaşmayı içerir[3].

Yara iyileşmesi onarım türüne göre primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere üçe ayrılır. Yara onarımının en komplikasyonsuz şekli; dikiş materyali ile kenarları birbirine yaklaştırılan temiz, enfekte olmayan cerrahi kesinin iyileşmesidir. Bu tarz iyileşmeye primer iyileşme adı verilmektedir. Yara kenarları dikiş materyali ile bir araya getirilmemiş veya getirilemeyen ve doku kaybıyla seyreden yaralanmalar ya da spontan iyileşmeye bırakılmış yaralar sekonder olarak iyileşirler ve bu tip iyileşmeye sekonder yara iyileşmesi adı verilir. Bu tarzdaki iyileşmeler primer yara iyileşmesinden daha yavaş seyreder ve dış etkenlere karşı daha açık olurlar.

Periodontolojide, gingivektomi, gingivoplasti, frenektomi operasyonları ve palatinal bölgeden serbest dişeti grefti elde edilmesi gibi işlemler sonrasında oluşan yara iyileşmesi sekonder yara iyileşmesi şeklindedir[3].

Ağız ortamı, periodontal cerrahi işlemler sırasında meydana gelen yaraların, özellikle de sekonder yara iyileşmesine bırakılmış olanların iyileşmesi için zor bir ortamdır. Ağız ortamının oldukça geniş florası ve mikrobiyal dental plak, normal iyileşme sürecini bozabilmektedir[4-5]. Bu nedenlerden dolayı ağız içi yaraların iyileşmesi zaman zaman gecikmektedir[6].

Cerrahi uygulamalardan sonra postoperatif dönemde görülen kanama, ağrı, şişlik ve kemiğin açığa çıkması gibi komplikasyonlar sonucunda hastaların yaşam kalitesi olumsuz yönde etkilenmektedir[3].

Yara iyileşme süresinin kısaltılması amacıyla klorheksidin, sodyum hipoklorit, povidon iyodür ve hidrojen peroksit gibi çeşitli kemoterapik ajanlar kullanılmış ve bu ajanların epitelyal hücreler üzerine sitotoksik etkisi olduğu gösterilmiştir[7].

Bununla birlikte kemoterapötik ajanlara alternatif olarak kullanılabilecek bitkisel preperatların hymus vulgaris (kekik), glycrrhiza glabra(meyan), vitis vinifera (asma), alpinia officinarum(havlıcan) ve urtica dioica (ısırgan) bitkilerinin antimikrobiyal, antiinflamatuar ve yara iyileşmesi üzerine etkilerini inceleyen çok sayıda çalışmanın sonuçları da çelişkili bulunmuştur[8,9,10].

Son yıllarda, yara iyileşmesine olumlu katkısı olduğu düşünüldüğü için diş hekimliğinde de kullanılmaya başlanan diğer bir ajan ise "Hiyoluronik Asid" dir[11].

Hiyaluronik asit (HA) insan organizmasının önemli bir bileşenidir ve insan vücudunda yer alan tüm yenileme işlemlerinde bulunur. HA, deride hücre dışı matrikste bulunan doğal, lineer bir polisakkarittir. HA'in birçok yapısal ve fizyolojik fonksiyonları vardır. Öncelikli rolü ana metabolitlerin ulaşımına izin vermek için suyu bağlamak ve doku yapısını korumaktır. HA, metaloproteinaz inhibitörlerini aktive ederek doku bütünlüğünü korur. HA güçlü bir anti-inflamatuar maddedir ve yara iyileşmesi sırasında, inflamatuvar hücrelerin ürettiği reaktif oksijen türevlerini (ROS) temizleme yeteneğine sahiptir.

Voigt ve arkadaşlarının bir çalışmasında Hiyalüronanın eksojen uygulamalarında anti-ödem, anti-inflamatuar ve yara iyileştirici özellikleri gösterilmiştir[12].

Topikal olarak uygulanan veya doku içerisine enjekte edilebilen hiyaluronik asid jel uygulaması ile dişler arası papil hacminin arttırılmasının mümkün olabileceği, farklı dişeti greftleriyle birlikte veya implant yerleştirme sonrası kullanımlarının yara iyileşme süresini kısalttığı ve iyileşme sürecine yardımcı olduğu ve kazanılan yumuşak dokunun uzun dönem stabil kalabileceği bildirilmesine rağmen, sonuçların güvenilirliğinin kesin olarak kanıtlanabilmesi için daha kontrollü ve uzun dönem klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir [12].

Hiyaloronik Asit, periodontoloji alanında gingivitis [13]. ve periodontitisin tedavisinde sulkus bölgelerine enjekte edilerek, dişeti çekilmelerinin cerrahi tedavisinde kök

yüzeylerine ve kemik içi defekterin tedavisinde defekt içerisine uygulanarak kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir [14]. Kök yüzeylerindeki kapanma miktarının arttırılması amacıyla hiyaloronanın kök yüzeylerine topikal olarak uygulanması klinik olarak daha stabil sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır [12].

Mevcut bilgilerin ışığında, bu çalışmanın amacı, gingivektomi/gingivoplasti operasyonu sonrası topikal olarak yara yüzeyi üzerine uygulanan hiyaluronik asidin sekonder yara iyileşmesi üzerine etkisinin klinik olarak; Plak İndeksi, Gingival İndeksi, Cep Derinliği İndeksi, Sondalamada Kanam İndeksi, Yara alanını Küçülmesi miktarı ve Post Op ağrı düzeyinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dişetinin Yapısı

Ağız mukozası, dişeti ve sert damağı örten çiğneme mukozası, dil sırtını döşeyen özelleşmiş mukoza, ağız boşluğundaki diğer kısımları örten örtücü mukozadan meydana gelmektedir. Ağız boşluğunu döşeyen müköz membranın alveoler kemiği ve dişlerin servikal kısımlarını çevreleyen doku bölümüne dişeti adı verilir. Anatomik olarak marjinal (serbest), yapışık ve interdental dişeti olarak 3 kısımdan meydana gelir. Histolojik olarak ise, epitel ve bağ dokusundan oluşmuştur.

Marjinal dişeti, dişeti kenarından gingival sulkusun yumuşak doku duvarına (dişeti yivi) kadar olan kısımdır. Yapışık dişeti ise dişeti yivi ile apikalde muko-gingival birleşime kadar olan dişeti bölümüdür. Altındaki kemiğe ve semente bağ dokusu fibrilleri ile sıkıca tutunduğu için hareketsiz ve sıkı yapıdadır. Hem marjinal hem de yapışık dişeti bölümleri keratinize epitelle örtülüdür[14] ve doğal dişler etrafındaki keratinize mukoza genişliği mukogingival birleşim ile serbest dişeti marjininin tepe noktası arasındaki mesafe olarak tanımlanmaktadır.

Keratinize dişetinin miktarı yaklaşık olarak 1-9 mm arasında değişmektedir [15] ve en geniş olduğu alanlar anterior dişler bölgesi iken en az olduğu alanlar ise premolar dişler bölgesidir [16]. Yeterli miktardaki keratinize dişeti miktarının gingival sağlığın korunması için gerekli olduğu düşünülmektedir. Lang ve Löe keratinize doku miktarı ile gingival sağlık arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve 2 mm kadar keratinize doku bandının gingival sağlığın korunması için yeterli olduğunu belirtmişlerdir. 2 mm veya daha fazla keratinize dişeti olan bölgeleri klinik olarak periodontal açıdan daha sağlıklı olduğu gösterilmiştir. Yetersiz keratinize dokunun bulunduğu bölgelerde hareketli gingival marjin, plak akümülasyonuna, mikroorganizmaların gingival oluğa geçmesine neden olmakta ve bu bölgelerin temizlenmesi zorlaşmaktadır [15].

Histolojik açıdan dişeti 2 bölümden oluşmaktadır:

a. Dişeti Epiteli
b. Dişeti Bağ Dokusu[17]

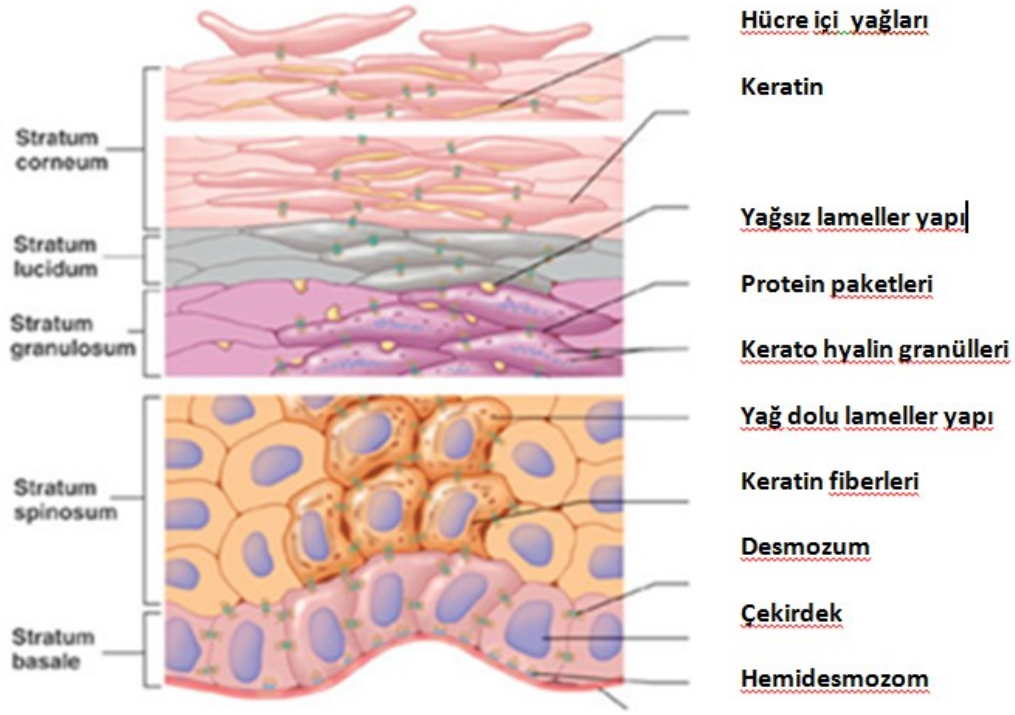
2.1.1. Epitel

Oral müköz membran epiteli konumuna göre keratinize, parakeratinize veya nonkeratinize olabilmektedir. Dişeti epiteli histolojik olarak dış oral epitel, sulkuler epitel ve bağlantı epiteli olarak 3' e ayrılmaktdır.

Dış Oral Epitel

Mukogingival birleşimden gingival marjine kadar olan bölgede hem serbest hemde yapışık dişetini örten epitele dış oral gingival epiteli adı verilir.

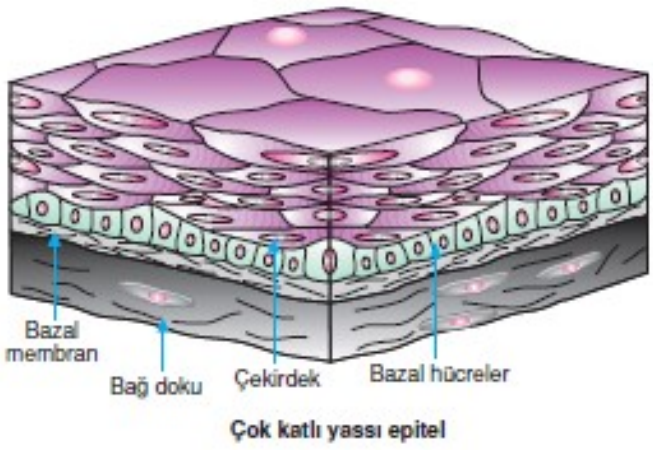
Keratinize karakterde olan dişeti oral epitel; stratum bazale, stratum spinozum, stratum granulosum ve stratum corneum olmak üzere 4 tabakadan oluşmaktadır(Şekil 2.1) [11].



Şekil 2.1. Dişeti epitelinin tabakaları[14].

Epitelin en alt tabakasını oluşturan 'stratum bazale' tek sıra halinde dizilmiş kübik hücrelerden meydana gelmiştir. Mitotik aktivitenin en çok olduğu tabakadır Bazal tabakada

mitotik aktivite ile çoğalan hücreler yüzeye doğru hareket ederken giderek yassılaşır ve keratinizasyon özellikleri göstermeye başlar(Sekil 2.2). Desmozomlar bu tabakanın hücrelerini yan ve üst yüzeylerden bağlar. Bazal hücre zarında bulunan hemidesmozomlar bu hücrelerin bazal laminaya bağlanmasına yardım eder.



Şekil 2.2. Çok katlı yassı epitel [18].

Stratum spinosumda', genel olarak hücre organellerinde azalma görülmesine rağmen serbest ribozom sayısı artmıştır. Bu da hücrelerin kullanımı için protein yapı işlevinin arttığını göstermektedir. Bu tabakada üretilen protein keratindir. Bu tabakada bol sitokeratin filamanlarının yanı sıra keratohiyalin granülleri vardır. Hücreler birbirleriyle içi dolu dikensi sitoplazmik çıkıntılar ve desmozomlar ile sıkıca bağlanmıştır. Işık mikroskop altında görülebilen bu keratin filaman demetlerine tonofilamanlar adı verilir[18].

'Stratum granulosum' da hücreler dişeti yüzeyine paralel bir düzlemde yassılaşmış olup, karakteristik olarak keratohiyalin granülleri içermektedir. Bu granüller keratin yapımını sağlarlar. En üst tabaka; birbirlerine yakın olarak dizilmiş ve iyice yassılaşmış, çekirdeklerini ve diğer birçok organellerini kaybetmiş hücrelerden oluşan 'stratum korneum'dur. Bu tabakanın görevi, çiğneyici mukozayı dış etkenlerden korumaktır[19].

Sulkuler epitel, birleşim epitelinin koronal sınırından gingival marjin sınırına kadar uzanır ve ince, non-keratinize ve retepeg içermeyen yapıdadır. Bu epitelde granulosum ve corneum tabakası yoktur. Sulkus epitelinin oral gingival epitelle birleşen üst bülümünde belirgin 3 tabaka mevcuttur. Bunlar; stratum basale, stratum intermedium ve stratum superfacialis'dir.

Birleşim epiteli (junctional epitel), non-keratinizedir, diş erupsyonu sırasında oral epitel ve azalmış mine epitelinin birleştiği yerde oluşur, diş yüzeyine sıkıca bağlanır ve bakterilere karşı epiteliyal bariyer görevi görür. İki tabakadan oluşur bunlar; bağ dokusuna bakan bazal tabaka ve dişe doğru bakan tabaka supra bazal tabakadır. Birleşim epiteli bağ dokusuna eksternal basal lamina ile dişe ise internal basal lamina ile tutunur[15].

2.1.2. Epitel –bağ doku yüzleşmesi

Bazal lamina, lamina lucida ve lamina densa adı verilen iki kısımdan oluşmaktadır. Epitelin bazal tabakası ile komşu olan kısım lamina lucida, bağ dokusu ile komşu olan kısım ise lamina densa'dır. Sulkus epiteli ve bağlantı epiteli dışında kalan çiğneyici mukozadaki epitel bağ doku yüzleşmesi düzgün bir yüzey halinde olmayıp girintili ve çıkıntılar gösterir ve bu yapıya "retepeg" adı verilir [20,21].

2.1.3. Dişeti bağ dokusu (lamina propria)

Dişeti epiteli altındaki gevşek veya tıkız bağ dokusudur. Mezodermal kökenli olan bu doku amorf bir ana madde içinde yer alan hücreler, lifler, kan damarları ve sinir liflerinden meydana gelmiştir. Dişeti bağ dokusunu; hücreler (fibroblastlar, mast hücreleri, nötrofiller ve monosit/makrofajlar) ve hücre dışı bileşenler (matriks ve lifler) meydana getirir [22,23].

<u>Dişeti Bağ Dokusunun Hücresel Bileşenleri</u>

Fibroblastlar: Bu hücreler dişeti bağ dokusunun temel hücreleridir ve bağ dokusunun fibröz bileşenlerini (kollajen, retikülin ve elastin) ve mukopolisakkaritleri (glikoproteinler ve glikozaminoglikanlar) salgılarlar. Fibroblastlar kollajen sentezi yanında kollajen yıkımını da düzenlerler.

Mast Hücreleri: Bu hücrelerin sitoplazmalarında iri granüller vardır. Granüllerin içi doku iritasyonunda serbest kalan vazoaktif maddeler ile doludur; Bu hücreler aynı zamanda dokuya kan akışını kontrol eden vazoaktif maddelerin sentezini sağlamaktadır.
Mast hücreleri membranlarında immünoglobulin E (IgE) reseptörlerinin yanı sıra, Immünoglobulin G (IgG) ve kompleman reseptörleride bulunur. Mast hücreler elektron mikroskobu ile incelendiğinde çok sayıda veziküller izlenir. Bu veziküllerin içi proteolitik

enzim, histamin ve heparin gibi biyolojik aktif maddelerle doludur[24].

Nötrofiller: Lökosit ailesinin hücreleridir. Nötrofiller sitoplazmalarında çok sayıda lizozime ve lizozomal enzimlere sahiptir ve bu nedenle 'polimorfonükleer lökosit'olarak adlandırılırlar. Esas fonksiyonları fagositoz ve mikroorganizmaların öldürülmesidir. Yara bölgesine gelen nötrofillerin kritik fonksiyonları işgalci mikroorganizmaları ve hücresel artıkları, salgıladıkları proteolitik enzimler ve serbest oksijen radikalleri ile temizlemektir[41].

Monosit/Makrofajlar: Kemik iliği kökenli olan kan monositleri damar dışına çıkıp doku içine geçtiklerinde makrofaj adını alırlar ve bu hücrelerin kan içindeyken yuvarlak olan şekli doku içine geçince çok sayıda sitoplazmik çıkıntı kazanır. Makrofajlar, mikroorganizmaları fagosite edebilme yeteneğine sahip olduklarından savunma sisteminin önemli hücreleridir[23].

Dişeti Bağ Dokusunun Hücre Dışı Bileşenleri

İnterselüler Matriks:
Hücrelerin ve liflerin içinde gömülü oldukları,proteoglikanlar (hiyalüronik asit ve kondroidin sülfat) ve glikoproteinlerden (esas olarak fibronektin) oluşmuş destekleyici bir yapıdır.

Lifler:

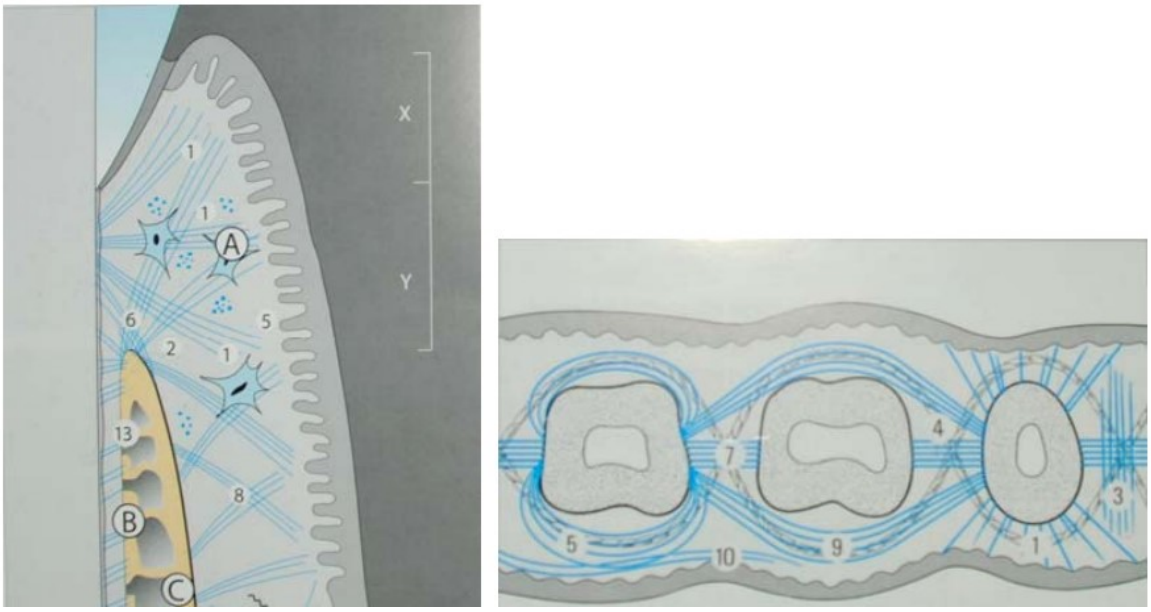
Temel bağ dokusu lifleri 4 gruba ayrılabilmektedir. Bunlar kollajen lifler, retiküler lifler, oksitalan lifler ve elastik liflerdir. Bağ dokusundaki kollajen lifler esas olarak tip I kollajenden oluşur ve dişeti dokusuna gerilme kuvveti kazandırırlar [21].

Bağ Dokusu Kollajen Fibrilleri

Kollajen fibriller serbest dişetinin diş etrafındaki reziliensini sağlarken alveolar kemik ve sement yüzeyine bağlanarak da dişeti dokusunun sıkı bir şekilde bölgede konumlanmasında görev alırlar (Şekil 2.3)[25].

Bu Fibriller:

1. Dentogingival
2. Alveolo gingival
3. İnterpapiller
4. Transgingival
5. Sirküler (diş kolesini dairesel olarak çevreler)
6. Dentoperiostal
7. Transeptal
8. Periostogingival
9. İntersirküler
10. İntergingival olarak sınıflandırılır.



Şekil 2.3. Gingival kolajen lif grupları [26].

2.2. Yara İyileşmesi

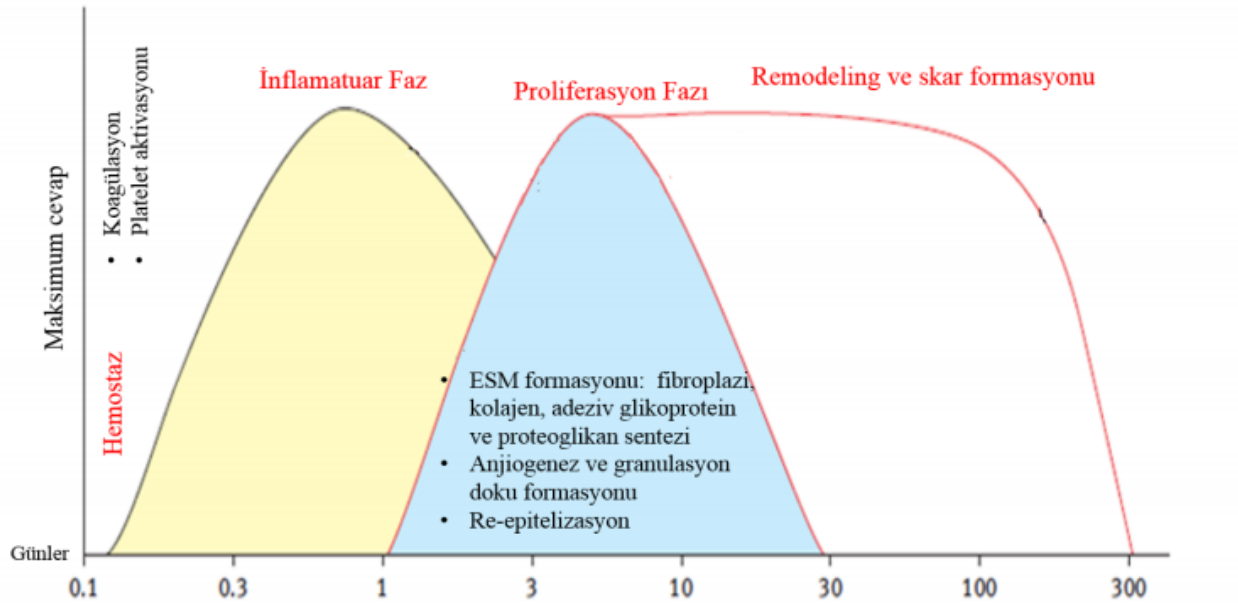
Dokuların normal anatomik yapı ve fonksiyonlarındaki devamlılığının fiziksel, kimyasal ya da travma sonrası bozulmasına yara; bu bütünlüğün ve kaybedilmiş dokunun anatomik, fizyolojik ve fonksiyonel yapısını yeniden kazanmasına ise yara iyileşmesi adı verilir[27]. Günümüzde yara iyileşmesi erken ve geç dönem komplikasyonları olan zorlu bir klinik süreç olmaya devam etmektedir[28]. Yara iyileşmesinde esas amaç, yara yerinin kapatılması ve takip eden süreçte hastanın fonksiyonel ve estetik beklentilerini karşılayarak

hasta konforunu sağlamakdır. Bu süreçte kanama kontrolü, enfeksiyondan korunma ve yara iyileşmesi için uygun koşulların sağlanması gerekmektedir. Etkili ve uygun tedavi ile sorunsuz yara iyileşmesini sağlamak için yara iyileşme fizyolojisinin tam olarak anlaşılması gerekmekte ve [27] hücresel ve moleküler düzeydeki gelişmeler ışığında bu konuya ait bilgilerimiz sürekli olarak artmaktadır[29].

2.2.1. Yara iyileşmesinin fizyolojisi

Yara iyileşmesi; yapısal ve fonksiyonel doku bütünlüğünü geri kazanmaya yönelik karmaşık bir hücresel ve biyokimyasal olaylar zinciridir[30]. Doku bütünlüğünün bozulduğu durumlarda; keratinosit, fibroblast, endotel, makrofaj ve trombositleri içeren birçok hücrenin rol aldığı bir süreç başlar. Bu hücrelerin migrasyon, infiltrasyon, proliferasyon ve diferansiyasyonu ile yeni doku yapımı gerçekleşir ve sonuçta yara iyileşmesi meydana gelir[31]. Yara iyileşme süreci her dokuda benzer iyileşme fazlarından oluşmaktadır ve bu süreçteki kesintiler ve anormallikler, yara iyileşmesinin gecikmesine ve iyileşmeyen kronik yaraların oluşmasına neden olabilmektedir[32,33].

Yaralanma sonrası yer alan olaylar, birbiri ardına süreklilik taşıyan, başlangıç ve sonları kesin sınırlarla ayrılamayan üç evreden oluşmaktadır (Şekil 2.4) [31]. Bu evreler; inflamatuar, proliferatif ve yeniden şekillenme evresi olarak sıralanabilir [34]. İnflamatuar evrede, yara oluşumu ile başlayan uyarıya karşı vasküler ve hücresel yanıt oluşur [35]. Proliferasyon evresi, ekstraselüler matriks depozisyonu ve yara bölgesine fibroblast göçü ile karakterizedir. Yeniden şekillenme evresi ise oluşan tamir dokusunun yapısal dayanıklılık ve fonksiyonel yeterliliğini şekillendiren bir evredir [29].



Şekil 2.4. Yara iyileşme fazları; ESM :ekstra sellüler matriks [29]

İnflamatuar Evre

İnflamasyon, ölü doku ürünlerini yok etmeyi ve vücudu yabancı maddelere karşı savunmayı sağlayan vasküler ve hücresel yanıttır [36]. İnflamatuar evre, hasarlı dokunun yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün tamiri için önemlidir; yaralanmadan hemen sonra başlayan, ilk 72 saatlik periodu kapsayan ve inflamasyonun belirtilerinin kaybolması ile sona eren evredir[37].

Vasküler Yanıt: Yaralanma sonrası damar ve doku bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak kanama meydana gelir [38]. Doku travmasının sonucunda gözlenen kanama sonrası gerçekleşen ilk vasküler yanıt 5-10 dakika süren geçici vazokonstrüksiyondur. Yaralanma ile birlikte derhal kan kaybını durdurmaya yönelik koagülasyon basamakları devreye girer. Hageman faktörü; kompleman, plazminojen ve kinin sistemlerini uyarır[39]. Kan damarlarında meydana gelen hasar, kan bileşenlerinin dokular arası boşluğa sızmasına neden olur. Damarın endotelyal bütünlüğünün bozulması sonucu subendotelyal yapı ve bağ doku bileşenleri açığa çıkar. Vasküler subendotelyal kollajenin açığa çıkması dolaşımdaki trombositlerin hızla yaralanma alanında kümelenmesini (agregasyon) ve yapısal proteinlere bağlanmalarını (adezyon) sağlayarak pıhtılaşma sürecini başlatır. Trombositler, açığa çıkan subendotelyal kollajene bağlanarak yapışırlar. Takiben, trombositler granül içeriklerini salgılayarak yeni trombositlerin aktif hale gelmesini sağlarlar. Aktive olmuş trombositler

kümeleşerek geçici bir pıhtı oluştururlar. Trombositlerin salgıladığı trombin fibrinojenin fibrine proteolizisini başlatır[39]. Fibrin ağı stabil hemostatik tıkacı oluşturmak üzere trombosit kümelenmesini güçlendirir[40]. Meydana gelen bu hemostatik tıkaç hemostazı sağlar ve buraya gelecek olan hücreler için bir yapı iskeleti görevi görür[41]. Trombositler son olarak trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü-β (TGF-β), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi büyüme faktürleri salgılarlar [42,43]. Bu moleküller; nötrofilleri, makrofajları, endotelyal hücreleri ve fibroblastları aktive ederek yara iyileşme evrelerini desteklerler [36,37,44].

Hücresel Yanıt

Hemostaz sağlandıktan sonra yaralanmanın erken döneminde gelişen vazokonstrüksiyonun yerini histamin, seratonin, prostoglandin E1 ve prostoglandin E2 aracılığı ile şekillenen vazodilatasyon dönemi alır [28,40]. Bu aşamada, hasarlı dokunun ve patojenlerin uzaklaştırılması için gerekli birçok farklı hücre tipinin infiltrasyonu gerçekleşir. Damar geçirgenliğin artışı ile birlikte plazma ve nötrofillerin damar dışına çıkışı meydana gelir. Trombosit ve bakteriler tarafından salgılanan TGF-β ve kompleman bileşenleri gibi kemoatraktan ajanlar nötrofillerin yara bölgesinde toplanmasını sağlarlar. Nötrofiller yara bölgesine gelen ilk hücrelerdir ve yaralanmayı takiben kısa bir zaman içinde yarada görülürler. Maksimum sayıya 1-2 günde ulaşan nötrofillerin rolü fagositoz, enfeksiyonun önlenmesi ve proteaz salınımı ile ölü dokuların eritilmesidir[41].

Nötrofiller yara bölgesindeki bakterileri, ölü dokuları ve yabancı cisimleri fagosite ederler[40,45]. Nötrofil aktivitesi, yaralanmadan sonraki birkaç gün içinde bakteri ve ürünlerinin uzaklaştırılmasının ardından sonlanır. Yaralanmadan sonraki 48-72 saat içinde nötrofillerin yerini monosit/makrofajlar alırlar[46].

İnflamatuar evrenin kritik hücresi makrofajdır. Makrofajlar kandaki monositlerin dokuya geçmesiyle oluşurlar. Yaralanmanın 3. gününde yarada baskın hücre haline gelirler. Makrofajlar, ölü doku ve bakterileri fagosite etmenin yanı sıra proinflamatuar sitokin (IL-1 ve IL-6) ve büyüme faktörü (FGF, EGF, TGF-β ve PDGF) salgılayarak inflamatuar yanıtı güçlendirir ve granülasyon dokusunun yapımını başlatırlar[47,48]. Proteolitik enzimlerle (matriks metalloproteinaz ve kollajenaz) lokal dokunun yeniden oluşumunu düzenlerler. Makrofajlar keratinositleri, fibroblastları ve anjiogenezisi uyararak doku rejenerasyonuna ve yara iyileşmesinin proliferatif evresine geçişe destek sağlarlar [41]. Makrofajların sayısı

ve aktivitesi yaralanmadan sonraki beşinci güne kadar azalsa da makrofajlar onarım tamamlanana kadar yara iyileşmesini düzenlemeye devam ederler [39].

Proliferatif Evre

İnflamatuar evre sırasında salınan sitokinler ve büyüme faktörleri yara iyileşmesinin ikinci evresi olan proliferasyon evresini stimüle ederler[39]. Proliferatif evre, yaralanmadan sonraki 4. günde başlayıp yaranın büyüklüğüne göre üçüncü haftaya kadar devam edebilir. Bu evre;

- fibroblast migrasyonu
- anjiogenezis ve granülasyon dokusunun oluşumu
- yara kontraksiyonu
- reepitelizasyon

ile karakterizedir[49].

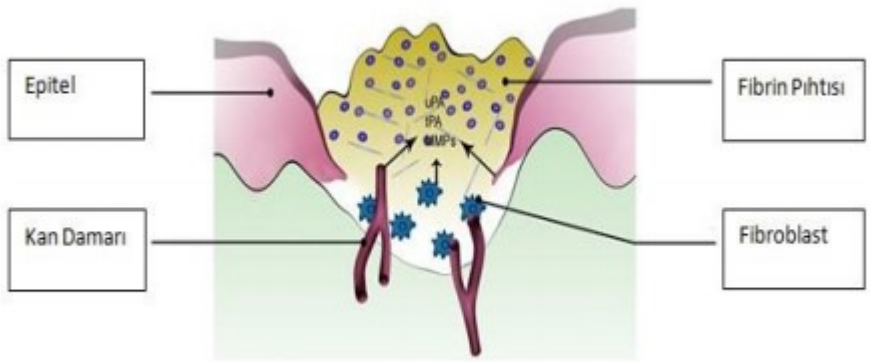
Proliferatif evrede ilk basamak, rejenere olan dokuların artan metabolik ihtiyaçlarını karşılamak üzere oksijen ve besin sağlamak amacıyla lokal bir mikro dolaşımın sağlanmasıdır. Bu amaçla, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF-2) gibi büyüme faktörlerinin etkisi altında endotelyal hücreler yara kenarlarından yaranın merkezine doğru göç ederler. Böylece birçok yeni kapiller damar içeren mikrovasküler ağ oluşur[45,50]. Mevcut damarların kapiller tomurcuklanması ile yeni kapiller damarların oluştuğu bu olaya anjiogenezis adı verilir (Şekil 2.5). Anjiogenezis sonrası yara bölgesinde kan akımı artar ve bu sayede, inflamatuar hücrelerin birbirleri ile etkileşimi ve kan damarı endotelyal bazal membranından yara bölgesine geçişleri mümkün olur. Anjiogenezis, yeni ekstraselüler matriksin (ESM) sentezi ve depozisyonu için de gereklidir. [47,51].

Ekstraselüler matriks; fibröz proteinler, proteoglikanlar ve değişik glikoproteinler içeren karmaşık bir yapısal ağdır. Bağ dokusu ESM'nin organik bileşenleri; kollajenler, kollajenöz olmayan proteinler ve proteoglikanlardır. Kollajenler temel yapı elemanını oluşturur. ESM içeriğindeki kollajen ve elastinler gibi çeşitli fibröz yapısal proteinler çekme ve gerilme kuvvetlerine direnci sağlar. Yapısındaki adeziv glikoproteinler ise matriks elementlerini

birbirine ve hücrelere bağlar. Proteoglikanlar ve hiyalüronanlar ise direncin oluşmasını ve kayganlaştırma işlemini sağlar[52].

Proliferatif evrede gözlenen diğer önemli bir olay ise; granülasyon dokusunun yapımıdır. Granülasyon dokusunun yapımına yaralanmadan sonra yaklaşık 4. günde başlanır. Granülasyon dokusu; fibronektin, hiyalüronik asit ve kollajenden oluşan geçici bir matriks içindeki kan damarları, makrofajlar ve fibroblastlardan zengin dokudur[53]. Granülasyon dokusu; kemoatraktif, mitojenik ve diğer düzenleyici aktivitelere sahip sitokinler için bir rezervuar görevi görür.

Yara dokusundan ve inflamatuar hücrelerden (makrofaj ve nötrofil) köken alan sitokin ve büyüme faktörlerine (PDGF, FGF) yanıt olarak fibroblastlar yara bölgesine göç ederler[47]. Fibroblastlar, yara iyileşmesinde görev alan en önemli mezenkimal hücrelerdir. Hem 'üretim' hem de 'mekanik' görevleri vardır. Fibroblastlar, geçici matriksin yerini alacak olan kollajen bazlı matriksin üretiminden sorumludur. Mekanik görevleri ise; kontraktil özellikleri sayesinde yara kontraksiyonunu sağlamalarıdır[54].



Şekil 2.5. Proliferatif evre boyunca lokal mikrodolaşımın sağlanması, ESM ve matür olmayan kollajenin yapımı[39].

Fibroblastlar yaralanmadan sonraki 3-4. günlerde yara alanında görülürler ve 7. günde pik seviyeye ulaşarak 15-21. güne kadar yarada aktif olarak kalırlar. Yara bölgesine gelen fibroblastlar yeni ekstraselüler matriks ve matür olmayan kollajenin (tip III) sentezine başlarlar[39,49]. Kolajen içeriği, kolajenaz tarafından kontrol edilen kolajen turnover'ı ile belirlenir[49]. Kolajen depozisyonu yaranın gerilme direncinin artmasını sağlar[39].

Yara kontraksiyonu yaralanmadan sonraki 1.ve2. haftalarda gerçekleşir[55]. Yara kontraksiyonu, yara kapanmasının gerçekleşmesi amacıyla yara kenarlarının yara merkezine doğru hareketi olarak tanımlanmıştır[31]. Fibroblastlar, PDGF ve TGF-β1'nın kontrolü altında fenotipik olarak miyofibroblastlara dönüşürler[28,54,56]. Miyofibroblast, fibroblastlardan köken alan, sitoplazmasında düz kas benzeri mikrofilamanlar içeren bir hücredir [57]. Yara kontraksiyonunda miyofibroblastların düz kas hücreleri gibi davrandıkları düşünülmektedir[58]. Miyofibroblastlar, yara kapamasını kolaylaştırmak için kontraksiyon meydana getirmek üzere ESM'nin kenarları boyunca sıralanırlar[47]. Aktinden zengin miyofibroblastlar yara kenarlarını bir araya çeker ve defektin boyutlarını azaltırlar. Elektron mikroskop çalışmaları, bu tip yaralanmalarda özellikle granülasyon dokusunda miyofibroblastların sayısının fazla olduğunu ortaya koymuştur. Yara kontraksiyonunun boyutları, yaranın derinliğine ve yerine bağlıdır. Kısmi kat yaralarda kontraksiyon daha az iken tam kat yaralarda daha çok izlenir[39].

EGF, TGF-α ve FGF salınımı, epitelyal hücre migrasyonu ve proliferasyonunu stimüle ederek reepitelizasyonu başlatır[47]. Yara kenarlarından köken alan epitelyal hücreler bazal membran üzerinde yaranın yüzeyini yeniden döşemeye başlarlar. Reepitelizasyon süreci, derinin aksine oral mukozada daha hızlı gerçekleşir[54].

Yeniden Şekillenme Evresi

Maturasyon ve yeniden şekillenme evresi yara iyileşmesinin en uzun süren evresidir. Bu evre, yaralanmadan sonraki ilk hafta başlayıp aylar hatta yıllar boyunca devam eder[59]. Bu evrede, hücresel yoğunluğun ve damarlanması fazla olan granülasyon dokusunun yerini daha az hücre ve damardan oluşan skar dokusu alır. İyileşen yaranın metabolik ihtiyacı azaldıkça yoğun kapiller ağı gerilemeye başlar. Kollajen matriks; sitokin ve büyüme faktörlerinin etkisi altında sürekli parçalanır, yeniden sentezlenir, düzenlenir ve moleküler çapraz bağlarla skar dokusunun içine sabitlenir[39]. Biriken Tip III kollajen'in yerini yavaş yavaş daha güçlü Tip I kollajen alır. Böylece yara dokusunun gerginlik gücü giderek artar ve en sonunda orijinal gücünün %80'ine ulaşır[29].

Yara iyileşmesinde yapım kadar yıkım olayları da önemlidir. Yeniden şekillenme evresi boyunca devam eden kollajen yıkımı büyük ölçüde matriks metalloproteinazlar (MMPs) tarafından düzenlenir[60]. MMP aktivitesi doku inhibitörü metalloproteinazların (TIMP)

tarafından düzenlenir. TIMP'lar, MMP'lere karşı doğal bir karşı denge oluşturur ve skar içindeki proteolitik aktivitenin sıkı kontrolünü sağlar[61]. Bu dengenin herhangi bir şekilde bozulması, aşırı ya da yetersiz matriks oluşumu ya da yaranın açık kalması ile sonuçlanır[39].

2.2.2. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler

Yara iyileşmesi lokal ve sistemik kaynaklı birçok faktörün etkisi altındadır.

Lokal Faktörler

Enfeksiyon

Yara iyileşmesini geciktiren en önemli lokal faktördür. İnflamasyon yara iyileşme sürecinin normal bir parçasıdır ve mikroorganizmaların uzaklaştırılmasında önemlidir. Yara yerinde klinik olarak enfeksiyon varlığı inflamatuar evrenin uzaması ve inflamasyon şiddetinin artması ile yara iyileşmesinde gecikmeye neden olmaktadır[41,44].

Doku Perfüzyonu

Doku iskemisi, doku onarımını engelleyen en önemli faktörlerden birisidir. Yeterince kan akımı olmayan bir yarada, nötrofillerin ve diğer inflamatuvar mediatörlerin yara yerine gelişinin gecikmesi fagositik savunma sistemini zayıflatır ve bakteri proliferasyonuna neden olur. Bunun sonucunda enfeksiyon riski artar. Yara iyileşmesi için gerekli olan oksijen ve besleyici maddeler yara alanına yeterli miktarda ulaşamayacağı için doku nekroze olabilir[62,63].

Yabancı Cisimler

Yabancı cisimler doku oksijen basıncı ve PH'da düşüşe neden olarak inflamatuar evrenin uzamasına, enfeksiyona ve yara iyileşmesinde gecikmeye neden olurlar[64].

Ayrıca bakteriyel tutunum ve proliferasyon için ortam sağlar[65].

Ödem

Yara çevresindeki ödem dolaşımı etkileyebilir, ayrıca granülasyon dokusunun proliferasyonunu bozar[66].

Yaranın Lokalizasyonu:

Kanlanması zengin bölgelerde oluşan yaralar, kanlanması daha az olan bölgelerdeki yaralardan daha hızlı iyileşir[67].

Radyasyon

Radyasyon, yara iyileşme sürecinin tüm basamaklarını etkiler. İnflamasyonu, fibroblast proliferasyonunu, ESM üretimini, anjiogenezis ve büyüme faktörü sentezini inhibe eder[68].

Sistemik Faktörler

Yaş ve Irk

Hücrelerin rejenerasyon kapasitesindeki azalmaya bağlı olarak, yaşlı bireylerdeki yara iyileşmesi genç bireylere oranla daha geç tamamlanmaktadır. Irklar arasında ise, keloid oluşumu bakımından farklılıklar vardır. Keloid oluşumu siyah ırkta diğer ırklara göre daha yüksek orandadır[69].

Cinsiyet

Yara iyileşmesi hormonlardan etkilenmektedir ve sistemik olarak uygulanan kortikostroidler, öğrneğin kortizon alımı enflamayon oluşumunu baskılayarak; fibroblast büyümesini, kollajen üretimini ve endotel hücrelerinin oluşmasını inhibe ederek tamir prosedürünü engellemektedir.

Sistemik stres,[70] tiroidektomi, testosteron, adrenokortikotropik hormon(ACTH) ve östrojenin yükselmesi, granülasyon doku oluşumunu baskılayarak, yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir[71].

Progesteron hormunu, immatür granülasyon dokusunun vaskülarizasyonunu hızlandırmakta ve arttırmakta olup marjinal damarların genişlemesine yol açarak dişeti dokusunu mekanik yaralanmalara karşı duyarlı hale getirir[72].

Malnütrisyon

Yara iyileşmesi hafif ve orta derecede beslenme eksikliklerinden etkilenmezken, ileri derecedeki beslenme eksikliklerinde iyileşme hızının yavaşladığı kabul edilmektedir[73].

Proteinler

Protein eksikliği; kapiller formasyonu, fibroblast proliferasyonunu, proteoglikan ve kollajen sentezini etkiler[74]. Protein eksikliği, kollajen ve diğer proteinlerin sentezi için gerekli olan aminoasitlerin kullanımını kısıtlayarak immün sistemin zayıflamasına sebep olur. Methionin, sistein ve arjinin gibi aminoasitler yara iyileşmesinde hayati önem taşırlar[75].

Karbonhidratlar ve Yağlar

Karbonhidratlar ve yağlar, hücrenin enerji kaynağı olarak yara iyileşmesinde rol alırlar. Ayrıca hücre sentezinde; özellikle hücre membranı sentezinde yağların rolü büyüktür. Eksiklikleri yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler[76].

Eser elementleri

Eser elementlerin eksikliği; yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen faktörlerden biridir. İleri derecede demir eksikliği hidroksiprolin sentezini azaltarak yeterli miktarda kollajen sentezlenmesini önler. Çinko eksikliğinde ise epitelizasyon hızı ve yara gerilme kuvveti azalır. Kolajenin sentezlenmesi ve fiziksel özellikleri olumsuz yönde etkilenir [77,78].

Vitaminler

Vitaminler; vücudun bütün metabolik fonksiyonlarında kofaktör prekürsörleri olarak rol oynarlar:

A vitamini

Epiitelizasyon, hücresel differansiyasyon ve immün sistem fonksiyonları için gereklidir. A vitamini yara bölgesindeki monosit/makrofaj sayısını arttırır, kolajenaz aktivitesini düzenler, epitelyal hücre differansiyasyonunu uyarır[31,79].

C vitamini

C vitamini eksikliğinde, kollajen sentezinde ve inflamasyon sürecinde aksaklıklar oluşur. Kollajen sentezinin hidroksilasyon basamağında yer alan C vitamininin eksikliği kollajenin zayıf bir karakter kazanmasına neden olur, böylece yarada gerilme kuvveti azalır[76].

E vitamini

E vitamini'nin antioksidan ve lizozomal membran stabilizasyonuna etkileri vardır[80].

Diabet

Diabetik hastalarda yara iyileşmesinin bazı evrelerinde aksama meydana gelmektedir. Bu hastalarda nötrofil ve makrofaj fonksiyonlarında meydana gelen defekt ve bakteri miktarındaki artış ile beraber enfeksiyon riski artar. Fibroblast aktivitesi ve buna bağlı olarak kollajen sentezinde azalma olur[81].

İlaçlar

Glukokortikosteroidler ve kortikosteroidler, inflamasyonu, reepitelizasyonu, anjiogenezisi, fibroblast proliferasyonu, kollajen sentezi ve yıkımını, yara kontraksiyonunu olumsuz yönde etkileyerek yara iyileşmesinin gecikmesine neden olur[73]. Bunun dışında, antineoplastik ve antikoagülan ilaçların da yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir[74].

2.2.3. Yara iyileşmesinde rol oynayan mediatörler

Yara iyileşmesi için gerekli olan hücresel faaliyetleri stimüle veya inhibe eden mediatörlerden olan fibroblast büyüme faktörü (FGF), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve nitrik oksit (NO) doku bütünlüğünün sağlanmasında anlamlı etkiye sahiptirler.

Fibroblast Büyüme Faktörü Ailesi

FGF ailesi 23 üyeden oluşmaktadır. Keratinositler, fibroblastlar, endotelyal hücreler, kondroisitler ve mast hücreleri tarafından üretilirler[42]. FGF ailesi sinyallerini, farklı FGF'lere farklı afinite ile bağlanan FGF reseptörleri 1-4 (FGFR1-4) aracılği ile iletirler[82].

Yara iyileşmesinin anjiogenezis, granülasyon dokusunun yapımı, reepitelizasyon ve dokunun yeniden şekillenmesi aşamalarında önemli role sahip olan FGF-2[42,83] 18kDa, tek zincire sahip, glikolize olmayan, endotelyal hücrelerde güçlü mitojenik etkiye sahip bir polipeptittir[51].

FGF-2 veya bazik FGF (bFGF) seviyesi yaralanmadan sonraki 10-14. günde artar[76]. FGF-2; anjiogenezis sürecinde endotelyal hücre migrasyonu, fibroblast proliferasyonu ve ESM sentezini arttırarak yara iyileşmesini hızlandırır[85,86]. Ayrıca; kolajenaz ve plazminojen aktivatör üretimini uyararak hasar gören dokuların ve bazal membranın yıkımına yol açar[87].

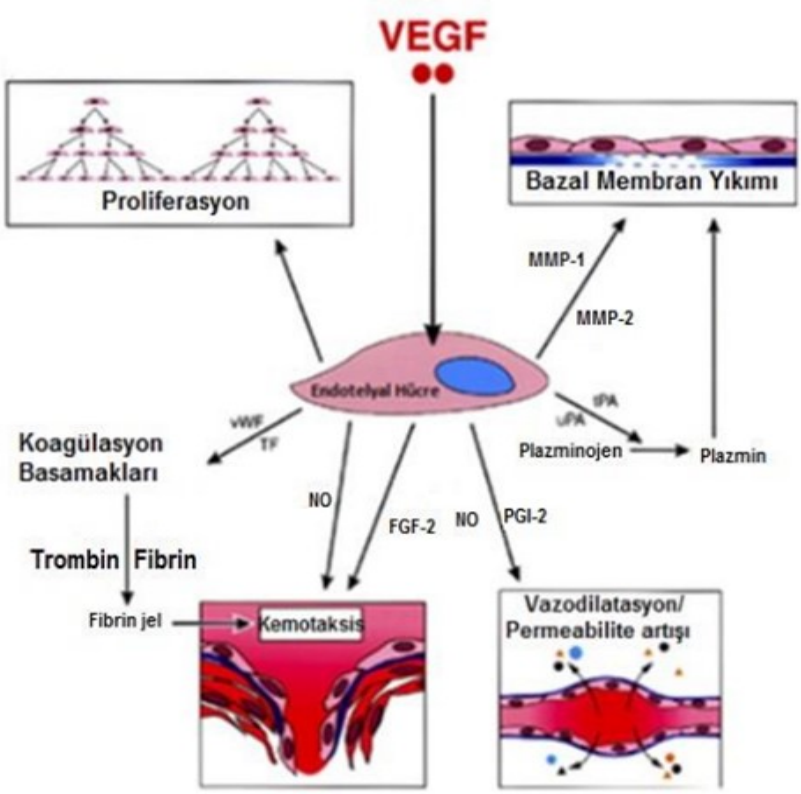
Yara iyileşme sürecinde farmasötik etkileri olduğu bilinen FGF-2 birçok çalışmaya konu olmuştur [88,89]. Damak yarıklarının tedavisi sonrası görülen skar dokusu oluşumu ve yara kontraksiyonunu önlemeye yönelik araştırmalarda FGF-2 içerikli yapı iskeletleri kullanılmış ve palatinal mukozanın rejenerasyonunda artış olduğu bildirilmiştir[89,90]. Submukozal insan rekombinant bFGF enjeksiyonu ile bFGF'nin yara iyileşmesine olan katkısının incelendiği bir diğer çalışmada, reepitelizasyonda ve granülasyon dokusu yapımında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artış olduğu gösterilmiştir[91]. Günümüzde, FGF-2'nin rekombinant formu kronik deri ülserlerinin tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır[92].

Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

Vasküler endotelyal büyüme faktörü, biyolojik aktivitesini ağırlıklı olarak endotelyal hücreler üzerinde gösteren anjiogenezisin anahtar mediatörüdür[93]. Mikrovasküler geçirgenliğin artmasına sebep olan bu faktör, aynı zamanda güçlü bir vazodilatördür[94,95].

Damarsal düz kas hücreleri, epitelyal hücreler, trombosit, lökosit ve makrofajlar tarafından sentezlenir ve salgılanırlar[82,96]. VEGF, heparin bağlayıcı glikoprotein yapıda bir molekül olup çeşitli alt grupları tanımlanmıştır[51]. VEGF-A, B, C, D ve plasental büyüme faktörünü (PLGF) içeren ailenin bir parçasıdır (97). Endotel hücreleri üzerindeki VEGF-R1 ve VEGF-R2 ile lenf damarları üzerindeki VEGF-R3 olmak üzere 3 tip VEGF reseptörü vardır(Şekil2.6) [98].

Yara iyileşmesinin farklı evrelerinde görev alan VEGF reseptörlerinin aktivasyonu bir dizi hücre içi sinyal iletim proteinlerini fosforile ederek endotelyal hücrelerin proliferasyon, migrasyon ve diferansiyasyonunu sağlar ve apoptozisi inhibe eder [99,100]. Yara bölgesinin revaskülarizasyonunu ve permeabilitesini düzenleyen esas faktör olan VEGF, proliferasyon evresi boyunca granülasyon dokusunun yapımına da katılmaktadır [101,102]. Günümüzde, VEGF'nin yara iyileşmesinde terapötik etkilerinin araştırıldığı birçok çalışma yapılmakta ve bu çalışmalara göre; VEGF'nin aşırı üretimi sonucu granülasyon depozisyonu artmaktadır [103,104]. Endotel hücreleri üzerindeki bu etkilerinin yanı sıra VEGF proteinleri ve reseptörleri ailesi, embriyonik vasküler gelişim ve erişkinlerde tümöral büyüme gibi patolojik neovasküler olaylarla da ilişkilidir [105].



Şekil 2.6. VEGF'nin yara iyileşmesindeki rolü. VEGF endotelyal hücreleri stimüle ederek anjiogenezis basamaklarını başlatır[16].

VEGF sentezini ilk yapan hücre olan trombositler yaralanmadan hemen sonra yara bölgesine gelirler. Yaralanmanın 2. gününde makrofajların sayısı pik yapar. Endotelyal hücrelerin prolifere ve migrasyona uğramasını sağlayan makrofajlar da VEGF salınımı yapmaktadır. Endotelyal hücreler 2. gün migrasyona başlar ve 3-4. günde yeni kapiller endoteli görülmeye başlar. 5. günde fibroblastlar tarafından yeni kolajen üretimi başlar. VEGF keratinosit migrasyonunu ve fibroblastlar aracılığı ile kolajen üretimi stimüle eder[16].

2.2.4. Yara iyileşme tipleri

Yara iyileşmesi primer, sekonder ve tersiyer yara iyileşmesi olmak üzere üçe ayrılır.

Primer yara iyileşmesi, cerrahi dikişle kenarları birbirine yaklaştırılan temiz, enfekte olmayan cerrahi insizyonun iyileşmesidir. İnsizyon, epitelyal bazal membran bütünlüğünü yalnızca noktasal olarak bozmuştur ve nispeten az sayıda epitel vebağ doku hücre kaybına

yol açar. Bu tarz iyileşmede epitelyal rejenerasyon fibrozisten fazladır. Dar insizyon mesafesi hızla fibrinle pıhtılaşmış kanla dolar, hızla granülasyon dokusuyla invaze olur ve yeni epitel örtüsü ile örtülür[44].

Sekonder yara iyileşmesi, sütür konulmadan spontan iyileşmeye bırakılmış yaralardır. Doku kaybının fazla olduğu yaralarda onarım yara kenarlarının karşı karşıya getirildiği yaralardan daha yavaştır. Ayrıca daha çok doku ve hücre artığı olduğu için daha şiddetli bir inflamatuar cevap oluşur. Bu yaraların iyileşme süreleri yaranın derinliğine ve kenarlarının birbirinden uzaklığına bağlıdır[44,106].

Tersiyer yara iyileşmesi, gecikmiş primer kapama olarak da adlandırılır. Bu iyileşme şekline kontamine dokudaki enfeksiyon riskini azaltmak için başvurulur. Kontamine yara debride edilir, granülasyon dokusunun oluşması beklenir ve 5-7 gün boyunca sekonder iyileşmeye bırakılır. Daha sonra yara kenarları yaklaştırılır. Bekleme sürecinde eksudanın drenajı ve ödem şiddetinde azalma gibi fizyolojik süreçlere olanak tanınmış olunur. [39,106].

Sekonder iyileşme primer iyileşmeden çeşitli yönleri ile farklıdır:

1. Sekonder yara iyleşmesinde ortamdan uzaklaştırılması gereken daha büyük nekrotik doku, fibrin ve eksuda mevcuttur ve sonuçta, iltihabi reaksiyon daha yoğundur.
2. Sekonder yara iyleşmesinde primere kıyasla; daha fazla granülasyon dokusu oluşur ve bu nedenle iyileşme genellikle daha büyük skar doku kitlesi ile sonuçlanır.
3. Sekonder iyileşmede; miyofibroblastlar tarafından oluşturulan daha çok yara kontraksiyonu olur [44].

<u>Dişeti Büyümeleri ve Tedavi Yöntemleri</u>

Klinik olarak tespit edilebilen fibrotik dişeti büyümelerinin bir çok farklı etkene bağlı olduğu kabul görmüşse de, dişeti büyümesine ve dişeti büyümesinin şiddetlenmesine asıl neden olan etkenin lokal bakteri plağı olduğu bildirilmiştir [107]. Dişeti büyümesinin oluşmasında inflamasyonun hazırlayıcı rolü olduğu, ağızdan solunum yapan bireylerde gingivitisin ve dişeti büyümesinin görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir[108].

Dişeti büyümeleri etyolojik etkenleri ve patolojik değişikliklere göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılır.

1. İltihaba bağlı büyümeler
   A. Kronik
   B. Akut
2. İlaca bağlı büyümeler;
   a) Anti – konvülsanlar,
   b) İmmünsüpresifler,
   c) Kalsiyum kanal blokürleri
3. Sistemik hastalıklarla ilişkili dişeti büyümesi
   A) Sistemik durumlara bağlı büyümeler;
      a)hamilelik,
      b) puberte,
      c) Vitamin C eksikliği
      d)plazma hücreli gingivitis,
      e) non-spesifik büyümeler
   B) Sistemik hastalıklara bağlı büyüme;
      a) lösemi,
      b) granülomatöz hastalıklar (Wegener's Granülomatozis, Sarkoidozis)
4. Neoplastik dişeti büyümeleri; iyi huylu/kötü huylu dişeti büyümeleri
5. Gerçek olmayan dişeti büyümeleri

Dişeti büyümelerinin cerrahi olarak düzeltilmesi ve dişetindeki estetik /kozmetik düzenlemeler için sıklıkla kullanılan yöntemler gingivektomi ve gingivoplasti operasyonlarıdır.

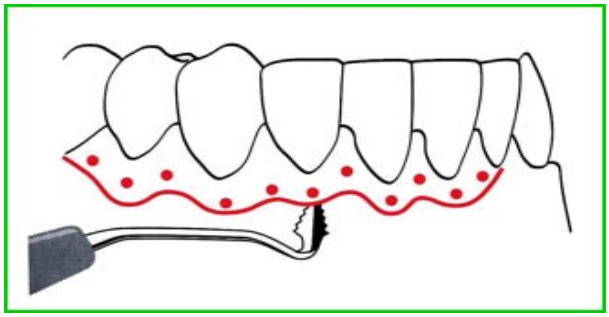
Gingivektomi / Gingivoplasti Tekniği

Gingivektomi ve gingivoplasti operasyonları, dişeti büyümeleri, kemik üstü ceplerin eliminasyonu, kron boyu uzatma, depigmentasyon ve nekrotizan ülseratif gingivitis sonrası bozulan gingival mimarinin düzeltilmesi amacıyla uygulanan yöntemlerdir.

Cerrahi aşamaları

1- Ceplerin işaretlenmesi:

Anestezi yapıldıktan sonra tüm cepler cep işaretleyici presel yardımıyla işaretlenerek insizyon hattının geçeceği kanama noktaları belirlenir (Şekil 2.7).

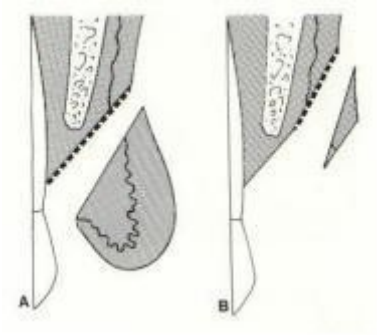


Şekil 2.7. Ceplerin işaretlenmesi [109].

2- İnsizyon:

İnsizyona eksternal bevel insizyon adı verilir. En uçtaki dişin distalinden başlayarak fasiyal ve lingual yüzeylerde kirkland periodontal bıçakla veya bistüri uçlarıyla insizyon yapılır. Orban bıçağı ile interdental bölgelerdeki insizyon desteklenir. İnsizyon cep yüzeyinde işaretlenmiş noktaların 1mm apikalinden seyredecek şekilde(sekil 2.7), cebin tabanı ile alveol kretin arasından geçerek koronal yönde kök yüzeyine doğru yapılır.

İnsizyon diş yüzeyine 45 derece açıyla yapılmalıdır. İnsizyon hattı mümkün olduğunca kemiğe yakın yapılır. insizyon yumuşak doku ile sınırlı olmalı ve kemik açıkta bırakılmamalıdır (Şekil 2.8).



Şekil 2.8.(A) İnsizyonun diş yüzeyine 45 derece açıyla yapılması.(B) Köşelerin düzeltilmesi [109].

3- Dişeti dokularının çıkarılması:

Dişeti dokularının çıkarılması, bistüri, küret ve makaslar yardımıyla yapılır. Dokuların uzaklaştırılması kanama kontrolü ve cerrahi alanın rahat görülmesine yardımcı olur. Gingivektomi ve gingivoplastinin başarısı büyük ölçüde etkili ve başarılı bir faz I periodontal tedaviye bağlıdır.

4- Periodontal pat:

Periodontal pat uygulanması, yarayı korur, iyileşme sırasında oluşan kan damarları ve bağ dokusu hücreleri için bir iskelet oluşturur.

<u>Gingivektomi / gingivoplasti Sonrası Sekonder Yara İyileşmesi</u>

Gigivektomi/ gingivoplasti sonrası yara yüzeyi koruyucu pıhtı oluşumunun ilk cevap olduğu, pıhtının altında kalan dokunun akut olarak inflame hale geldiği ve yer yer nekroze olduğu, sonrasında da pıhtının granülasyon dokusu ile yer değiştirdiği bildirilmiştir[110]. İnflame yumuşak dokunun eksizyonunu takip eden birkaç gün içerisinde epitel hücrelerinin yara yüzeyine doğru migre olmaya başladığı tespit edilmiştir[111].

Yirmi dört saat boyunca inflame ve nekrotik yüzeyin altında yeni bağ doku hücrelerinin artış gösterdiği, 3. güne kadar sayısız olgunlaşmamış fibroblast hücrelerinin bölgede görüldüğü bildirilmiştir[112]. Zengin damarlanmaya sahip granülasyon dokusunun koronale doğru yeni serbest dişeti kenarını ve sulkusu oluşturmak üzere ilerlediği, [113] periodontal

ligament damarlarında türeyen kapillerin granülasyon dokusuna doğru migre olarak 2 hafta içinde gingival damarlarla bağlantı kurdukları belirtilmiştir[114]. Yara kenarındaki epitel hücrelerinin 12–24 saat içinde granülasyon dokusunun üzerine doğru migrasyona başlayıp, kontamine pıhtıdan yara yüzeyini ayırdıkları, marjindeki epitel aktivitesinin ise 24–36 saatler arasında en üst seviyeye ulaştığı rapor edilmiştir[115]. Yeni epitel hücrelerinin yara kenarının bazal veya derin spinoz tabakalarından yara yüzeyine doğru yükseldiği, yara yüzeyinin üstüne doğru migre olduğu ve daha sonra rezorbe olup yerini bağ dokuya bırakacak fibrin tabakasını oluşturduğu bulgulanmıştır[116].

Gingivektomi/ gingivoplasti işlemi sonrasında oluşan yaranın yüzey epitelizasyonunun genellikle cerrahiyi takip eden 7–14 gün içerisinde tamamlandığı Engler ve arkadaşları ile Stahl ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir[115,117]. Bağ dokunun tam iyileşmesinin ise yaklaşık 7 haftayı bulduğu bildirilmiştir[117]. İyileşmenin 4. gününden itibaren vazodilatasyon ve damarlanma azalmaya başlayarak 16. gününde hemen hemen normal görünümüne ulaştığı açıklanmıştır.

Gingivektomi/ gingivoplasti işleminden sonraki ilk 4 haftada keratinizasyon seviyesinin cerrahi öncesine göre daha az seviyede olduğu ve epitel iyileşmesinin tam olarak tamamlanabilmesi için yaklaşık 1 ay gibi bir zamana ihtiyaç olduğu belirtilmiştir[117].

Bununla birlikte, gingivektomi/ gingivoplasti sonrasında oluşan doku değişimine rağmen bütün bireylerde iyileşmenin benzer olduğu, ancak iyileşmenin tamamlanabilmesi için gereken sürenin değişiklik gösterebileceği, iyileşme süresinin cerrahinin uygulandığı bölgeye, lokal irritasyona ve enfeksiyona bağlı olarak değişiklik gösterdiği bildirilmiştir[110].

Sekonder İyileşme Gösteren Diğer Periodontal Cerrahi Yöntemler

Frenektomi

Frenilum; bir müköz membran katlantısıdır. Genellikle kas lifleriyle sarılmış olan frenilum, dudak ve yanak mukozasına ve/veya dişeti ve periosteuma bağlanan anatomik bir yapıdır[118,119].

Frenilum bağlantılarının serbest dişetine kadar uzandığı durumlarda, dudak-yanak

hareketleri serbest dişeti kenarının dişten ayrılmasına sebep olur. Bu durum periodontal hastalık için bir risk faktörüdür. Sulkus ya da cep ağzında meydana gelen bu çekme hareketi plak akümülasyonuna, diş fırçasının etkili kullanımının zorlaşmasına ve serbest dişetinin apikale göçüne sebep olmaktadır[120]. Dişeti çekilmesiyle birlikte de dentin hassasiyeti, estetik problemler ve kök çürüğü riski artmaktadır [121].

Frenektomi, frenilumun alttaki kemiğe kadar olan bağlantısıyla birlikte çıkarılmasıdır. Çok sayıda frenektomi tekniği geliştirilmiş olmasına rağmen bir çoğunda yara yüzeyinin iyileşmesi sekonder iyileşme şeklinde olmaktadır [118,122].

Serbest Dişeti Grefti

Keratinize dişeti; çiğneme sırasında oluşan sürtünme kuvvetlerinden kaynaklanacak yaralanmalardan periodonsiyumu korur ve plağa bağlı dişeti hastalıklarının apikal yönde ilerlemesine karşı doku direnci sağlar[123].

Lang ve Löe, periodontal sağlığın idamesi için diş çevresi keratinize dişeti genişliğinin ≥2 mm olması gerektiğini bildirmişlerdir[124]. Öte yandan son yıllarda geniş keratinize dişeti miktarının dar ya da olmayan keratinize dişetine göre plak birikimine karşı daha önleyici olduğu görüşü üzerine halen tartışmalar sürmektedir [125]. Bununla birlikte; oral hijyen uygulamalarının daha etkili hale getirilmesi, açığa çıkmış kök yüzeylerinin apikal bölgesinde keratinize dişeti genişliğinin arttırılması için SDG prosedürleri sıklıkla yapılmaktadır[123].

Ancak; bu tekniğin alıcı bölgede görülen renk farkı ve verici bölgede oluşturulan yara yüzeyinin sekonder iyileşmeye bırakılması sebebiyle hastalarda postoperatif ağrı ve kanama meydana gelmesi gibi dezavantajları da bulunmaktadır[126,127].

Laterale Kaydırılan Flep

Dişeti çekilmelerinin tedavisinde uygulanan laterale kaydırılan flep [128]. tek yöre operasyonu olması, estetik açıdan başarılı sonuçların elde edilmesi, kan desteğinin iyi olması ve açık kök yüzeyini kaplayabilmesi gibi avantajlara sahiptir[129].

Öte yandan, laterale kaydırılan flep sonrası verici sahada oluşan yara yüzeyinin iyileşmesi sekonder iyileşme şeklindedir.

Çift Papilla Tekniği

Laterale kaydırılan flep prosedürüne benzerdir ve izole defekterin kapatılmasında endikedir. Çekilme alanına komşu iki interdental papillin çıplak kök yüzeyi üzerine kaydırılması ile kapama sağlanır [130] ve bu yöntemde de flep sonrası verici sahalarda oluşan yara yüzeyinin iyileşmesi, sekonder iyileşme şeklindedir.

Herhangi bir cerrahi işlemin başarısı, oluşturulan yaranın iyileşme durumuna bağlıdır. Ne kadar hızlı ve kaliteli bir yara iyileşmesi gerçekleşecek olursa, o kadar başarılı bir tedavi sağlanmış demektir.Yara iyileşmesini iyi yönde hızlandırmak amacıyla kullanılan tedavi yöntemlerindeki ana hedef; yara iyileşmesinde rol alan faktörleri (inflamatuar hücreler,trombositler, mediatörler, hücre dışı matriksv.b.) etkileyerek, yara iyileşmesinin evrelerine ait süreyi kısaltmak ve ideal bir yara iyileşmesini sağlamaktır. Periodontal cerrahi sonrası bakteriyel kontaminasyonu önlemek, plak kontrolünü sağlamak ve yara iyileşmesini desteklemek amacıyla sıklıkla antimikrobiyal ajanlar da kullanılmasına rağmen bu ajanların direkt yara iyileşmesi üzerine etkileri bulunmamaktadır.

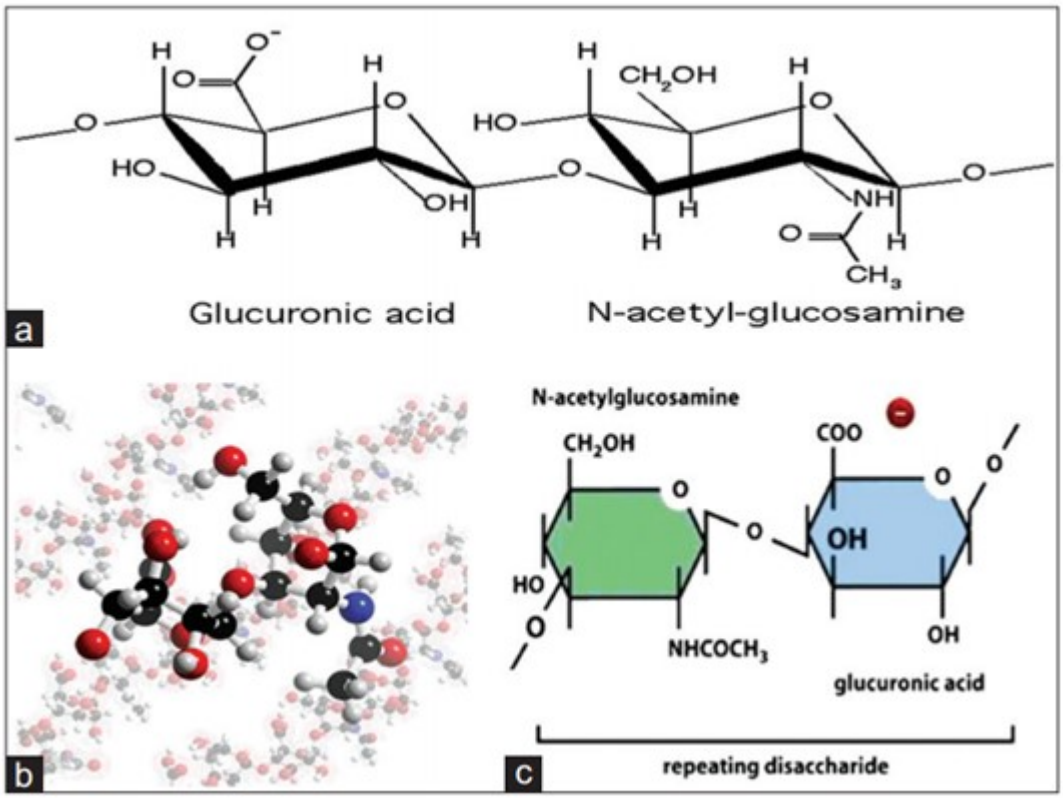
Son yıllarda yapılan çalışmalarda gingivitis ve periodontitisin tedavisine ilave olarak topikal hiyalüronik asit uygulamalarının yara yeri iyileşmesinde olumlu sonuçlar verdiği görülmüştür [131].

2.3. Hiyoluronik asid (HA):

Hiyaluronik asit (HA) insan vucudunun önemli bileşenlerinden biridir. ve insan hücrelerinde yer alan tüm yenilenme işlemlerinde bulunur. HA, deride hücre dışı matrikste bulunan doğal, lineer bir polisakkarittir (Şekil 2.9). HA'nın birçok yapısal ve fizyolojik fonksiyonları mevcuttur. HA'i tedavilerde yararlı kılan fizikokimyasal ve biyolojik özellikleri nedeni ile birçok tıbbi alanda, ortopedi, dermatoloji ve oftalmolojide kulanılmaktadır[132].

Higroskopik doğası

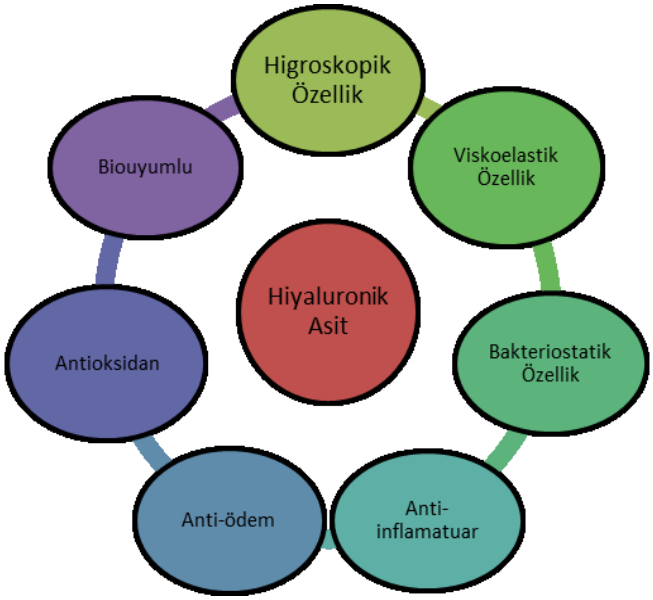
HA doğada bilinen en higroskopik moleküllerden biridir. HA bir sulu çözelti içine dahil edildiğinde, hidrojen bağını karboksil ve N-asetil grupları arasında gerçekleştirir. Bu bağlar HA'de yapısal sertlik ve su tutma özelliği kazandırır. Bir gram HA 6 Litre su'ya bağlanabilme özelliğine sahiptir[132]. Fiziksel arka plan malzemesi olarak, yüzey doldurma, yağlama ve şok emme işlevleri yapabilmektedir[133].



Şekil 2.9. Hiyaloronik asidin yapısı: a)Kimyasal yapısı b) Hiyaloronik asidin 3D modeli c) Hiyalüronan sülfatsız glikozaminoglikan dır ve plazma membranında bulunan bir enzim kompleksinden eksra selüler matriks içerisinde sentezlenir [132].

Hiyaloronik asitin, insan vücudu üzerindeki çeşitli etkileri, diş hekimliğinde kullanılmasını sağlamıştır. Bu etkiler;

En önemli rolü ana metabolitlerin ulaşımına izin vermek için suyu bağlamak ve doku yapısını korumaktır. HA metalloproteinaz inhibitörlerini aktive ederek doku bütünlüğünü korur. HA güçlü bir anti-inflamatuar maddedir ve yara iyileşmesi sırasında, inflamatuvar hücrelerin ürettiği reaktif oksijen türevlerini (ROS) temizleme yeteneğine sahiptir[134].



Şekil 2.10. Hiyaloronik asitin özellikleri[132].

Kumar ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada Hiyalüronanın eksojen uygulamalarında anti-ödem, anti-inflamatuar ve yara iyileştirici özellikleri belirtilmiştir[135]. Hiyalüronan viskoelastik özelliği olan bir madde olarak (Şekil 2.10), periodontal rejeneratif tedavilerinde yara alanlarda koruma yüzeyleri oluşturarak bu alanları korur[132] ve bu özellik sayesinde virüsler ve bakterilerin penetrasyonunu yavaşlatabilir[133].

Periodontal ligament matriksinin önemli bir bileşeni olan HA, HA ataşman proteinleri ve CD44 gibi hücre yüzey reseptörleri vasıtasıyla hücre adeziyonunda, göçünde ve farklılaşmasında önemli rol oynamaktadır[136].

HA, dişeti oluğu sıvısında (DOS) inflamatuar bir belirteç olarak ve dokulardaki büyüme, gelişim ve tamirinde de önemli bir metabolit ve diagnostik belirteç olarak üzerinde çalışmaların yapıldığı bir moleküldür [137].

Doku içerisine enjekte edilebilen hiyaluronik asid jel uygulaması ile dişler arası papil hacminin arttırılmasının mümkün olabileceği, farklı dişeti greftleriyle birlikte veya implant yerleştirme sonrası kullanımlarının yara iyileşme süresini kısalttığı ve iyileşme sürecine yardımcı olduğu ve kazanılan yumuşak dokunun uzun dönem stabil kalabileceğine dair sonuçlar elde edilmesine rağmen, sonuçların güvenilirliğinin kesin olarak kanıtlanabilmesi için daha çok ve kontrollü uzun dönem klinik çalışmalara ihtiyaç vardır[12]. Hiyaloronik

asit, gingivitis [9] ve periodontitis tedavisinde ve kemik içi defekterin tedavisinde kullanılmıştır[17]. Kök yüzeylerindeki kapanma miktarının arttırılması amacıyla operasyon sırasında hiyalüronanın kök yüzeylerine topikal olarak uygulanması klinik olarak daha stabil sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır[8,14].

Engström ve arkadaşlarının bir çalışmasında, hiyaluronanın anti-enflamatuar ve kemik rejenerasyonu üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonucunda yapılan radyografik incelemelerde gruplar arasında anlamlı fark bulunamamış olmasına rağmen hiyalüronan jelin inflamasyonun kontrolünde ve dişeti kanamasının azaltılmasında etkili olduğu bildirilmiştir [138].

Çalışmalarda HA jel kullanımının inflamasyonun kontrolü ve gingival kanamada etkili olduğu gösterilmiş ve epiteliyal / lenfosit hücre proliferasyonunda önemli derecede azalmayla birlikte cep derinliklerinde de azalma olduğu tespit edilmiştir [139,140].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından desteklenen 03/2015-11 kodlu bu çalışma, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce, 08.02.2015 tarih ve Etik-2015-64 dosya numaralı Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesinden Etik Kurul onayı alınmıştır.

3.1. Hasta Seçimi

Bireylerin çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Maksiller ve mandibuler ön bölgede inflamatuvar nedene bağlı dişeti büyümesi olan ve ataşman kaybı bulunmayan,
- Sistemik olarak sağlıklı,
- Fiziyolojik hormonal dengesi normal olan,
- Optimal oral hijen düzeyini sağlayabilen,
- Ortodontik tedavi altında olmayan bireyler.

A raştırmaya dahil edilmeme kriterleri

- Hamilelik.
- Sigara kullanımı.
- Faz I periodontal tedavi sonunda yeterli oral hijyen sağlanamaması.
- Tedavi sırasında ve takip sürecinde inflamasyona bağlı doku ödemi bulunan hastalar.
- Çalışma sonuçlarını, yara iyileşmesini ve pıhtılaşma mekanizmasını etkileyebilecek ilaç kullanan hastalar.

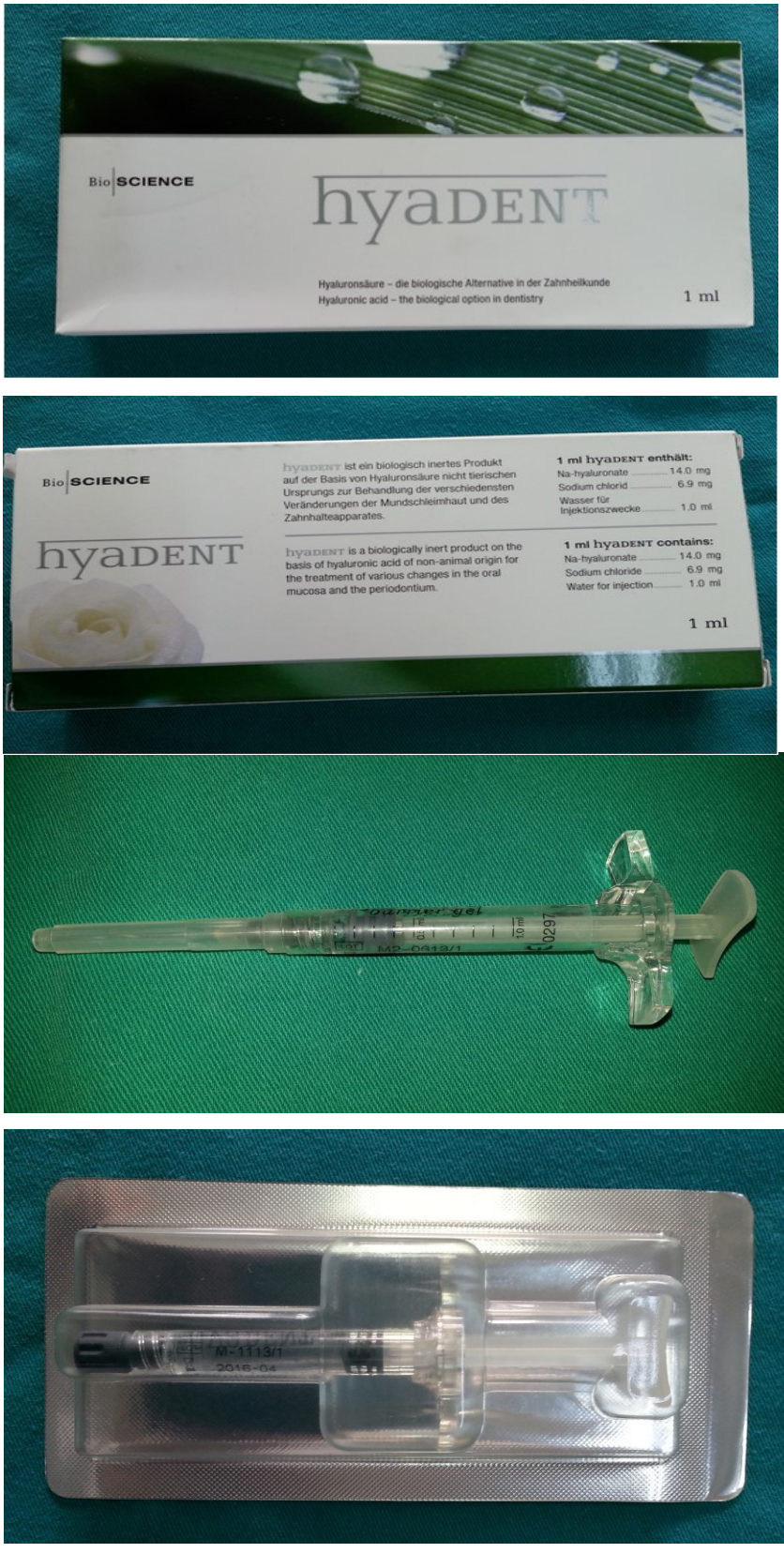
3.2. Araştırma Süresi

Çalışma süresi, tüm hastaların seçilerek test ve kontrol bölgelerine ait tedavilerinin yapılması ve kontrollerinin sona erdirilmesi 1 yıl olarak belirlenmiştir.

3.3. Araştırma Planı

Çalışmamız, alt ve üst ön segmentinde plağa bağlı dişeti büyümesi bulunan ve tedavisi amacıyla gingivektomi/gingivoplasti yapılmasına karar verilen ve araştırmaya dahil edilme kriterlerine uygun toplam 21 hastada gerçekleştirildi. Tüm hastaların periodontal indeksleri (plak indeks, gingival indeks, sondlamada kanama, cep derinliği ve ataşman kaybı ölçümleri) tedavi öncesi, faz I periodontal tedavi sonrası 14. günde ve gingivektomi/gingivoplasti operasyonu sonrası 21. günde tekrarlandı ve oral hijyen kontrolü konusunda tüm hastalar bilgilendirildi. Gingivektomi/gingivoplasti operasyonu sonrası test bölgelerine topikal olarak HA jel (Resim 3.1) uygulanırken kontrol bölgelerine herhangi bir uygulama yapılmadı. Tüm klinik ölçümler ve cerrahi işlemler aynı hekim tarafından yapıldı. Aynı hastalarda test ve kontrol bölgeleri rastgele olarak seçildi. Ağız-içi dijital fotoğraflama yöntemi ile ilgili operasyon bölgelerinden standart ortamda ve standart ayar ve makina ile fotoğraflar alındı ve fotoğraflama işlemi 3., 7.,10., 14., 21. günlerde tekrarlandı. Tüm bireylerin test ve kontrol bölgelerine ait post-operatif ağrı durumlarının değerlendirilmesi amacıyla Visual Analog Scala (VAS) ölçümleri altı farklı zaman periodunda tekrarlandı.

Araştırma Protokolü	
Başlangıç	Çalışmaya katılacak tüm hastaların periodontal indeksleri (plak indeksi, gingival indeksi, cep derinliği, sondalamada kanama ve ataşman kaybı) alınıp faz I periodontal tedavileri yapıldı ve oral hijyen eğitimleri verildi
Faz I tedavi bitimi(14.gün)	1- Faz I tedavinin tamamlanmasından 2 hafta sonra hastalar muayene edilerek çalışmaya uygunluk şartı sağlayan hastalar çalışmaya dahil edildi ve başlangıç periodontal indeksleri alındı. 2- Test ve kontrol bölgleleri alt ve üst çene olmak üzere rastgele seçildi. Uygun ameliyat koşulları sağlanarak gingivektomi /gingivoplasti operasyonu bitirildi 3- Operasyon bölgesinin fotoğrafları çekildi. 4- Ticari olarak temin edilebilen Hiyalüronik bazlı jel (Hyadent jel) enjektör yardımı ile ilgili bölgeye cerrahi sahayı tamamen örtecek şekilde önce topikal olarak uygulandı sonra spongele emdirilerek yara yeri yüzeyine uygulandı. 5- Operasyon sonrası bölge periodontal pat ile kapatıldı ve hastalara post op ağrı kontrolü için 100mg flurbiprofen ve günde 2 defa %0.2 lik klorhexidin gargara kullandırıldı .
3.gün	Fotoğraf çekildikten sonra Hiyalüronik asit jel (Hyadent jel) yara yeri yüzeyine uygulandı ve bölge pat ile kapatıldı.
7.gün	Fotoğraf çekildikten sonra Hiyalüronik asit jel (Hyadent jel) yara yeri yüzeyine uygulandı ve bölge pat ile kapatıldı.
10.gün	Fotoğraf çekildikten sonra Hiyalüronik asit jel (Hyadent jel) yara yeri yüzeyine uygulandı ve bölge pat ile kapatıldı.
14.gün	Fotoğraf çekildikten sonra Hiyalüronik asit jel (Hyadent jel) yara yeri yüzeyine uygulandı ve bölge pat ile kapatıldı.
21.gün	Fotoğraflar çekildi ve periodontal ölçümler tekrarlandı.



Resim 3.1. Çalışmada kullanılan HA (HYADENT, BioScience Gmb, H GERMANY.)

3.4. Klinik Ölçümler

- Plak indeksi (PI), (Silness ve Löe 1964),
- Gingival indeks (GI), (Löe ve Silness 1963),
- Cep derinliği (CD),
- Klinik ataşman seviyesi (KAS),
- Sondlamada kanama (SK)

Plak İndeksi (Silness ve löe 1964)[141]

Dişlerin altı yüzeyinden (mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiopalatinal/lingual, midpalatinal/lingual, distopalatinal/lingual), 0,5 mm çapında Williams tipi sond (Nordent Manufacturing Inc, Elk Grove Vilage, IL, USA) kullanılarak plak indeksi skorları kaydedildi(Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Plak İndeksi Skorları:

0	Dişeti bölgesinde plak yok.
1	Çıplak gözle fark edilemeyen, ancak sond ucunun diş çevresinde gezdirilmesiyle açığa çıkarılan plak varlığı.
2	Gözle görülür tarzda, dişeti kenarında ve diş yüzeyinde orta dereceli plak varlığı
3	Dişetinde ve diş yüzeyinde yoğun plak varlığı.

Her hasta için plak indeksi ortalaması değerleri, tüm dişlerdeki plak indeksi değerleri toplamının, mevcut toplam diş sayısının indeks alınan diş yüzey sayısı (6) ile çarpımına bölünmesiyle hesaplandı.

$$PI = \frac{\text{Tüm dişlerdeki PI değerleri toplamı}}{\text{Mevcut diş sayısı x 6}}$$

Gingival İndeks(Löe ve Silenss 1963)[142]

0,5 mm çapında Williams tipi sond kullanılarak, sondun dişeti kenarında gezdirilmesi ile her dişin 6 bölgesinden (mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiopalatinal/lingual, midpalatinal/lingual, distopalatinal/lingual) gingival indeks değerleri ölçüldü(Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2. Gingival İndeks Skorları

0	Sağlıklı dişeti.
1	Hafif iltihap, hafif renk değişikliği, hafif ödemle karakterize dişeti, sondalamada kanama yok.
2	Orta dereceli iltihap, dişeti parlak, kırmızı ve ödemlidir. Sondalamada kanama vardır.
3	Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık ve ödem vardır. Ülserasyonlar ve spontan kanamaya meyil mevcuttur.

Her hasta için gingival indeks ortalaması değerleri , tümdişlerdeki gingival indeks değerleri toplamının , mevcut toplam diş sayısının indeks alınan diş yüzey sayısı (6) ile çarpımına bölünmesiyle hesaplandı.

$$GI = \frac{\text{Tüm dişlerdeki GI değerleri toplamı}}{\text{Mevcut diş sayısı x 6}}$$

Sondlanabilen Cep Derinliği (CD)

Tüm dişlerin 6 noktasından (mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiopalatinal/lingual, midpalatinal/lingual, distopalatinal/lingual) 0,5 mm çapında Williams tipi sond ile yaklaşık 25 gr ‘lık bir kuvvet uygulamaya dikkat edilerek cep tabanında direnç hissedilene kadar sond yerleştirilip cep tabanından serbest dişeti kenarına kadar olan mesafe milimetre cinsinden ölçüldü ve indeks formuna kaydedildi.

Her hasta için sondalanabilen cep derinliği ortalaması değerleri , tüm dişlerdeki sondalanabilen cep derinliği değerleri toplamının, mevcut toplam diş sayısının indeks alınan diş yüzey sayısı (6) ile çarpımına bölünmesiyle hesaplandı.

$$SCD = \frac{\text{Tüm dişlerdeki SCD değerleri toplamı}}{\text{Mevcut diş sayısı x 6}}$$

Klinik Ataşman Seviyesi (KAS)

Tüm dişlerin 6 noktasından (mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiopalatinal/lingual, midpalatinal/lingual, distopalatinal/lingual) cep tabanı ile mine-sement sınırı arasındaki mesafe 0.5 mm çapında Williams tipi sond ile milimetre cinsinden ölçülüp indeks formuna kaydedildi.

Sondalamada Kanama Değeri (SK)

Tüm dişlerin 6 noktasından (mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiopalatinal/lingual, midpalatinal/lingual, distopalatinal/lingual) cep derinlikleri ölçülürken sond ile cep tabanında direnç hissedilene kadar ilerletildi ve sond cepten çıkarıldıktan sonra 30 saniye beklenerek her dişin 6 yüzeyine ait SK değeri, kanama görülen bölgeler için pozitif, kanama görülmeyen bölgeler için negatif olarak skorlandı. Tüm ağız için sondalamada kanama değeri yüzde olarak aşağıdaki formüle göre belirlendi.

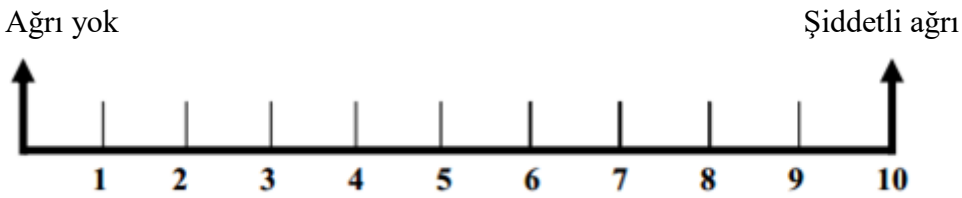
$$SK = \frac{\text{Sondlamada kanama görülen diş yüzey sayısı}}{\text{Toplam diş yüzey sayısı (Mevcut diş sayısı x 6)}} \text{ X 100}$$

Tüm klinik periodontal ölçümler tek bir klinisyen tarafından ölçülerek klinik indeks formlarına işlendi. İndeksler tedavi başlangıcında, faz I tedaviyi takiben 14. günde ve cerrahi tedaviyi takiben 21.günde tekrarlandı.

Visual Analog Skala (VAS)

Visual Analog Skala (VAS) sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılmaktadır. 100 mm lik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımı yazıldı ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek veya nokta koyarak belirtmesi istendi.

Çizgi üzerindeki değerleri saptamak için aşağıdaki şablon kullanıldı.



Değerlendirmede hastalar için elde edilen değerlerin ortalaması alındı [143].

3.5. Cerrahi İşlem

Tüm hastalara cerrahi operasyon öncesi %0.12 lik CHX ile 1 dakika gargara yaptırıldı. Test ve kontrol bölgleleri alt ve üst çene olmak üzere rastgele olarak seçildi. Cerrahi işlem yapılacak bölgeye lokal anestezi (Ultracain DS forte) yapıldı ve periodontal sond kullanılarak kanama noktaları oluşturuldu. Daha sonra 11 ya da 15 numaralı bistüri uçları veya Kirkland gingivektomi bıçağı kullanılarak kanama noktalarının 1-2 mm altından ve bıçağa 45^{o} 'lik açı vererek koronal yönde insizyon yapıldı.

İnsizyon sonrası kalan artık fibrotik dokular küretler ile bölgeden uzaklaştırılarak ortaya çıkan diştaşları kretuarlar yardımıyla temizlendi.

Operasyonların hemen sonunda hastaların rastgele seçilen bir yarım çenesine HA jel uygulanırken (test bölgesi), diğer yarım çenelerine ise herhangi bir uygulama yapılmadı. (kontrol bölgesi)

Ticari olarak temin edilebilen Hiyalüronik bazlı bir jel (Hyadent jel)(1 ml hyadent: 14mg sodyum hiyaluronan, 6.9mg sodyum klorid ve 1ml su) enjektör yardımı ile ilgili bölgeye

cerrahi sahayı tamamen örtecek şekilde topikal olarak sürülüp ve sonra spongele emdirilerek yara yeri yüzeyine uygulandı (Resim 3.2). Aynı işlem 3., 7.,10. ve 14. günlerde tekrarlandı. Operasyon bölgelerinin fotoğrafları ise başlangıçtan itibaren 3., 7., 10., 14. ve 21. günlerde çekildi Standarda uygun olması için, fotoğraflar aynı koltukta , aynı makine ile va aynı mesafeden (20 cm) tek kişi tarafından çekildi ve diş üzerine standart bir periodontal sond yerleştirilerek fotoğraf büyütmesi hesaplandı. (Resim 3.3).



Resim 3.2. HA' in topikal olarak yara yüzeyine uygulanması.



Resim 3.3. Fotoğrafların standardizasyonu amacıyla kullanılan standart periodontal sond.

HA jel, hasta adı yazılarak enjektör kapağı kapalı bir şekilde oda ısısında saklandı. Enjektör iğneleri her uygulamada yenilendi. Hastalar üç gün sonra ilk kontrollerine çağırıldı. Operasyon sonrası bölge periodontal pat (Peripac) ile kapatıldı ve hastalara günde iki defa kullanmaları için %0.2 lik klorhexidin gargara reçete edildi.

Hastalara patı en az 3 gün süre ile kullanmaları; daha sonra kontrole gelip değiştirtmeleri tavsiye edildi.

3.6. Cerrahi İşlem Sonrası

1- Yara bölgelerinin temizliği periodontal pat alınana kadar fırçalama yapılmadan günde iki defa %0.12'lik klorheksidin gargara ile sağlandı.
2- Hastalara ilk 6 saat soğuk kompres uygulanması yapmaları, operasyon sahası ile çiğneme yapılmaması, her türlü travmadan korunmaları ve yumuşak gıdalarla beslenmeleri tavsiye edildi.
3-Periodontal patın düşmesi ya da oynaması durumunda haber verilmesi gerektiği belirtildi.
4- Hastalara anti inflamatuar ilaç reçete edildi.
5- Pat alındıktan sonra yumuşak kıllı diş fırçası önerildi.
6- Hastalar 3.,7.,10.,14.,ve 21.günlerde çağrılarak test bölgelerine HA jel uygulamaları tekrarlandı ve kontroller yapılarak fotoğraflar çekildi (Resim 4-24) .



Resim 3.4. Operasyondan 3 gün sonraki klinik görünüm.

(alt çene test ve üst çene kontrol bölgesi).



Resim 3.5. Operasyondan 7 gün sonraki klinik görünüm

(alt çene test ve üst çene kontrol bölgesi).



Resim 3.6. Operasyondan 10 gün sonraki klinik görünüm

(alt çene test ve üst çene kontrol bölgesi).



Resim 3.7. Operasyondan 14 gün sonraki klinik görünüm

(alt çene test ve üst çene kontrol bölgesi).



Resim 3.8. Operasyondan 21 gün sonraki klinik görünüm

(alt çene test ve üstçene kontrol bölgesi).



Resim 3.9. Opearsyon öncesi klinik görünüm

(üst çene test alt çene kontrol bölgesi).



Resim 3.10. Operasyondan hemen sonraki klinik görünüm

(üst çene test ve alt çene kontrol bölgesi).



Resim 3.11. Test bölgesine HA jel uygulaması ve spongostan ile kapatılması (üst çene test ve alt çene kontrol bölgesi).



Resim 3.12. Operasyon bölgelerinin periodontal pat ile kapatılması. (üst çene test ve alt çene kontrol bölgesi).



Resim 3.13. Operasyondan 3 gün sonraki klinik görünüm

(üst çene test ve alt çene kontrol bölgesi).



Resim 3.14. Operasyondan 7 gün sonraki klinik görünüm

(üst çene test ve alt çene kontrol bölgesi).



Resim 3.15. Operasyondan 10 gün sonraki klinik görünüm

(üst çene test ve alt çene kontrol bölgesi).



Resim 3.16. Operasyondan 14 gün sonraki klinik görünüm

(üst çene test ve alt çene kontrol bölgesi).



Resim 3. 17. Operasyondan 21 gün sonraki klinik görünüm

(üst çene test ve alt çene kontrol bölgesi).



Resim 3.18. Operasyondan hemen önceki klinik görünüm

(üst çene test ve alt çene kontrol bölgesi).



Resim 3.19. Operasyondan hemen sonraki klinik görünüm

(üst çene test ve alt çene kontrol bölgesi)



Resim 3.20. Operasyondan 3 gün sonraki klinik görünüm

(üst çene test ve alt çene kontrol bölgesi).



Resim 3.21. Operasyondan 7 gün sonraki klinik görünüm

(üst çene test ve alt çene kontrol bölgesi).



Resim 3.22. Operasyondan 10 gün sonraki klinik görünüm

(üst çene test ve alt çene kontrol bölgesi).



Resim 3.23. Operasyondan 14 gün sonraki klinik görünüm

(üst çene test ve alt çene kontrol bölgesi).

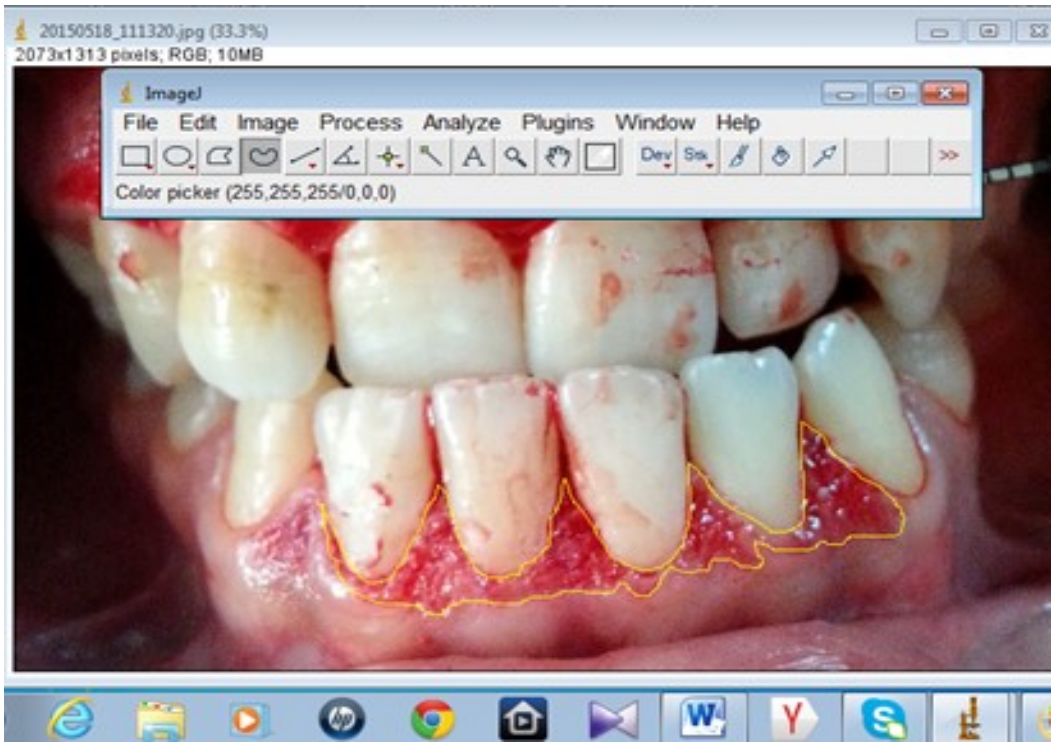


Resim 3.24. Operasyondan 21 gün sonraki klinik görünüm

(üst çene test ve alt çene kontrol bölgesi).

Fotoğrafların değerlendirmesi ve alan ölçümleri amacıyla IMAGEJ yazılım programı (National Institutes of Health, USA ImageJ 1.48V) kullanılmıştır. Bu programla doğal ve yapay tüm oluşum yüzeylerinin görüntüleri morfolojik yapı olarak tanımlanmaktadır. Bu yöntem farklı bilim dallarında da şekil parametrelerinin belirlenmesi amacıyla

kullanılmaktadır. Bu programda alan ölçüm birimi operatör tarafından tespit edilmekte olup çalışmamızda bu birim mm^2 olarak belirlendi. Programda alan ölçümü yapmak amacıyla fotoğraf dosyasından ilgili fotoğraf yüklemesi yapıldı ve ölçmek istenilen alan bilgisayar faresi kullanılarak çizildi (Resim 3.25). Birim kalibrasyonu yapıldıktan sonra alan ölçümü iki defa tekrarlı olarak yapıldı ve elde edilen sayısal değerler exell programına kaydedildi.



Resim 3.25. IMAGEJ programı ile alan ölçümlerinin hesaplanması.

3.7.İstatistiksel Analiz

Araştırma öncesinde gerekli hasta sayılarını belirlemek için yapılan güç analizine göre; bu çalışmada %95 güvenilirlik için 21 hastanın yeterli olacağı belirlendi.

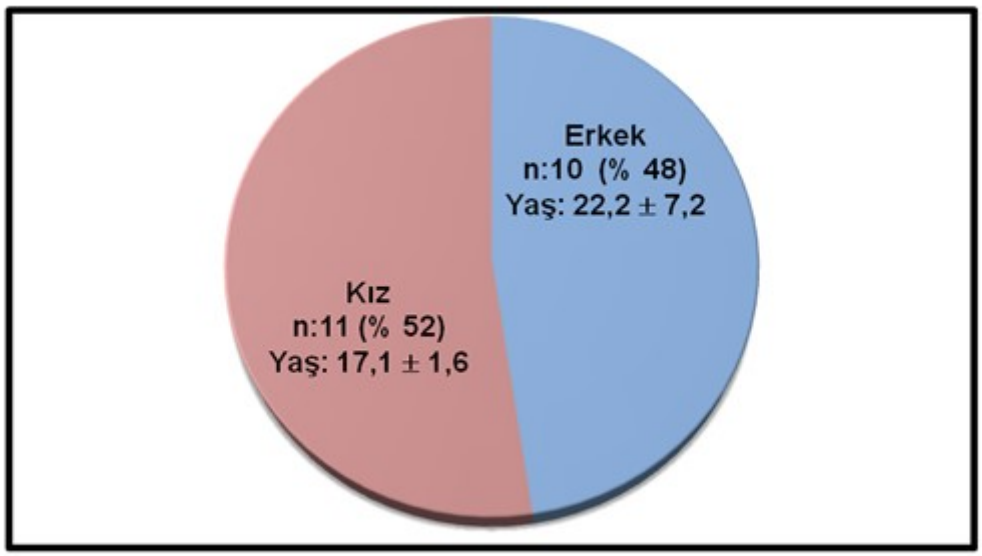
Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi amacıyla SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 15 kullanıldı. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenler (nicel değişkenler) ortalama ve standart sapma değerleriyle, kategorik değişkenler (nitel değişkenler) ise frekans ve yüzde değerleri ile sunuldu. Çalışmada ele alınan nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ve grafiksel yöntemlerle incelendi. Çeşitli değişkenler bakımından (plak indeksi, gingival indeksi gibi) her bir

grupta (test ve kontrol) “tedavi başlangıcı”, “Faz I tedavi sonrası (14.gün)” ve “Gingivektomi/ gingivoplasti sonrası (21.gün)” ortalama değerleri arasındaki farkların istatistiksel değerlendirmesi amacıyla normal dağılıma uyan değişkenler için “Tek yönlü tekrarlı ölçümler varyans analizi (One-way repeated measures ANOVA)” ve hangi ölçümlerin farklı olduğunu belirlemek için “Bonferroni çoklu karşılaştırma” testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için ise “Friedman” testi ve hangi ölçümlerin farklı olduğunu belirlemek için ise “Bonferroni Düzeltmeli Wilcoxon” testi kullanıldı.

Her iki grubun ele alınan değişkenler bakımından “tedavi başlangıcı”, “Faz I tedavi sonrası (14.gün)” ve “Gingivektomi/ gingivoplasti sonrası (21.gün)” ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığını belirlemek amacıyla normal dağılıma uyan değişkenler için “Student’s independent sample t-testi”, normal dağılıma uymayan değişkenler için ise “Mann-Whitney U testi” kullanıldı. Çeşitli değişkenler arasındaki korelasyonlar ise Pearson veya Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Bütün istatistiksel analizlerde istatistiksel önemlilik seviyesi olarak $p<0.05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastalara ait demografik veriler çizelge 4.1‘de gösterildi.



Şekil 4.1. Gruplara göre olguların demografik verileri.

Çalışmamıza katılan 21 bireyin yaş ortalamaları 10 erkekte 22.2 ± 7,2 ve 11 kızda ise 17.1 ± 1,6 olarak tespit edildi. Tüm bireylerin genel yaş ortalaması ise 19,5 ± 5,6 (minmum 15, maksimum 37) olarak saptandı.

4.1.Klinik Bulgular:

Çalışmaya dahil edilen bireylerin test ve kontrol bölgelerinin ve tüm ağıza ait klinik ölçümleri incelendiğinde; plak indeksi(PI), gingival indeks (GI), sondlanabilen cep derinliği (CD) , sondalamada kanama (SK) ve klinik ataşman seviyesi (KAS) değerleri çizelge 4.2 ve Şekil 4.2 ’de gösterildi.

Tüm ağız plak İndeksleri başlangıcı, Faz I tedavi sonrası (14.gün) ve gingivektomi/ gingivoplasti sonrası (21.gün) ölçümleri sırasıyla 2,141±0,633; 0,756±0,490 ve 0,120±0,128 olup her üç ölçüm arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu

(p<0,001). Yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda her üç ölçümünde birbirinden anlamlı derecede farka sahip olduğu görüldü (p<0,001).

Tüm ağız gingival indeksleri başlangıcı, Faz I tedavi sonrası (14.gün) ve gingivektomi/ gingivoplasti sonrası (21.gün) ölçümleri sırasıyla 1,978±0,395; 0,937±0,416 ve 0,086±0,104 olup her üç ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,001). Yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda her üç ölçümünde birbirinden anlamlı derecede farka sahip olduğu görüldü (p<0,001).

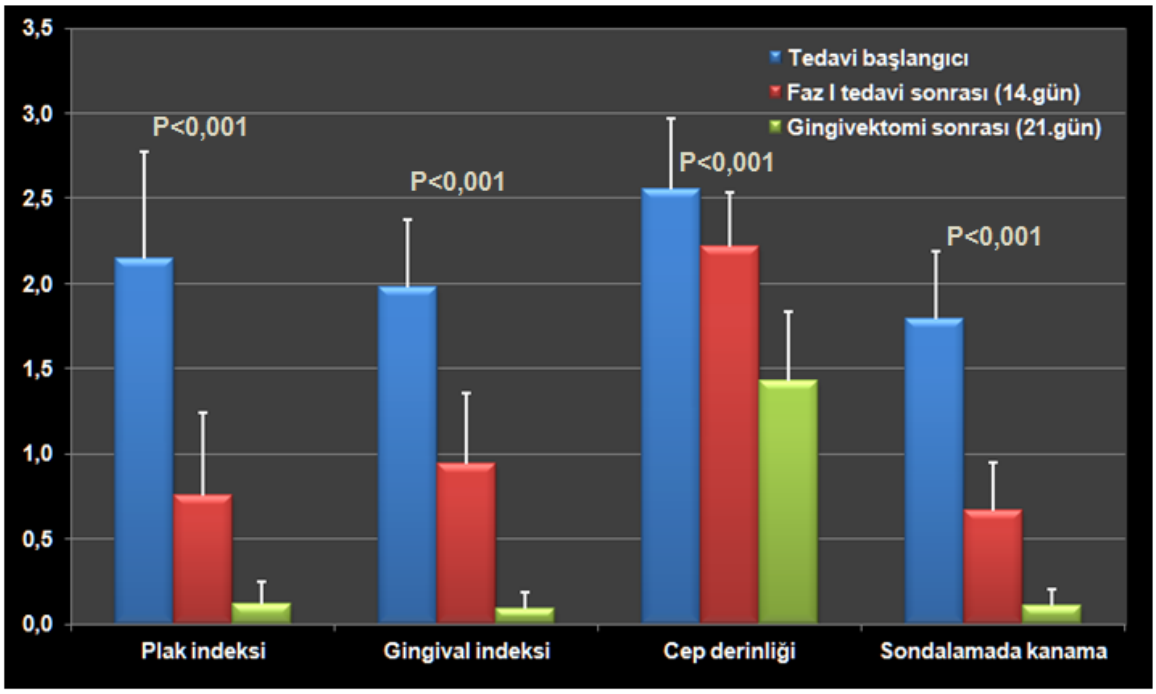
Tüm ağız cep derinliği indeksleri başlangıcı, Faz I tedavi sonrası (14.gün) ve gingivektomi/ gingivoplasti sonrası (21.gün) ölçümleri sırasıyla 2,551±0,418; 2,214±0,317 ve 1,426±0,408 olup her üç ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,001). Yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda her üç ölçümünde birbirinden anlamlı derecede farka sahip olduğu görüldü (p<0,001).

Tüm ağız sondalamada kanama İndeksleri başlangıcı, Faz I tedavi sonrası (14.gün) ve gingivektomi/ gingivoplasti sonrası (21.gün) ölçümleri sırasıyla 1,787±0,400; 0,668±0,282 ve 0,105±0,102 olup her üç ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p<0,001).

Yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda her üç ölçümünde birbirinden anlamlı derecede farka sahip olduğu bulundu (p<0,001).

Çizelge 4.2. Tüm Ağız Klinik İndeksler Çizelgesi

Ölçümler		Tüm Ağız (n:21)	P (ilk – 14.gün)	P (ilk – 21.gün)	P (14 – 21.gün)
Plak indeksi(PI)	Tedavi başlangıcı(İlk)	2,141 ± 0,633			
	Faz I tedavi sonrası (14.gün)	0,756 ± 0,490	<0,001	<0,001	<0,001
	Gingivektomi/ gingivoplasti sonrası (21.gün)	0,120 ± 0,128			
	P	<0,001			
Gingival indeks(GI)	Tedavi başlangıcı	1,978 ± 0,395			
	Faz I tedavi sonrası (14.gün)	0,937 ± 0,416	<0,001	<0,001	<0,001
	Gingivektomi/ gingivoplasti sonrası (21.gün)	0,086 ± 0,104			
	P	<0,001			
Cep derinliği (CD)	Tedavi başlangıcı	2,551 ± 0,418			
	Faz I tedavi sonrası (14.gün)	2,214 ± 0,317	<0,001	<0,001	<0,001
	Gingivektomi/ plasti sonrası (21.gün)	1,426 ± 0,408			
	P	<0,001			
Sondalamada kanama(SK)	Tedavi başlangıcı	1,787 ± 0,400			
	Faz I tedavi sonrası (14.gün)	0,668 ± 0,282	<0,001	<0,001	<0,001
	Gingivektomi/ plasti sonrası (21.gün)	0,105 ± 0,101			
	P	<0,001			



Şekil 4.2. Tüm ağız klinik indeksler grafiği

Tüm bireylerin test ve kontrol bölgelerinin plak indeksleri üç farklı zaman periodunda ölçüldü ve bu ölçümlere ilişkin ortalama ve standart sapma değerleri ile istatistiksel karşılaştırma sonuçları Çizelge 4.3 ve Şekil 4.3'te verildi.

Test ve kontrol bölgelerinin tedavi başlangıcı plak indeksi ölçümleri sırasıyla 2,375±0,684 ve 2,282±0,750 olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,714).

Test ve kontrol bölgelerinin Faz I tedavi sonrası (14.gün) plak indeksi ölçümleri sırasıyla 0,784±0,583 ve 0,748±0,510 olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,831).

Test ve kontrol bölgelerinin gingivektomi/ gingivoplasti sonrası (21.gün) plak indeksi ölçümleri sırasıyla 0,045±0,088 ve 0,071±0,082 olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,142).

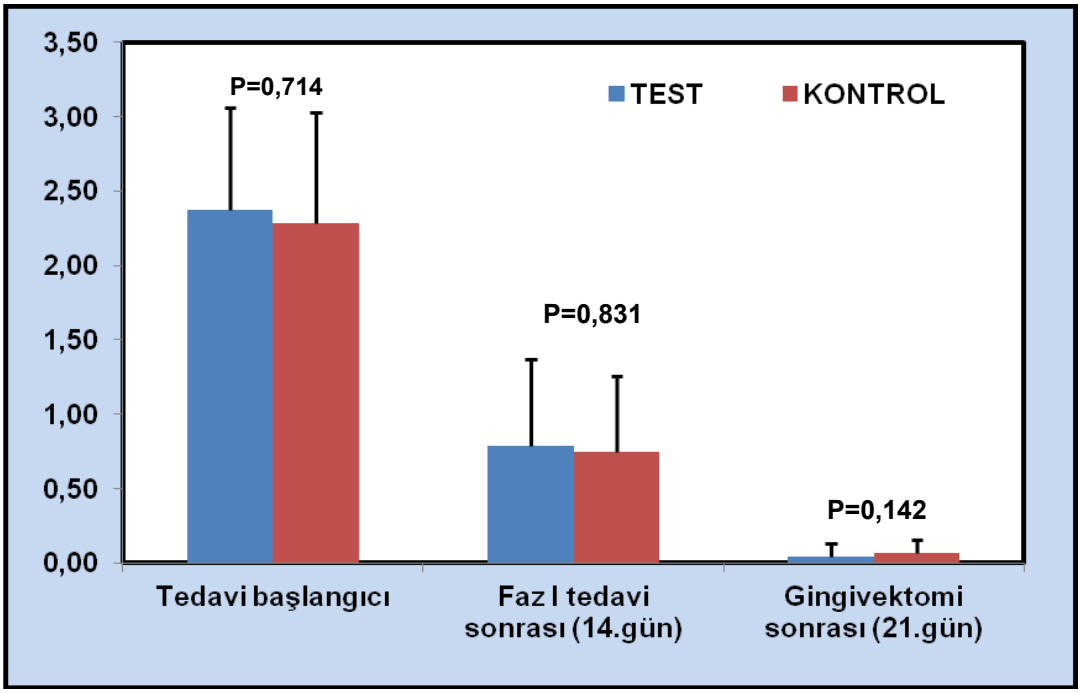
Test grubunun tedavi başlangıcı, Faz I tedavi sonrası (14.gün) ve gingivektomi/ gingivoplasti sonrası (21.gün) plak indeksi ölçümleri sırasıyla 2,375±0,684; 0,784±0,583 ve 0,045±0,088 olup her üç ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,001).

Yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda her üç ölçümünde birbirinden anlamlı derecede farka sahip olduğu görüldü ($p<0,001$).

Kontrol bölgelerinin tedavi başlangıcı, Faz I tedavi sonrası (14.gün) ve gingivektomi/ gingivoplasti sonrası (21.gün) plak indeksi ölçümleri sırasıyla 2,282±0,750, 0,748±0,510 ve 0,071±0,082 olup her üç ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0,001$). Yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda her üç ölçümünde birbirinden anlamlı derecede farka sahip olduğu görüldü ($p<0,001$).

Çizelge 4.3. Test ve Kontrol Bölgelerine ait Plak indeksi Ölçümleri Çizelgesi

Plak indeksi	**Test Bölgesi (n: 21)**	**Kontrol Bölgesi (n: 21)**	**P** (test-kontrol)
Tedavi başlangıcı	2,375 ± 0,684	2,282 ± 0,750	0,714
Faz I tedavi sonrası (14.gün)	0,784 ± 0,583	0,748 ± 0,510	0,831
Gingivektomi/ gingivoplasti sonrası (21.gün)	0,045 ± 0,088	0,071 ± 0,082	0,142
P	<0,001	<0,001	
P (ilk - 14.gün)	<0,001	<0,001	
P (ilk - 21.gün)	<0,001	<0,001	
P (14 - 21.gün)	<0,001	<0,001	



Şekil 4.3. Test ve kontrol bölgelerine ait plak indeksi ölçümleri grafiği

Tüm bireylerin Test ve kontrol bölgelerinin gingival indeksleri üç farklı zaman periodunda ölçüldü ve bu ölçümlere ilişkin ortalama ve standart sapma değerleri ile istatistiksel karşılaştırma sonuçları Çizelge 4.4 ve Şekil 4.4'te verildi.

Test ve kontrol bölgelerinin tedavi başlangıcı gingival indeksi ölçümleri sırasıyla 2,250±0,396 ve 2,069±0,616 olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0,287).

Test ve kontrol bölgelerinin Faz I tedavi sonrası (14.gün) gingival indeksi ölçümleri sırasıyla 0,996 ±0,489 ve 1,054±0,443 olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,280).

Test ve kontrol bölgelerinin gingivektomi/ gingivoplasti sonrası (21.gün) gingival indeksi ölçümleri sırasıyla 0,005 ±0,018 ve 0,138±0,260 olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p=0,001).

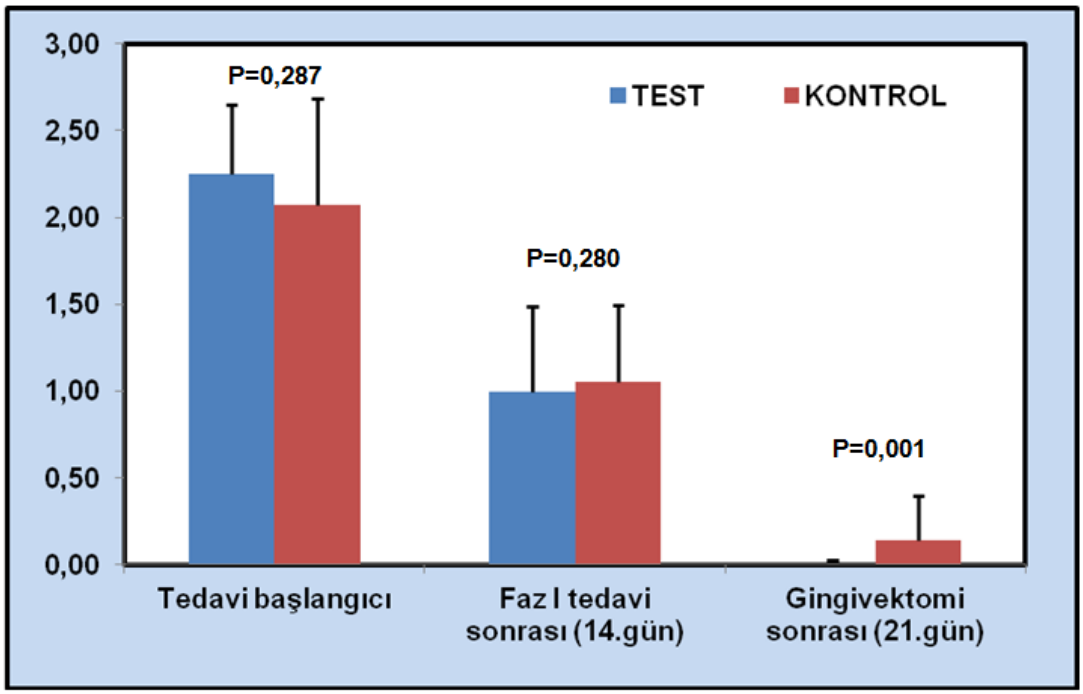
Test bölgesinin tedavi başlangıcı, Faz I tedavi sonrası (14.gün) ve gingivektomi/ gingivoplasti sonrası (21.gün) gingival indeksi ölçümleri sırasıyla 2,250±0,396; 0,996 ±0,489 ve 0,005 ±0,018 olup her üç ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

bulundu (p<0,001). Yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda her üç ölçümünde birbirinden anlamlı derecede farka sahip olduğu görüldü (p<0,001).

Kontrol bölgesinin tedavi başlangıcı, Faz I tedavi sonrası (14.gün) ve gingivektomi/ sonrası (21.gün) gingival indeksi ölçümleri sırasıyla 2,069±0,616; 1,054±0,443 ve 0,138±0,260 olup her üç ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p<0,001). Yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda her üç ölçümünde birbirinden anlamlı derecede farka sahip olduğu görüldü (p<0,001).

Çizelge 4.4. Test ve kontrol bölgelerine ait gingival indeksi ölçümleri

Gingival indeksi	Test Bölgesi (n: 21)	Kontrol Bölgesi (n: 21)	P (test-kontrol)
Tedavi başlangıcı	2,250 ± 0,396	2,069 ± 0,616	0,287
Faz I tedavi sonrası (14.gün)	0,996 ± 0,489	1,054 ± 0,443	0,280
Gingivektomi/ plasti sonrası (21.gün)	0,005 ± 0,018	0,138 ± 0,260	0,001*
P	<0,001	<0,001	
P (ilk - 14.gün)	<0,001	<0,001	
P (ilk - 21.gün)	<0,001	<0,001	
P (14 - 21.gün)	<0,001	<0,001	



Şekil 4.4. Bölgelere ait gingival indeksi ölçümleri grafiği

Tüm bireylerin Test ve kontrol bölgelerinin cep derinliği indeksleri üç farklı zaman periodunda ölçüldü ve bu ölçümlere ilişkin ortalama ve standart sapma değerleri ile istatistiksel karşılaştırma sonuçları Çizelge 4.5 ve Şekil 4.5'te verildi.

Test ve kontrol bölgelerinin tedavi başlangıcı cep derinliği indeksleri sırasıyla 2,967±0,423 ve 3,005±0,456 olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0,724).

Test ve kontrol bölgelerinin Faz I tedavi sonrası (14.gün) cep indeksi ölçümleri sırasıyla 2,540 ±0,407 ve 2,571±0,464 olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,840).

Test ve kontrol bölgelerinin gingivektomi/ gingivoplasti sonrası (21.gün) cep derinliği indeksi ölçümleri sırasıyla 1,247 ±0,287 ve 1,319±0,312 olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,138).

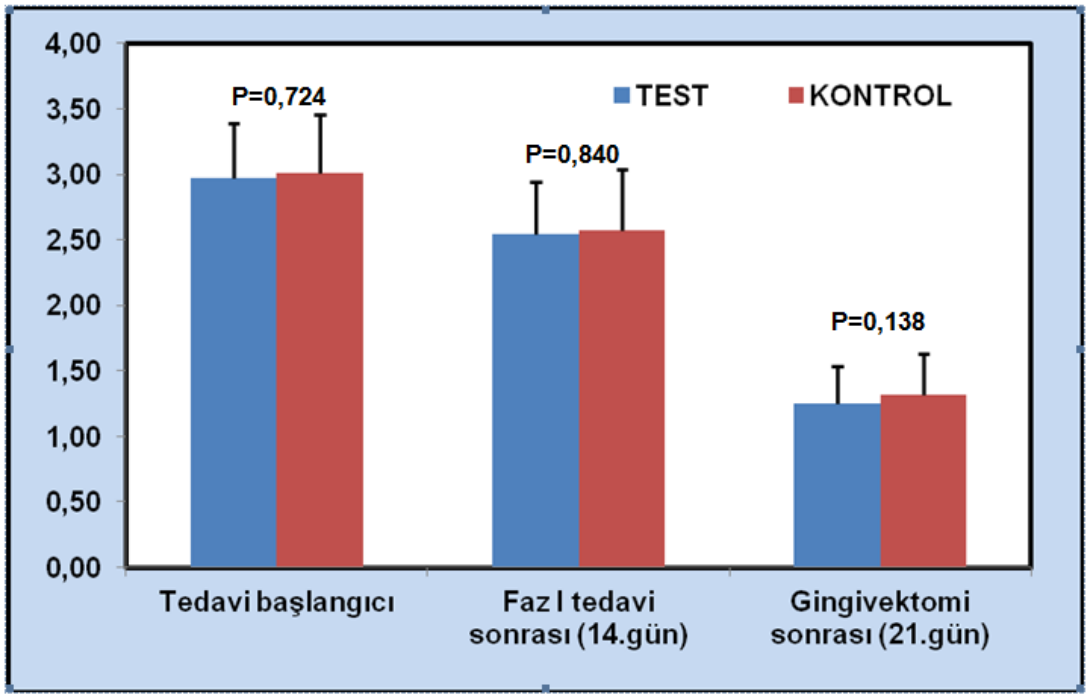
Test bölgesinin tedavi başlangıcı, Faz I tedavi sonrası (14.gün) ve gingivektomi/ gingivoplasti sonrası (21.gün) cep derinliği indeksi ölçümleri sırasıyla 2,967±0,423; 2,540 ±0,407ve 1,247 ±0,287 olup her üç ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü

(p<0,001). Yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda her üç ölçümünde birbirinden anlamlı derecede farka sahip olduğu bulundu (p<0,001).

Kontrol bölgesinin tedavi başlangıcı, Faz I tedavi sonrası (14.gün) ve gingivektomi/ gingivoplasti sonrası (21.gün) cep derinliği indeksi ölçümleri sırasıyla 3,005±0,456; 2,571±0,464 ve 1,319±0,312 olup her üç ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p<0,001). Yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda her üç ölçümünde birbirinden anlamlı derecede farka sahip olduğu görüldü (p<0,001).

Çizelge 4.5. Test ve Kontrol Bölgelerine ait Cep Derinliği İndeksi Ölçümleri Çizelgesi

Cep derinliği	**Test Bölgesi (n: 21)**	**Kontrol Bölgesi (n: 21)**	**P** (test-kontrol)
Tedavi başlangıcı	2,967 ± 0,423	3,005 ± 0,456	0,724
Faz I tedavi sonrası (14.gün)	2,540 ± 0,407	2,571 ± 0,464	0,840
Gingivektomi/plasti sonrası (21.gün)	1,247 ± 0,287	1,319 ± 0,312	0,138
P	<0,001	<0,001	
P (ilk - 14.gün)	<0,001	<0,001	
P (ilk - 21.gün)	<0,001	<0,001	
P (14 - 21.gün)	<0,001	<0,001	



Şekil 4.5. Bölgelere ait cep derinliği indeksi ölçümleri grafiği

Tüm bireylerin Test ve kontrol bölgelerinin sondalamada kanama indeksleri üç farklı zaman periodunda ölçüldü ve bu ölçümlere ilişkin ortalama ve standart sapma değerleri ile istatistiksel karşılaştırma sonuçları Çizelge 4.6 ve Şekil 4.6'de verildi.

Test ve kontrol bölgelerinin tedavi başlangıcı sondalamada kanama indeksi ölçümleri sırasıyla 1,838±0,495ve 1,837±0,430 olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0,930).

Test ve kontrol bölgelerinin Faz I tedavi sonrası (14.gün) sondalamada kanama indeksi ölçümleri sırasıyla 0,711 ±0,350 ve 0,712±0,359 olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0,791).

Test ve kontrol bölgelerinin gingivektomi sonrası (21.gün) sondalamada kanama indeksi ölçümleri sırasıyla 0,0 ±0,0 ve 0,089±0,096 olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,001).

Test bölgesinin tedavi başlangıcı, Faz I tedavi sonrası (14.gün) ve gingivektomi sonrası (21.gün) sondalamada kanama indeksi ölçümleri sırasıyla 1,838±0,495; 0,711 ±0,350 ve 0,0 ±0,0 olup her üç ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p<0,001).

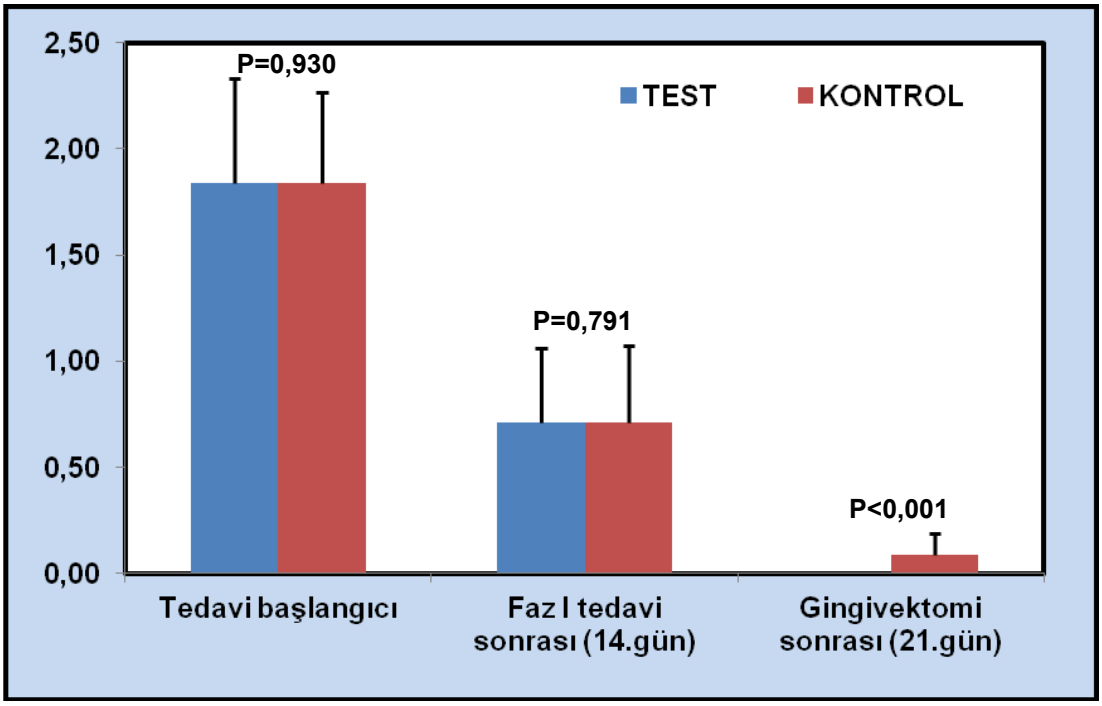
Yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda her üç ölçümünde birbirinden anlamlı derecede farka sahip olduğu görüldü ($p<0,001$).

Kontrol bölgesinin tedavi başlangıcı, Faz I tedavi sonrası (14.gün) ve gingivektomi/ gingivoplasti sonrası (21.gün) sondalamada kanama indeksi ölçümleri sırasıyla 1,837±0,430; 0,712±0,359 ve 0,089±0,096 olup her üç ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0,001$).

Yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda her üç ölçümünde birbirinden anlamlı derecede farka sahip olduğu görüldü ($p<0,001$).

Çizelge 4.6. Test ve Kontrol Bölgelerine ait Sondalamada Kanama Ölçümleri Çizelgesi

Sondalamada kanama	**Test Bölgesi (n: 21)**	**Kontrol Bölgesi (n: 21)**	**P** (test-kontrol)
Tedavi başlangıcı	1,838 ± 0,495	1,837 ± 0,430	0,930
Faz I tedavi sonrası (14.gün)	0,711 ± 0,350	0,712 ± 0,359	0,791
Gingivektomi sonrası (21.gün)	0,0 ± 0,0	0,089 ± 0,096	<0,001*
P	<0,001	<0,001	
P (ilk - 14.gün)	<0,001	<0,001	
P (ilk - 21.gün)	<0,001	<0,001	
P (14 - 21.gün)	<0,001	<0,001	



Şekil 4.6. Bölgelere ait sondalamada kanama indeksi ölçümleri grafiği

Tüm bireylerin Test ve kontrol bölgelerinin alan ölçümleri altı farklı zaman periodunda ölçüldü ve bu ölçümlere ilişkin ortalama ve standart sapma değerleri ile istatistiksel karşılaştırma sonuçları Çizelge 4.7 ve Şekil 4.7'de verildi.

Test ve kontrol bölgelerinin alan ölçümleri operasyondan hemen sonra, 3. Gün, 7. Gün, 10. Gün, 14. Gün ve 21. Günlerde yapıldı.

Test ve kontrol bölgelerinin gingivektomi den hemen sonra alan ölçümü sırasıyla 125,4±59,5 ve 116,9±42,5 olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0,910).

Test ve kontrol bölgelerinin gingivektomi/ gingivoplasti sonrası 3. gün alan ölçümü sırasıyla 82,2±38,8 ve 93,1±45,5 olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0,428).

Test ve kontrol bölgelerinin gingivektomi/ gingivoplasti sonrası 7. gün alan ölçümü sırasıyla 45,5±32,8 ve 60,7±31,7 olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,064).

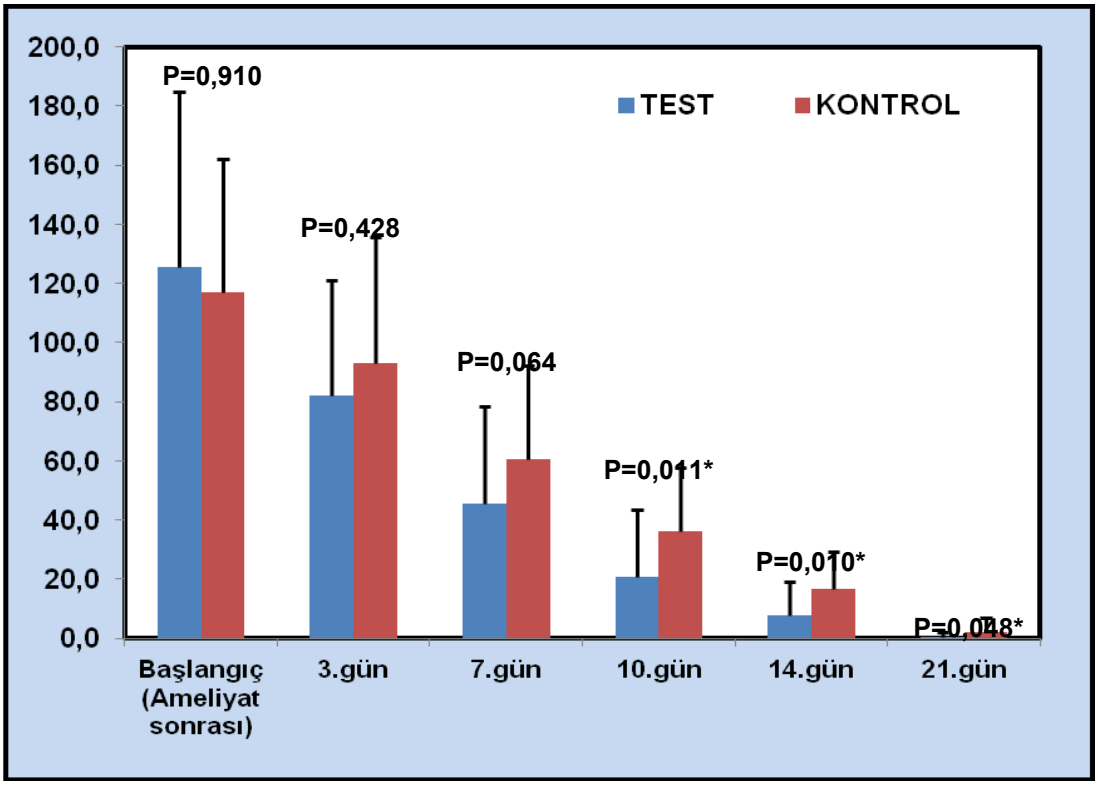
Test ve kontrol bölgelerinin gingivektomi/ gingivoplasti sonrası 10. gün alan ölçümü sırasıyla 20,8±22,7 ve 36,2±21,5 olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p=0,011).

Test ve kontrol bölgelerinin gingivektomi/ gingivoplasti sonrası 14. gün alan ölçümü sırasıyla 7,7±11,5 ve 16,6±12,9 olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p=0,010).

Test ve kontrol bölgelerinin gingivektomi/ gingivoplasti sonrası 21.gün alan ölçümü sırasıyla 0,4±1,6 ve 2,3±4,5 olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p=0,048).

Çizelge 4.7. Test ve Kontrol Bölgelerine ait Yara Alanı Ölçümleri Çizelgesi

Yara alanı (mm2)	**Test Bölgesi (n: 21)**	**Kontrol Bölgesi (n: 21)**	**P** (test-kontrol)
Başlangıç (Ameliyat sonrası)	125,4 ± 59,5	116,9 ± 45,3	0,910
3. gün	82,2 ± 38,8	93,1 ± 42,5	0,428
7. gün	45,5 ± 32,8	60,7 ± 31,7	0,064
10. gün	20,8 ± 22,7	36,2 ± 21,5	0,011*
14.gün	7,7 ± 11,5	16,6 ± 12,9	0,010*
21.gün	0,4 ± 1,6	2,3 ± 4,5	0,048*



Şekil 4.7. Gruplara ait alan ölçümleri grafiği

Tüm bireylerin Test ve kontrol bölgelerinin VAS ölçümleri altı farklı zaman periodunda ölçüldü ve bu ölçümlere ilişkin ortalama ve standart sapma değerleri ile istatistiksel karşılaştırma sonuçları Çizelge 4.8 ve Şekil 4.8'de verildi.

Test ve kontrol bölgelerinin gingivektomi/ gingivoplasti den hemen sonra VAS ölçümü sırasıyla 2,9±1,8 ve 4,0±2,0 olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p=0,039).

Test ve kontrol bölgelerinin gingivektomi/ gingivoplasti sonrası 3. Gün VAS ölçümü sırasıyla 1,4±1,9 ve 2,1±2,0 olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p=0,011).

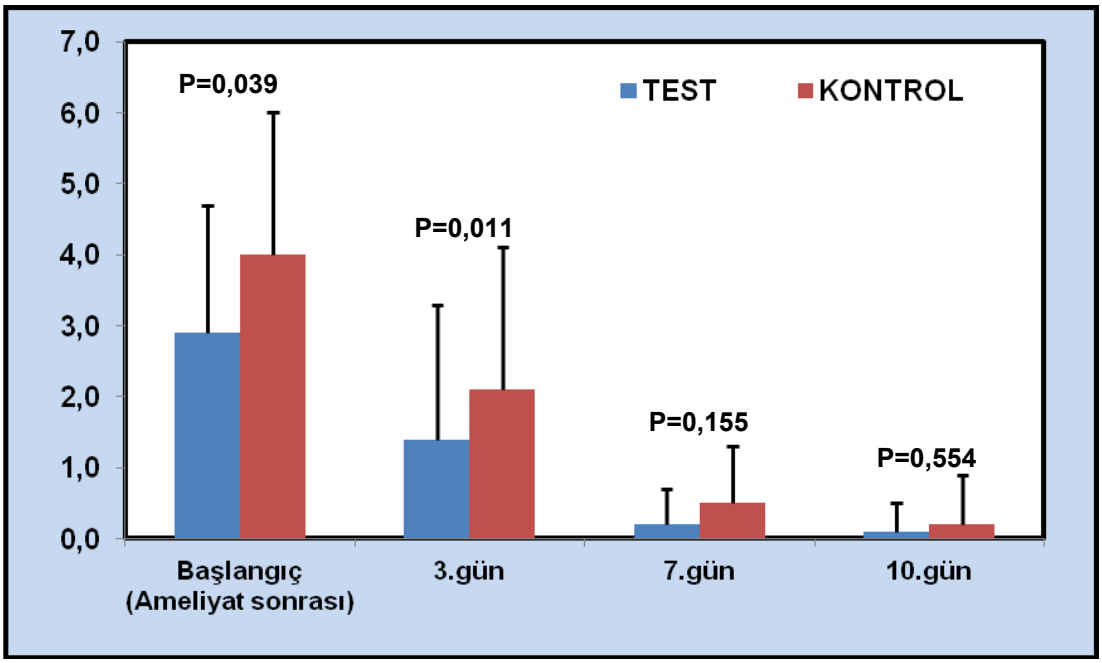
Test ve kontrol bölgelerinin gingivektomi/ gingivoplasti sonrası 7. gün VAS ölçümü sırasıyla 0,2±0,5 ve 0,5±0,8 olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,155).

Test ve kontrol bölgelerinin gingivektomi/ gingivoplasti sonrası 10. gün VAS ölçümü sırasıyla 0,1±0,4 ve 0,2±0,7 olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,554).

Gingivektomi/ gingivoplasti sonrası 14. gün ve 21. günlerde Test ve Kontrol bölgelerinde ağrı bulgusu tespit edilmedi.

Çizelge 4.8. Test ve Kontrol Bölgelerine ait VAS ölçümleri Çizelgesi

VAS skoru	Test Bölgesi (n: 21)	Kontrol Bölgesi (n: 21)	P (test-kontrol)
Başlangıç (Ameliyat sonrası)	2,9 ± 1,8	4,0 ± 2,0	0,039*
3. gün	1,4 ± 1,9	2,1 ± 2,0	0,011*
7. gün	0,2 ± 0,5	0,5 ± 0,8	0,155
10. gün	0,1 ± 0,4	0,2 ± 0,7	0,554



Şekil 4.8. Gruplara ait VAS ölçümleri grafiği

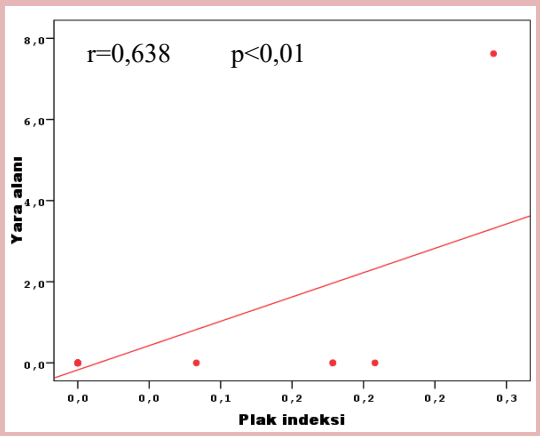
Gingivektomi / gingivoplasti onrası 21.günde test ve kontrol bölgelerinde yara alanı ile klinik ölçümler arasındaki korelasyonlar incelendi ve sonuçlar Çizelge 4.9 ve Şekil 4.9'da verildi. Hem test hem de kontrol bölgelerinde plak indeksi ölçümleri ile yara alanı ölçümleri arasında pozitif anlamlı korelasyon görüldü ($p<0,01$). Test bölgesinden elde edilen korelasyon katsayısı ($r=0,638$) kontrol bölgesinden elde edilen korelasyon katsayısından ($r=0,573$) daha yüksek bulundu. Kontrol grubunda sondalamada kanama ölçümleri ile yara alanı ölçümleri arasında pozitif anlamlı korelasyon bulundu ($p<0,05$) fakat test bölgesinde 21.gün ölçümlerinde bütün bölgelerin sondalamada kanama değerleri sıfır olması nedeniyle korelasyon katsayısı hesaplanamadı.

Çizelge 4.9. Gingivektomi/ gingivoplasti sonrası (21.gün) Test ve Kontrol Bölgelerinin Korelasyonları

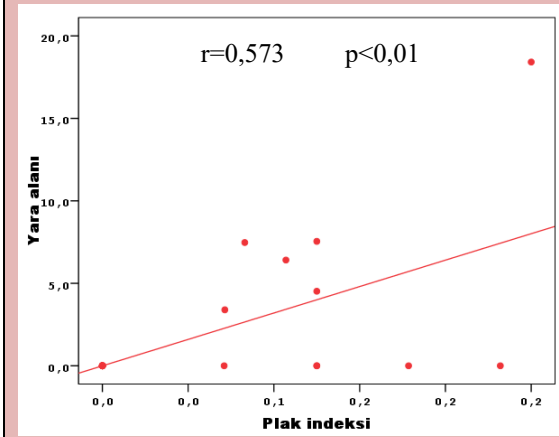
21. gün ölçümler	**Yara alanı**	
	Test bölgeler	Kontrol bölgeler
Plak indeksi	**,638****	**,573****
Gingival indeksi	-,070	,058
Cep derinliği	,224	-,144
Sondalamada kanama		**,498***

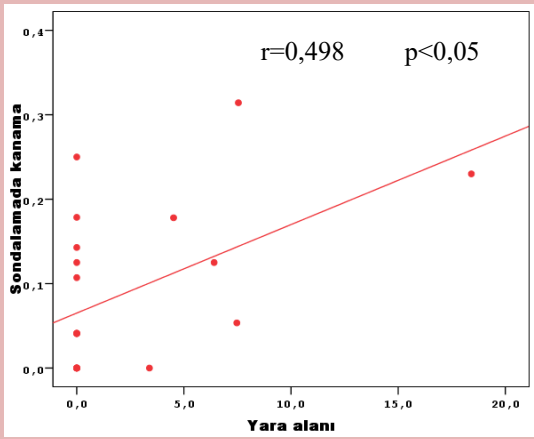
* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

TEST GRUBU



KONTROL GRUBU





Şekil 4.9 Gingivektomi/ gingivoplasti sonrası (21.gün) Test ve Kontrol Bölgelerinin korelasyonları

5. TARTIŞMA

Yara iyileşmesi farklı moleküler ve hücresel mekanizmaları kapsayan bir süreçtir. Bu süreç dokunun hasarlanması sonucu pıhtı oluşumu, inflamatuar hücrelerin birikimi, granülasyon dokusunun yapımı,anjiogenezis, yara kontraksiyonu ve oluşan destek dokunun yeniden şekillenmesi evrelerini içerir[144,145].

Ağız boşluğu, periodontal cerrahi sonrası iyileşmeye bırakılmış yaraların iyileşme sürecini etkileyecek birçok çevresel faktörü birarada barındırır. Normal iyileşme sürecini bozabilen bu çevresel faktörler; çiğneme sırasında yiyeceklerin meydana getirdiği travma, kompleks ve heterojen ağız florası ile beraber operasyon sonrası mekanik temizliğin zorlaşmasına bağlı olarak artan mikrobiyal dental plak seviyesidir[146].

Ağız cerrahisi işlemlerinin başarısını belirleyen önemli faktörlerden biri plak kontrolünün sağlanması ve oral hijyenin idamesidir[147].

Bakteri ve yara iyileşmesi arasındaki ilişkiyi değerlendiren önceki çalışmalarda; bakterilerin normal yara iyileşme süreci boyunca inflamatuar yanıtın başlamasında, granülasyon dokusunun yapımında [148,149]. ve doku tamirinin gerçekleşmesinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir[150].

Bakterilerin yara iyileşmesi üzerindeki olumsuz etkisi yıkıcı enzim ve toksinlerin üretimi yoluyla gerçekleşir[151]. Bakterilerden proteinaz salınımı; hücrelerin prolifere olmasını sağlayan büyüme faktörlerinin yıkımına yol açar[152], sitotoksik enzim ve serbest radikallerin üretimini arttırarak oluşmakta olan epitelin hasarına neden olur. Bakteri ürünleri epitelyal hücre migrasyonunu engelleyerek epitelizasyonu etkiler. Yarada bakteri kolonizasyonunun inflamatuar evrenin uzamasına neden olduğu görülmüştür[153].

Dişetinin ve alveoler mukozanın anatomik, gelişimsel ya da travmatik deformitelerini düzeltmek amacıyla uygulanan gingivektomi/ gingivoplasti, serbest diş eti grefti, laterale kaydırılan flep gibi bazı periodontal cerrahi işlemlerde oluşturulan yaraların sekonder iyileşmeye bırakılması gerekmektedir. Rejeneratif açmaçlı bazı operasyonlar sonrasında ise oluşan greft ve membran açılmaları sonucundaki iyileşme yine sekonder yara iyileşmesi şeklinde olmaktadır. Sekonder yara iyileşmesine bırakılan yaralarda onarım, yara

kenarlarının karşı karşıya getirildiği yaralardan daha yavaştır. Özellikle bu tarz yaraların bakteriyel kontaminasyon riski daha fazladır[154]. Bu açıdan periodontal yara iyileşmesinde klinik sonuçları geliştirmek, hasta konforunu artırmak ve iyileşme sürecini kısaltıp sağlıklı bir doku oluşmasını sağlamak için bazı terapötik ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır [155].Bu amaçla yapılan araştırmalarda bilinen antimikrobiyaller olan bisguanidin klorheksidin diglukonat (Corsodyl®, Klorhex®), fenolik bileşikler (Listerine®), ağır metal tuzları, stanöz florid (Meridol®) ve H_2O_2 gibi maddeler kullanılmıştır[156,157]. Uygun antimikrobiyal tedavi ile mikrobiyal floranın baskılanması ve uygun yara bakımıyla iyileşme sürecinin hızlandırılabileceği düşünülmesine rağmen yara iyileşme süresini kısaltmak amacıyla kullanılan mevcut kemoterapötik ajanlarla istenilen sonuçlar elde edilememiştir [7]. Yapılan çalışmalarda, klorheksidin, sodyum hipoklorit, povidon iyodür, hidrojen peroksit gibi kimyasal ajanların epitelyal hücreler ve gingival fibroblast hücreleri üzerine sitotoksik etkileri olduğu gösterilmiştir[7,158].

Bu nedenle yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla kullanılacak en az yan etkiye sahip ve herhangi bir direnç gelişmesine neden olmayacak yeni kemoterapötik ajanlara ihtiyaç duyulmuştur.

HA yararlı ve olumlu fiziko kimyasal ve biyolojik özellikleri nedeni ile periodontal hastalıkların tedavisi dışında ortopedi, dermatoloji ve oftalmoloji gibi bir çok tıbbi alanda da kulanılmaktadır[132].

HA güçlü bir anti-inflamatuar maddedir ve yara iyileşmesi sırasında, inflamatuvar hücrelerin ürettiği reaktif oksijen türevlerini (ROS) temizleme yeteneğine sahiptir[134].

Aynı zamanda metaloproteinaz inhibitörlerini aktive ederek doku bütünlüğünü koruduğu bildirilmiştir.

Anti-ödem, anti-inflamatuar ve bakteriyostatik özellikleri olan HA in, yaranın enfekte olmasını önleyerek yara iyileşmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir [8,132].

HA viskoelastik özelliği olan bir madde olarak, periodontal rejeneratif tedavilerde yara yüzeylerinde koruma tabakası oluşturarak bu alanların korunmasına yardımcı olduğu [132]

ve bu özelliği sayesinde de virüslerin ve bakterilerin penetrasyonunu yavaşlatabildiği bildirilmiştir [133].

HA in bakterisidal özelliği üzerinde halen tartışmalar olmasına rağmen, Pirnazar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, HA in yönlendirilmiş doku rejenerasyonu cerrahisinde kullanımının bakteriyel kontaminasyonu azaltması açısından yararlı olabileceği vurgulanmıştır[159].

Tüm bu bilgilerin ışığında çalışmamızda topikal HA kullanılmasının amacı, inflamatuar dişeti büyümesi bulunan vakalarda uygulanan gingivektomi/ gingivoplasti operasyonu sonucu ortaya çıkan sekonder yaralardaki iyileşme hızının ve post operatif şikayetlerin incelenmesi olmuştur.

Konuyla ilgili literatür incelemesi yapıldığında insanlarda oluşturulan ve sekonder iyileşmeye bırakılan yara bölgelerinde HA in topikal uygulanması sonrasındaki yumuşak doku iyileşmesi üzerindeki etkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlanılmamış olduğu için çalışmamızda HA jelin topikal şeklinde uygulanmasına karar verilmiştir.

Çalışma konumuz ve yöntemimizle benzerlik gösteren başka bir çalışma literatürde mevcut olmadığı için topikal HA uygulanarak yapılmış diğer çalışmalarla benzer yöntem ve sonuç karşılaştırılması yapılabilmiştir.

Çalışmamızdaki deney gruplarının ve değerlendirme protokolünün oluşturulması için Hammad ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalardan faydalanılmıştır[160].

Hammad ve arkadaşlarının albino sıçanlar üzerinde yaptıkları araştırmada, topikal olarak uygulanan hiyaloronun ve klorheksidinin sekonder yaralar üzerine iyileştirici etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada 125 adet erkek Wistar albino sıçan yer almış ve her bir ratın damağında punch biyopsi yöntemiyle 3 mm çapında 1 adet yara oluşturulmuştur. Hayvanlardan 4 deney grubu ve bir kontrol grubu oluşturulmuştur. Yara alanları fotografik yöntemle ölçülmüş ve epitelizasyon oranları post- op 0, 3, 7, 14 ve 21. günlerde eksizyonel biyopsi örnekleri alınarak histolojik olarak değerlendirilmiştir[160]. Çalışma grupları; klorheksidin diglukonat jel % 0.2 (Perio.Kin®), HA+% 0.2 xylitol (Gengigel®), % 0.5 allantoin (bitki özü) ve kontrol plasebo olarak belirlenmiştir. % 0.2 klorheksidin ve HA+%

0.2 xylitol' in klinik ve histolojik değerlendirmelerinde, 7. ve 14. günlerden sonra, yara epitelizasyonunda önemli bir artış gösterilmiştir. Araştırıcılar oral cerrahi ve periodontal prosedürleri takiben bu ajanlardan birinin kullanılmasının yara yeri iyileşmesi yönünden olumlu sonuçlar ortaya çıkarabileceğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde Kim ve arkadaşlarının kobaylar üzerinde yaptıkları araştırmada, topikal olarak uygulanan ozonlanmış yağın akut yaralar üzerine iyileştirici etkisi değerlendirilmiştir[161]. Çalışmada 16 kobay yer almış ve her bir kobayın bacağında punch biyopsi yöntemiyle 6 mm çapında 4 adet yara oluşturulmuştur. Yaralardan ikisine her gün 2 damla ozonlanmış yağ, birine her gün saf zeytin yağ uygulanmış, birine ise herhangi bir ek uygulama yapılmamıştır. Operasyonu takip eden 3, 7. ve 10. günlerde oluşturulmuş yaralardan eksizyonel biyopsi ile örnekler alınmıştır. Araştırıcılar, domuz derisinin yapısıyla insan derisi arasındaki benzerlik nedeniyle, domuz modellerinin en çok kullanılan modeller olduğunu belirtmişler ancak bu çalışmada daha ucuz ve daha kolay elde edilebilir olması nedeniyle domuz yerine kobay kullandıklarını ifade etmişlerdir.

Bu çalışmalardan hareketle çalışmamızda erken yara iyileşmesini değerlendirmek amacıyla incelemelerin 3., 7., 10., 14. ve 21. günlerde yapılması planlandı. Bireysel farklılığı ortadan kaldırmak için kontrol ve deney gruplarının aynı denek üzerinde olması ve farklı günlerde alınan örneklerin de yine aynı denekten elde edilmesine karar verildi.

Sekonder yara iyileşmesinin değerlendirilmesinde bir çok deneysel hayvan çalışmasının mevcut olması yanında çalışmamızın insanlarda planlanması literatüre önemli katkı sağlayabilecek ilk çalışma olma niteliğini taşımaktadır.

Araştırmamız insanlarda planlandığı için iyileşme süreci boyunca dişeti dokusundaki inflamatuar hücre miktarı ve epitelizasyon gibi değişimlerin histolojik olarak gözlemlenmesi amacıyla yara bölgelerinden fırça biyopsisi dahil hiçbir biyopsi örneği etik şartlar düşünülerek alınmadı.

Çalışma öncesinde yapılan biyoistatistiksel incelemede çalışmanın %95 güçle gerçekleştirilebilmesi için en az 21 hastanın (2yara X 21 =42 yara) bulunması gerektiği görülerek toplam hasta sayısı 21 olarak belirlendi.

Dişetinde oluşturulan yaralarda HA in yara iyileşmesi üzerine etkisini değerlendiren benzer çalışma olmadığı için, değerlendirme ve standardizasyonu sağlama yöntemi için; başka materyallerin yara iyileşmesi üzerine etkilerini değerlendiren çalışmalar incelenerek karar verildi[1,6,161]. Eren ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada lokalize dişeti çekilmelerinin tedavisinde koronale kaydırma flap (KKF) yöntemi ile kombinasyon halinde trombositten zengin fibrinin (TZF) klinik etkinliğinin değerlendirmesinde, dijital ölçümler için, IMAGE J bilgisayar görüntü analiz programından yararlanılmış ve bu program yardımıyla standart fotoğraflar üzerinden alan ölçümleri yapılmıştır. Dijital ölçümlerde, standart fotoğraflar tüm tedavi bölgelerinden aynı dijital fotoğraf makinesi kullanılarak elde edilmiş ve fotoğrafların standardizasyonunu sağlayabilmek ve tekrarlanabilirliği kontrol etmek için ise her fotoğraf çekiminde 4 mm uzunlukta ortodontik tel kullanılmıştır [162]. Yıldırım ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada lokalize dişeti çekilmesinin tedavilerinde serbest dişeti greftinin verici bölgelerinde yara iyileşmesini değerlendirmek amacıyla %0.2'lik HA topikal olarak uygulanmıştır. Çalışmaya 24 hasta dahil edilmiş ve randomize olarak 2 gruba ayrılmıştır. Test grubundaki hastalara palatal bölgeden greft alınma işlemini takiben %0.2'lik HA jel uygulanmış ve bölge periodontal pat (peripac) ile kapatılmıştır. Kontrol grubunda ise bölge sadece periodontal pat ile kapatılmıştır. Ağrı ve yanma hissi gibi subjektif parametreler 3., 7., 14. ve 21. günlerde VAS skalası kullanarak kaydedilmiştir. Objektif parametreler olarak rengin çevre dokuyla uyumu, doku kıvamı ve epitelizasyon miktarı 3., 7., 14., 21. ve 42. günlerde kaydedilmiştir. Çalışmanın klinik değerlendirilmesinde'de yara alanının küçülme miktarını belirlemek amacıyla IMAGE J bilgisayar görüntü analiz programı kullanılmıştır[163]. Bu çalışma metodlarıyla benzer şekilde çalışmamızda da digital değerlendirme yöntemi olarak "IMAGE J" yazılım programını kullandık.

Yine diğer çalışma metodlarıyla benzer şekilde HA in sadece operasyon alanında lokalize ve uzun süre kalması amacıyla operasyon sonrası, 3. gün, 7. gün, 10. gün ve 14.gün HA uygulamasından hemen sonra hem test hem kontrol yara bölgeleri periodontal pat (peripac) ile kapatıldı.

Çalışmamızda, iyileşme sürecinin gelişimi ile birlikte dokuda görülen değişimlerin gözlemlenmesi ve değerlendirilmesi amacıyla defekt bölgeleri fotoğrafik ve klinik olarak incelendi ve standardizasyonu sağlamak için her fotoğraf çekiminde standart bir periodontal sond kullanıldı.

Yara bölgelerindeki post-operatif ağrı ve konfor düzeyi iyileşme süreci boyunca VAS skalası ile değerlendirildi. Bu tür çalışmalarda ağrı düzeyinin değerlendirmesi açısından sıklıkla kullanılan gövenilir bir metod olduğu için bizim çalışmamızda'da tecih edildi [143].

Çalışmamızdaki fotoğrafik değerlendirme yöntemi ile yara alanlarındaki sadece iki boyut değerlendirlmiş, dokunun daha derinlerde meydana gelen iyileşmeye ait değişikliklerin değerlendirmesi yapılamamıştır.

Kumar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada [164] koronale kaydırılan flep yöntemiyle birlikte kullanılan HA jelin, kök kapatmadaki etkinliği araştırılmıştır. Çalışmaya miller sınıf I dişeti çekilmesi olan 7 'si erkek 3 ' ü kadın, toplam 10 hasta (en az 20 bölge) dahil edilmıiştir. Test grubuna KKF yöntemi + hiyalüronan jel (gengigel %0.2 hiyaluronan gel Ricerfarma pharmaceuticals, Milan, Italy) uygulanmış, kontrol grubuna ise sadece KKF yapılmıştır. Çalışmada çekilme derinliği (RD), sondalamada derinlik (SD) ve klinik ataşman seviyesi (KAS) parametreleri değerlendirilmiştir. Test bölgelerinde, flep sütüre edilmeden önce hiyalüronan jel (% 0.2 gengigel) steril bir alet kullanarak kök yüzeyine uygulanmıştır. Kontrol bölgelerinde ise HA jel uygulaması yapılmadan, flep koronale çekilerek sütüre edilmiştir. Test ve kontrol bölgeleri ameliyat sonrası 1, 3, 6, 12 ve 24. haftalarda değerlendirilmiştir. Başlangıçta test bölgelerinin ortalama cep derinliği (CD) 1.8 ± 0.42 mm, kontrol bölgelerinde ise 2.0 ± 0.47 mm ölçülmüştür. 24 haftanın sonunda ortalama cep derinliği test bölgelerinde 1.7 mm ± 0.82, kontrol bölgelerinde ise 2.0 mm ± 0.81 bulunmuştur. Kontrol ve test grupları karşılaştırıldığında İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p = 0.917) . Yöntem farklılığı olması yanısıra bizim çalışmamızda da test ve kontrol bölgelerinin tedavi başlangıcı, Faz I tedavi sonrası (14.gün) ve gingivektomi / gingivoplasti sonrası (21.gün) cep derinliği indeksleri sırasıyla (p=0,724), (p=0,840) ve (p=0,138) olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Pilloni ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada [165], HA' in klinik periodontal parametreler, GI (Gingival İndeks), PI (Plak İndeksi), SK (Sondalamada Kanama İndeksi), CD (Cep Derinliği) ve KAS (Klinik Ataşman Seviyesi) üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya kronik periodontitisli 19 erişkin hasta dahil edilmiş, test ve konrol bölgeleri aynı hasta ağzında seçilmiş, test bölgelerine faz I periodontal tedavilere ilaveten cep içlerine yumuşak diş fırçası yardımıyla HA jel uygulanırken, kontrol

bölgelerine rutin tedaviler dışında herhangi bir uygulama yapılmamıştır. Tedavi sonrası 7. gün, 14. gün ve 21. günlerde kontroller yapılmıştır. Sonuç olarak test alanlarındaki BOP ve GI değerlerinde sırasıyla % 92.7 ve % 96.5 lik azalmalar tespit edilmiş, kontrol bölgelerinde ise bu azalmalar sırarsıyla % 75.8 ve % 79.0 olarak görülerek istatistiksel fark tespit edilmiştir. Çalışmamızda, GI ve SK'da yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda hem test hem de kontrol bölgelerinde her üç ölçümün de (başlangıç, faz I tedavi sonrası (14.gün), gingivektomi/ gingivoplasti sonrası (21.gün) birbirinden anlamlı derecede farka sahip olduğu görüldü ($p<0,001$). Bununla birlikte gingivektomi/ gingivoplasti sonrası 21. gün GI ve SK ölçümleri yönünden test ve kontrol bölgeleri arasında test grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0,001$).

Yıldırım ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada [163], test grubundaki hastalarda ağrı ve yanma hissinde 3. ve 7. günlerde ve tam epitelizasyonda ise 14. günde kontrol grubuna göre pozitif yönde anlamlı fark tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Test grubunda tüm iyileşme kriterleriyle birlikte tam epitelizasyon 21. günde gerçekleşirken, kontrol grubunda 42. günde görülmüştür. Benzer şekilde çalışmamızda da test ve kontrol bölgelerinin gingivektomi/ gingivoplasti den hemen sonra ve 3. gün sonrası VAS ölçümünde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu, P değerleri sırasıyla ($p=0,039$)ve ($p=0,011$). Bununla birlikte çalışmamızda bu çalışma sonuçlarıyla uyumlu olarak gingivektomi/gingivoplasti sonrası 10., 14. ve 21. günlerde yara alanlarının kapanması yönünden test ve kontrol bölgelerinde test bölgeleri lehine istatistiksel fark görülmüştür ($p=0.011$, $p=0.010$, $p=0.048$).

Polepalle ve arkadaşlarının yaptıkları bir diğer çalışmada da[166], generalize kronik periodontitisli hastalarda, kök düzeltmesine ilaveten hiyalüronan jelin iyileşme üzerine etkisi klinik ve mikrobiyolojik olarak araştırılmıştır. Bu çalışmaya kronik periodontitisi olan 18 hasta (11 erkek ve 7 kadın) alınmış ve toplam 72 diş çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya ≥5mm cep derinliklerine sahip bireyler dahil edilmiş ve periodontal plak örnekleri steril kağıtlar kullanılarak toplanmıştır. Test ve konrol bölgeleri aynı hasta ağzında seçilmiş, test bölgelerine rutin tedavilere ilaveten, başlangıç tedavi sonrası ve 1. haftada, 0.2 ml % 0.8 hiyaluronan jel uygulanmış, kontrol bölgelerine rutin tedaviler dışında bir uygulama yapılmamıştır. Klinik periodontal parametreler; PI , SK, CD ve KAS, başlangıçta, 1., 4., ve 12. haftalarda değerlendirilmiştir. Sonuç olarak 12. haftada test bölgelerinde SK ve PI parametrelerinde kontrol bölgeleri ile kıyaslandığında istatistiksel

olarak anlamlı bir azalma olduğu bildirilmiştir (p <0.001). 12.haftadaki CD ve KAS ölçümlerinde, test bölgelerinde kontrol bölgeleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu bildirilmiştir (P < 0.001). Çalışmamızda ise test ve kontrol bölgelerinin tedavi başlangıcı, Faz I tedavi sonrası (14.gün) ve gingivektomi/gingivoplasti sonrası (21.gün) CD ölçümleri arasında her iki grup arasında test bölgeleri lehine fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Eick ve arkadaşlarının yaptıkları bir diğer çalışmada da[167], hyaluronan içeren jel'in kök yüzeyi düzeltilmesi sonrası erken yara iyileşmesi üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bu randomize klinik çalışmaya, kronik periodontitisli 17 hasta test ve 17 hasta kontrol grubu olarak toplam 34 hasta dahil edilmiştir. Her iki grupta tüm ağız kök yüzeyi düzeltilmesi yapıldıktan sonra test grubuna iki farklı molekül ağırlıklı HA uygulanmıştır. %0.8 HA (1,800kDa) tedaviden hemen sonra hekim tarafından enjektör yardımıyla cep içine uygulanmış, %0.2 HA (1,000kDa) 2 hafta boyunca günde 2 kere hastalar tarafından evde gingival marjin bölgesine uygulanmıştır. Kontrol grubuna kök yüzey düzeltilmesi dışında hiç bir tedavi uygulanmamıştır. CD ve KAS indeksleri başlangıçta, 3. ve 6. ayda kaydedilmiş ve mikrobiyolojik ve biyokimyasal analiz için subgingival plak ve sulkus sıvısı örnekleri alınmıştır. Her iki grupta da, CD ve KAS anlamlı derecede azalmıştır (P <0.001).Sonuç olarak 5 mm'den derin ceplerin sayısının azaltılması test grubunda 3.ay (p = 0.014 ve 0.021) ve 6.ay sonrası (p = 0.046 ve 0.045) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Çalışmamızda' da tedavi başlangıcı, Faz I tedavi sonrası (14.gün) ve gingivektomi/gingivoplasti sonrası (21.gün) CD ölçümlerinin test bölgelerinde daha düşük olduğu saptanmasına rağmen kontrollerle test bölgeleri arasında istetistiksel fark bulunamadı.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, topikal olarak uygulanan HA in ağız içi mukozal dokularda sekonder iyileşme sürecindeki etkileri klinik olarak değerlendirildi.

Tüm ağız plak indeksi, gingival indeks, cep derinliği ve sondlamada kanama indeksleri yönünden tedavi başlangıcı, faz I tedavi sonrası 14.gün ve gingivektomi/gingivoplasti sonrası 21.gün ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0,001$).

Test ve kontrol bölgelerinin tedavi başlangıcı, Faz I tedavi sonrası (14.gün) ve gingivektomi/gingivoplasti sonrası (21.gün) plak indeksi ve cep derinliği ölçümleri her iki grup arasında birbirleri ile kıyasladındığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bununla birlikte yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda her üç ölçümünde birbirinden anlamlı derecede farka sahip olduğu görüldü ($p<0,001$).

Test ve kontrol bölgelerinin tedavi başlangıcı ve Faz I tedavi sonrası (14.gün) gingival indeksi ve sondalamada kanama indeksi ölçümlerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Bununla birlikte gingivektomi/ gingivoplasti sonrası (21.gün) test ve kontrol bölgelerinde gingival indeks ölçümleri yönünden her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p=0,001$).

Ayrıca yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda her üç ölçümün de birbirinden anlamlı derecede farka sahip olduğu görüldü ($p<0,001$).

Test ve kontrol bölgelerinin gingivektomi/ gingivoplasti den hemen sonra, gingivektomi/gingivoplasti sonrası 3. gün ve gingivektomi/ gingivoplasti sonrası 7. gün alan ölçümlerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi fakat gingivektomi sonrası 10., 14. ve 21. günlerde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü. ($p=0,011$), ($p=0,010$), ($p=0,048$).

Tüm bireylerin Test ve kontrol bölgelerinin VAS ölçümleri farklı zaman periodunda ölçüldü ve test ve kontrol bölgelerinin gingivektomi/gingivoplasti den hemen sonra ve 3.gün de her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,039$), ($p=0,011$).

Test ve kontrol bölgelerinin gingivektomi /gingivoplasti sonrası 7. ün ve 10.gün VAS ölçümü yönünden her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,155), (p=0,554).

Gingivektomi /gingivoplasti sonrası 14. gün ve 21. günlerde test ve kontrol bölgelerinde ağrı bulgusu tespit edilmedi.

- İlerde yapılacak çalışmalarda;
- Hayvan modellerinde histolojik incelemede, inflamasyon skorları, kolajen lifler ve epitelizasyon oluşumu değerlendirilebilir.
- Mikrobiyolojik parametrelerdeki değişiklerle yara iyileşme hızı arasındaki ilişki değerlendirilebilir.
- Post-operatif değerlendirmelere daha uzun süre devam edilerek HA in uzun dönemdeki etkileri görülebilir.

KAYNAKLAR

1. Patel,P.V., Kumar, V., Kumar,S., Vidya, G.D., and Patel, A.(2001). Therapeutic effect of topical ozonated oil on the epithelial healing of palatal wound sites: a planimetrical and cytological study. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry,* 2(4): 248-258.

2. Li, J., Chen, J. and Kirsner, R. (2007). Pathophysiology of acute wound healing. *Clinics in Dermatology*, 25(1): 9-18.

3. Glat PM, Longaker MT. Wound Healing. In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHW, (eds.) (1997). *Grabb and Smith's Plastic Surgery.* 5th ed. (p.3-12). Philadelphia: Lippincott-Raven;

4. Kozlovsky,A., Artzi, Z., Hirshberg,A., Israeli-Tobias, C., and Reich, L.(2007). Effect of local antimicrobial agents on excisional palatal wound healing: a clinical and histomorphometric study in rats. *Journal of Clinical Periodontology*, 34(2):164-171.

5. Nooh, N., and Graves, D,T. (2003). Healing is delayed in oral compared to dermal excisional wounds. *Journal of Clinical Periodontology,* 74(2): 242-246.

6. Patel, P.V., Kumar, V.,Kumar,S., Vidya, G.D., and Patel, A., Holmes, J.C., and Kumar, V. (2012). Cytological assessment of healing palatal donor site wound and grafted gingival wounds after application of ozonated oil: an eighteen-month randomaized controlled clinical trial. *Acta Cytological*, 56(3): 277-284.

7. Thomas, G.W.,Rael, L.T., Bar-Or, R., Shimonkevitz, R., Mains, C.W.,Slone, D.S.,Craun, M.L., and Bar-Or, D.(2009). Mechanisms of delayed wound healing by commonly used antiseptics. *The Journal of Trauma* 66(1): 82-90

8. Hassan, K. A., Deogratius, O., Nyafuono, J. F., Francis, O. and Engeu, O. P. (2011). Wound healing potential of the ethanolic extracts of Bidens pilosa and Ocimum suave. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(2): 132-136.

9. Nayak, B. S., Sandiford, S. and Maxwell, A. (2009). Evaluation of the wound-healing activity of ethanolic extract of Morinda citrifolia L. leaf. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 6(3): 351-356.

10. Turgut, M., Tutkun, F., Celebi, N., Muglali, M., Haznedaroglu, İ.C. and Goker, H. (2011). Topical Ankaferd Bloodstopper in the Management of Critical Bleedings due to Hemorrhagic Diathesis. *Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi* 21, 160-5.

11. Winning, T. A., Townsend, G. C. (2000). Oral mucosal embryology and histology. *Clinics in Dermatology*, 18(5): 499-511.

12. Voigt, J., Driver, V.R. (2012). Hyaluronic acid derivatives and their healing effect on burns, epithelial surgical wounds, and chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society and the European Tissue Repair Society,* 20(3): 317-331.

13. Jentsch, H., Pomowski, R., Kundt, G. and Göcke, R. (2003). Treatment of gingivitis with hyaluronan. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(2): 159-164.

14. Sasaki, T., Watanabe, C. (1995). Stimulation of osteoinduction in bone wound healing by high-molecular hyaluronic acid. *Bone*, 16(1): 9-15.

15. Enoch, S., Leaper, D.J. (2008). Basic science of wound healing. *Surgery,* 26(2): 31-37.

16. Bao, P., Kodra, A., Tomic-Canic, M., Golinko, M.S., Ehrlich, H.P., and Brem, H. (2009). The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *The Journal of Surgical Research,*153(2): 347-358.

17. Squier, C. A. (1991). The permeability of oral mucosa. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 2(1): 13-32.

18. Bartold, P., Walsh, L. J. and Narayanan, A. S. (2000). Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontology 2000*, 24(1): 28-55.

19. Orban, B.J. (1980).*Orban's histology and embrylogy.* London: The C. V Mosby Company.

20. Junqueira LC, Carneiro J. (2006). *Temel Histoloji.* In: Aytekin Y, Solakoğlu S, editors. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 69-70.

21. Fiorellini, J.P.,Kim,David.M., and Uzel, N.G.(2012). Anatomy of The Periodontium. In Newman,M.G., Takei, H., Klokkevold, P.R., Carranza, F.A., *Carranza's Clinical Periodontology,* (11 th edition), Philadelphia: W.B. Saunders Company, 12-27.

22. Itoiz, M.E., Carranza, F.A. (2002). The Gingiva. In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA, editors. Carranza's Clinical Periodontology.(9th ed.). Philadelphia: W. B. Saunders Company, 16-35.

23. Lindhe J, Karring T, Araitjo M. (2003). Anatomy of the Periodontium. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP, editors. Clinical Periodontology and Implant Dentistry. (4th ed.). Blackwell Publishing Company, 6-8.

24. Welle, M. (1997). Development, significance, and heterogeneity of mast cells with particular regard to the mast cell-specific proteases chymase and tryptase. *Journal of Leukocyte Biology*, 61(3): 233-245.

25. Fiorellini, J.P., Kim, David. M., and Uzel, N.G. (2012). Anatomy of The Periodontium. In Newman, M.G., Takei, H., Klokkevold, P.R., Carranza, F.A., Carranza's Clinical Periodontology, 11 th edition, Philadelphia: W. B. Saunders Company, 12-22.

26. Wolf; Hassell Klaus, H. (2007). Rateitschak; Color Atlas of Dental Medicine: Periodontology Edith M. Rateitschak.

27. Velnar, T., Bailey, T. and Smrkolj, V. (2009). The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *Journal of International Medical Research*, *37*(5): 1528-1542.

28. Irvin, T.T. (1985). Wound healing. *Archieves of Emergency Medicine*, 2, 3-10.

29. Yussof, S. J. M., Omar, E., Pai, D. R. and Sood, S. (2012). Cellular events and biomarkers of wound healing. *Indian Journal of Plastic Surgery*, 45(2): 220.

30. Hantash, B. M., Zhao, L., Knowles, J. A. and Lorenz, H. P. (2007). Adult and fetal wound healing. *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library*, (13): 51-61.

31. MacKay, D. J., Miller, A. L. (2003). Nutritional support for wound healing. *Alternative Medicine Review*, 8(4): 359-378.

32. Witte, M. B., Barbul, A. (2002). Role of nitric oxide in wound repair. *The American Journal of Surgery*, 183(4): 406-412.

33. Barrientos, S., Stojadinovic, O., Golinko, M. S., Brem, H. and Tomic-Canic, M. (2008). Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, *16*(5): 585-601.

34. Clark, R. A. (1993). Basics of cutaneous wound repair. *The Journal of Dermatologic Surgery and Oncology*, 19(8): 693-706.

35. Eming, S. A., Krieg, T. and Davidson, J. M. (2007). Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*, 127(3): 514-525.

36. Peacock, E.E. (1984). *Wound Repair.* 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company.

37. Wahl, L.M., Wahl, S.M .(1992). Inflammation. In: Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ, editors. *Wound Healing: Biochemical & Clinical Aspects*.1st ed. Philadelphia: WB Saunders Co; p.40-62.

38. Karasu, A., Bakır, B. (2008). Yara ve yara iyileşmesi. *Veteriner Cerrahi Dergisi,* (14): 36-43.

39. Shetty, V., Bertolami, C.N. (2004). Wound healing. In: Miloro M, Ghali GE, Larsen PE, Waite PD, editors. *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery.*2nd ed. London: BC Decker Inc; 3-15.

40. Lorenz, H.P., Longaker, M.T. (2006). Wound Healing: Repair Biology and Wound and Scar Treatment. In: Mathes SJ, editors. *Mathes Plastic Surgery*.2nd ed. (p.209-234). Philadelphia: Saunders Elsevier.

41. Karukonda, S. R., Flynn, T. C., Boh, E. E., McBurney, E. I., Russo, G. G., & Millikan, L. E. (2000). The effects of drugs on wound healing: part 1.*International Journal of dermatology*, 39(4): 250-257.

42. Barrientos, S., Stojadinovic, O., Golinko, M. S., Brem, H. and Tomic-Canic, M. (2008). Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 16(5): 585-601.

43. Glat, P.M., Longaker, M.T. (1997). Wound Healing (5th ed). In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHW, editors. Grabb and Smith's Plastic Surgery(p.3-12). Philadelphia: Lippincott-Raven;

44. Kumar, V, Cotran, R, Robbins, S. (2000).*Temel Patoloji.* Çevikbaş, U. (çev). (6. Baskı). İstanbul: Nobel.

45. Velnar, T., Bailey, T. and Smrkolj, V. (2009). The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *Journal of International Medical Research*, 37(5): 1528-1542.

46. Brancato, S. K., Albina, J. E. (2011). Wound macrophages as key regulators of repair: origin, phenotype, and function. *The American journal of pathology*,178(1): 19-25.

47. Kondo, T., Ishida, Y. (2010). Molecular pathology of wound healing. *Forensic science international*, 203(1): 93-98.

48. Glat, P.M., Longaker, M.T. (1997). Wound Healing. 5th ed. In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHW, editors. *Grabb and Smith's Plastic Surgery.* (p.3-12). Philadelphia: Lippincott-Raven.

49. Beurden, H.V. (2005).*Characterization of fibroblast phenotypes in intra-oral wound healing. department of orthodontics and oral biology.* The Netherlands: Radboud University Nijmegen Medical Centre.

50. Erdem, F., Gündoğdu, M. (2005). Anjiojenesis ve anti-anjiojenik tedavi. *AÜTD*, 37(1): 1-6.

51. Li, J., Zhang, Y. P. and Kirsner, R. S. (2003). Angiogenesis in wound repair: angiogenic growth factors and the extracellular matrix. *Microscopy Research and Technique*, 60(1): 107-114.

52. Buduneli, N. (2001). Dişetinin ekstraselüler matriksi. *Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi,* 22: 1-12.

53. Bayındır, Y. (2007). Yara Bakımı: Yaraya Genel Yaklaşım. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi,* 11, 13-18.

54. Haekkınen, L., Uıtto, V. J. and Larjava, H. (2000). Cell biology of gingival wound healing. *Periodontology 2000*, 24(1): 127-152.

55. Grinnell, F. (1994). Mini-Review on the Cellular Mechanisms of Disease Fibroblasts, Myofibroblasts, and Wound Contraction, *Journal Cell Biol,* 124: 401-404.

56. Nauta, A., Gurtner, G. C. and Longaker, M. T. (2011). Wound healing and regenerative strategies. *Oral Diseases*, 17(6): 541-549.

57. Powell, D. W., Mifflin, R. C., Valentich, J. D., Crowe, S. E., Saada, J. I. and West, A. B. (1999). Myofibroblasts. I. Paracrine cells important in health and disease. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 277(1): C1-C19.

58. Gabbiani, G. (2003). The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases. *The Journal of Pathology*, 200(4): 500-503.

59. Hunt, T. K., Hopf, H. and Hussain, Z. (2000). Physiology of wound healing. *Advances in Skin & Wound Care*, 13: 6.

60. Monaco, J.L., Lawrence, W.T. (2003). Acute wound healing. *Clin Plastic Surgery* 30: 1-12.

61. Schultz, G. S., Mast, B. A. (1999). Molecular analysis of the environments of healing and chronic wounds: cytokines, proteases and growth factors. *Primary Intention*, 7: 7-15.

62. Bishop, A. (2008). Role of oxygen in wound healing. *Journal of Wound Care*,17(9).

63. Rodriguez, P. G., Felix, F. N., Woodley, D. T., & Shim, E. K. (2008). The role of oxygen in wound healing: a review of the literature. *Dermatologic Surgery*, 34(9): 1159-1169.

64. Canda, M.Ş, Canda, T. (1982). *Temel Patoloji*. Bornova: Ege Üniversitesi Basımevi.

65. Karukonda, S.R., Flynn, T.C., Boh, E.E., McBurney, E.I., Russo, G.G., and Millikan, L.E. (2000). The effects of drugs on wound healing: part I. *International Journal of Dermatology,* 39(4): 250-257.

66. Şenol M. (1995). Yara İyileşmesi. *Turkish Journal of Medical Sciences,* 5: 49-53.

67. Deodhar, A. K., Rana, R. E. (1997). Surgical physiology of wound healing: a review. *Journal of Postgraduate Medicine*, 43(2): 52.

68. Ozbek, N., Guneren, E., Yildiz, L., Meydan, D., Cakir, S. and Coskun, M. (2005). The effect of pre-operative conventional and hyperfractionated radiotherapy schedules on wound healing and tensile strength in rats: an experimental study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 34(2): 185-192.

69. Tahsinoğlu, M., Çöloğlu, A.S. and Erseven, G. (1984).*Genel Patoloji.* İstanbul: İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Yayınları.

70. Stahl, S. S. (1961). Healing gingival injury in normal and systemically stressed young adult male rats. *Journal of Periodontology*, *32*(1): 63-73.

71. Gosain, A., DiPietro, L. A. (2004). Aging and wound healing. *World journal of surgery*, *28*(3): 321-326.

72. Hugoson, A. (1970). Gingival inflammation and female sex hormones. *Journal of Periodontal Research*, 5(5): 6-18.

73. Gilliver, S.C., Ashworth, J.J. and Ashcoft, G.S. (2007). The hormonal regulation of cutaneous wound healing. *Clinics in Dermatology,* 25(1): 56-62.

74. Guo, S., DiPietro, L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of Dental Research*, 89(3): 219-229.

75. Thompson, C., Fuhrman, M. P. (2005). Nutrients and wound healing: still searching for the magic bullet. *Nutrition in Clinical Practice*, 20(3): 331-347.

76. Stechmiller, J. K. (2010). Understanding the role of nutrition and wound healing.*Nutrition in Clinical Practice*, 25(1): 61-68.

77. Lansdown, A. B., Mirastschijski, U., Stubbs, N., Scanlon, E. and Ågren, M. S. (2007). Zinc in wound healing: theoretical, experimental, and clinical aspects.*Wound Repair and Regeneration*, 15(1): 2-16.

78. Langemo, D., Anderson, J., Hanson, D., Hunter, S., Thompson, P. and Posthauer, M. E. (2006). Nutritional considerations in wound care. *Advances in Skin & Wound care*, 19(6): 297-303.

79. Campos, A. C., Groth, A. K. and Branco, A. B. (2008). Assessment and nutritional aspects of wound healing. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, *11*(3), 281-288.

80. Kim, J. E., Shklar, G. (1983). The effect of vitamin E on the healing of gingival wounds in rats. *Journal of periodontology*, *54*(5), 305-308.

81. Sharp, A., Clark, J. (2011). Diabetes and its effects on wound healing. *Nursing Standard*, 25(45), 41-47.

82. Werner, S., Grose, R. (2003). Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiological Reviews*, 83(3): 835-870.

83. Hata, Y., Kawanabe, H., Hisanaga, Y., Taniguchi, K. and Ishikawa, H. (2008). Effects of basic fibroblast growth factor administration on vascular changes in wound healing of rat palates. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 45(1): 63-72.

84. Kanda, T., Funato, N., Baba, Y. and Kuroda, T. (2003). Evidence for fibroblast growth factor receptors in myofibroblasts during palatal mucoperiosteal repair. *Archives of Oral Biology*, 48(3): 213-221.

85. Okada-Ban, M., Thiery, J. P. and Jouanneau, J. (2000). Fibroblast growth factor-2. *The İnternational Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 32(3): 263-267.

86. Rifkin, D. B., Moscatelli, D. (1989). Recent developments in the cell biology of basic fibroblast growth factor. *The Journal of Cell Biology*, 109(1): 1-6.

87. Nugent, M. A., Iozzo, R. V. (2000). Fibroblast growth factor-2. *The İnternational Journal of Biochemistry & Cell Biology*, *32*(2): 115-120.

88. Choi, W., Kawanabe, H., Sawa, Y., Taniguchi, K. and Ishikawa, H. (2008). Effects of bFGF on suppression of collagen type I accumulation and scar tissue formation during wound healing after mucoperiosteal denudation of rat palate. *Acta Odontologica Scandinavica*, 66(1): 31-37.

89. Ayvazyan, A., Morimoto, N., Kanda, N., Takemoto, S., Kawai, K., Sakamoto, Y. and Suzuki, S. (2011). Collagen-gelatin scaffold impregnated with bFGF accelerates palatal wound healing of palatal mucosa in dogs. *Journal of Surgical Research*, 171(2): e247-e257.

90. Jansen, R. G., Van Kuppevelt, T. H., Daamen, W. F., Kuijpers-Jagtman, A. M. and Von den Hoff, J. W. (2009). FGF-2-loaded collagen scaffolds attract cells and blood vessels in rat oral mucosa. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, *38*(8): 630-638.

91. Oda, Y., Kagami, H. and Ueda, M. (2004). Accelerating effects of basic fibroblast growth factor on wound healing of rat palatal mucosa. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 62(1): 73-80.

92. Yao, C., Yao, P., Wu, H. and Zha, Z. (2006). Acceleration of wound healing in traumatic ulcers by absorbable collagen sponge containing recombinant basic fibroblast growth factor. *Biomedical Materials*, 1(1): 33.

93. Ferrara, N. (2004). Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocrine Reviews*, 25(4): 581-611.

94. Ferrara, N., Gerber, H. P. and LeCouter, J. (2003). The biology of VEGF and its receptors. *Nature Medicine*, 9(6): 669-676.

95. Gyurkovics, M., Lohinai, Z., Gyorfi, A., Iványi, I., Süveges, I., Kónya, M. and Rosivall, L. (2009). Venodilatory effect of vascular endothelial growth factor on rat gingiva. *Journal of Periodontology*, 80(9), 1518-1523.

96. Bao, P., Kodra, A., Tomic-Canic, M., Golinko, M. S., Ehrlich, H. P. and Brem, H. (2009). The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *Journal of Surgical Research*, 153(2), 347-358.

97. Olsson, A. K., Dimberg, A., Kreuger, J. and Claesson-Welsh, L. (2006). VEGF receptor signalling? In control of vascular function. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 7(5), 359-371.

98. Breen, E. C. (2007). VEGF in biological control. *Journal of Cellular Biochemistry*, 102(6), 1358-1367.

99. Neufeld, G., Cohen, T., Gengrinovitch, S. and Poltorak, Z. (1999). Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *The FASEB Journal*, 13(1), 9-22.

100. Ferrara, N. (2001). Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 280(6), C1358-C1366.

101. Yan, X., Chen, B., Lin, Y., Li, Y., Xiao, Z., Hou, X. and Dai, J. (2010). Acceleration of diabetic wound healing by collagen-binding vascular endothelial growth factor in diabetic rat model. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 90(1), 66-72.

102. Nissen, N. N., Polverini, P., Koch, A. E., Volin, M. V., Gamelli, R. L. and DiPietro, L. A. (1998). Vascular endothelial growth factor mediates angiogenic activity during the proliferative phase of wound healing. *The American Journal of pathology*, *152*(6), 1445.

103. Loyd, C. M., Diaconu, D., Fu, W., Adams, G. N., Brandt, E., Knutsen, D. A. AND Ward, N. L. (2012). Transgenic overexpression of keratinocyte-specific VEGF and Ang1 in combination promotes wound healing under nondiabetic but not diabetic conditions. *Int J Clin Exp Pathol*, *5*(1), 1-11.

104. Mould, A. W., Greco, S. A., Cahill, M. M., Tonks, I. D., Bellomo, D., Patterson, C., and Kay, G. F. (2005). Transgenic overexpression of vascular endothelial growth factor-B isoforms by endothelial cells potentiates postnatal vessel growth in vivo and in vitro. *Circulation Research*, 97(6), e60-e70.

105. Ribatti D. The crucial role of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in angiogenesis: a historical review. Br J Haematol 2005; 128:303-9.

106. Arslan, M.K. (2003).*Yara iyileşmesi ve iyileşmeyi engelleyen faktörler. Akut ve kronik yara bakımı.* 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 9-33.

107. Trackman, A., Kantarci, C. (2004). Connective tissue metabolism and gingival overgrowth. *Crit Rev Oral Biol Medicine,* 15(3):165-175.

108. Lite, T, Dimaio, DJ, Burman, L.R. (1955). Gingival patterns in mouth breathers, A clinical and histopathologic study and a method of treatment. *Oral Surg,* 8: 382-91.

109. Kinoshita, S, Wen, R. (1985). *Periodontal surgery; A Color atlas a periodontal surgery.* St louis, Tokyo: Ishiyaku Eure America, 190-221.

110. Newman MG, Takei HH, Carranza FA. Carranza's Clinical Periodontology. 10th Ed..Philadelphia : W.B. Saunders.

111. Lindhe J, Karring T, Lang NP, (eds). (2003). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 4th Ed. Munksgaard: Blackwell.

112. Ramfjord, S. P., Engler, W. O. and Hiniker, J. J. (1966). A Radioautographic Study of Healing Following Simple Gingivectomy. II The Connective Tissue.*Journal of Periodontology*, 37(3): 179-189.

113. Persson, P. A. (1959). The healing process in the marginalperiodontium after gingivectomy with special regard to the regeneration of epithelium (an experimental study of dogs). *Odontol,* 67: 593-615.

114. Watanabe Y, Suzuki S. (1963). An experimental study in capillary vascularization in the periodontal tissue following gingivectomy or flap operation. *Journal Dental research,* 42: 758.

115. Engler, W. O., Ramfjord, S. P., & Hiniker, J. J. (1966). Healing following simple gingivectomy. A tritiated thymidine radioautographic study. I. Epithelialization. *Journal of Periodontology*, 37(4): 298-308.

116. Innes, P. B. (1970). An electron microscopic study of the regeneration of gingival epithelium following gingivectomy in the dog. *Journal of periodontal research*, *5*(3): 196-204.

117. Stahl, S. S., Witkin, G. J., Cantor, M. and Brown, R. (1968). Gingival healing II. Clinical and histologic repair sequences following gingivectomy. *Journal of Periodontology*, 39(2): 109-118.

118. Takei, H.H., Azzi, R.A. (2002). Periodontal plastic and esthetic surgery (9th ed). In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA,editors.*Carranza's Clinical Periodontology.* (p.870-1). London:W.B. Saunders.

119. Chaubey, K. K., Arora, V. K., Thakur, R. and Narula, I. S. (2011). Perio-esthetic surgery: Using LPF with frenectomy for prevention of scar. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 15(3): 265.

120. Toker, H., Ozdemir, H. (2009). Gingival recession: epidemiology and risk indicators in a university dental hospital in Turkey. *International Journal of Dental Hygiene*, *7*(2): 115-120.

121. Miller Jr, P. D. (1985). The Frenectomy Combined with a Laterally Positioned Pedicle Graft: Functional and Esthetic Considerations. *Journal of Periodontology*, 56(2): 102-106.

122. Morselli, P., Vecchiet, F. and Marini, I. (1999). Frenuloplasty by means of a triangular flap. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 87(2): 142-144.

123. Wennström, J. L. (1996). Mucogingival therapy. *Annals of Periodontology*, 1(1): 671-701.

124. Lang, N. P., Löe, H. (1972). The relationship between the width of keratinized gingiva and gingival health. *Journal of Periodontology*, 43(10): 623-627.

125. Miyasato, M., Crigger, M. and Egelberg, J. (1977). Gingival condition in areas of minimal and appreciable width of keratinized gingival. *Journal of Clinical Periodontology*, *4*(3): 200-209.

126. Harris, R. J. (2001). Clinical evaluation of 3 techniques to augment keratinized tissue without root coverage. *Journal of Periodontology*, 72(7): 932-938.

127. Orsini, M., Orsini, G., Benlloch, D., Aranda, J. J., Lázaro, P. and Sanz, M. (2004). Esthetic and dimensional evaluation of free connective tissue grafts in prosthetically treated patients: a 1-year clinical study. *Journal of Periodontology*, 75(3): 470-477.

128. Pollack, R. P. (1984). Bilateral Creeping Attachment Using Free Mucosal Grafts: A Case Report with 4-Year Follow-Up. *Journal of periodontology*, 55(11): 670-672.

129. Smukler, H., Goldman, H. M. (1979). Laterally Repositioned "Stimulated" Osteoperiosteal Pedicle Grafts in the Treatment of Denuded Roots: A Preliminary Report. *Journal of Periodontology*, 50(8): 379-383.

130. Kassab, M. M., Cohen, R. E. (2002). Treatment of gingival recession. *The Journal of the American Dental Association*, 133(11): 1499-1506.

131. Fiorellini, J.P., Kim, David. M., and Uzel, N.G. (2012). periodontal plastic and Esthetic Surgery. In Newman, M.G., Takei, H., Klokkevold, P.R., Carranza, F.A., Carranza's Clinical Periodontology, 11 th edition, Philadelphia: W. B. Saunders Company, 595.

132. Dahiya, P., Kamal, R. (2013). Hyaluronic Acid: a boon in periodontal therapy.*North American Journal of Medical Sciences*, 5(5): 309-315.

133. Sutherland, I. W. (1998). Novel and established applications of microbial polysaccharides. *Trends in Biotechnology*, 16(1): 41-46.

134. Moseley, R., Waddington, R. J. and Embery, G. (2002). Hyaluronan and its potential role in periodontal healing. *Dental Update*, 29(3): 144-148.

135. Kumar, R., Srinivas, M., Pai, J., Suragimath, G., Prasad, K. and Polepalle, T. (2014). Efficacy of hyaluronic acid (hyaluronan) in root coverage procedures as an adjunct to coronally advanced flap in Millers Class I recession: A clinical study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 18(6): 746.

136. Oksala, O., Salo, T., Tammi, R., Häkkinen, L. A. R. I., Jalkanen, M., Inki, P. and Larjava, H. (1995). Expression of proteoglycans and hyaluronan during wound healing. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, *43*(2): 125-135.

137. Pogrel, M. A., Lowe, M. A. and Stern, R. (1996). Hyaluronan (hyaluronic acid) in human saliva. *Archives of Oral Biology*, 41(7): 667-671.

138. Engström PE, ShiXQ, TronjeG, LarssonA, WelanderU, FrithiofL, etal. The effect of hyaluronan on bone and soft tissue and immune response in wound healing. *JPeriodontol* 2001;72:1192-200.

139. Jentsch, H., Pomowski, R., Kundt, G. and Göcke, R. (2003). Treatment of gingivitis with hyaluronan. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(2): 159-164.

140. Waddington, R. J., Moseley, R. and Embery, G. (2000). Periodontal Disease Mechanisms: Reactive oxygen species: a potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. *Oral diseases*, 6(3): 138-151.

141. Silness, J.and H. Loe.(1964).Periodontal Disease in Pregnancy. Ii. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condtion. Acta Odontol Scand 22, 121-35.

142. Loe, H. and J. Silness.(1963). Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. Acta Odontol Scand, 21, 533-51.

143. Wewers, M. E., Lowe, N. K. (1990). A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Research in Nursing & Health*, 13(4): 227-236.

144. Myers, B.A. (2004). *Wound Management.*1st ed.New Jersey: Pearson Education Inc.

145. Cohn, I.K., Diegelmann, R.F. and Lindblad, W.J. (1992).*Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects.* (1st ed). Philadelphia: WBSaunders.

146. Kozlovsky, A., Artzi, Z., Hirshberg, A., Israeli-Tobias, C. and Reich, L. (2007). Effect of local antimicrobial agents on excisional palatal wound healing: a clinical and histomorphometric study in rats. *Journal of Clinical Periodontology*, 34(2): 164-171.

147. Hammad, H.M., Hammad, M.M., Abdelhadi, I.N., and Khalifeh, M.S. (2011). Effects of topically applied agents on intra-oral wound healing in a rat model: a clinical and histomorphometric study. *International Journal of Dental Hygiene,* 9(1): 9-16.

148. Edwards, R., Harding, K. G. (2004). Bacteria and wound healing. *Current Opinion in İnfectious Diseases*, 17(2): 91-96.

149. Bucknall, T. E. (1980). The effect of local infection upon wound healing: an experimental study. *British Journal of Surgery*, 67(12): 851-855.

150. Kilcullen, J. K., Ly, Q. P., Chang, T. H., Levenson, S. M. and Steinberg, J. J. (1998). Nonviable Staphylococcus aureus and its peptidoglycan stimulate macrophage recruitment, angiogenesis, fibroplasia, and collagen accumulation in wounded rats. *Wound Repair and Regeneration*, *6*(2): 149-156.

151. Sanz, M., Newman, M. G., Anderson, L., Matoska, W., Otomo—Corgel, J. and Saltini, C. (1989). Clinical enhancement of post-periodontal surgical therapy by a 0.12% chlorhexidine gluconate mouthrinse. *Journal of Periodontology*, 60(10): 570-576.

152. Menke, N. B., Ward, K. R., Witten, T. M., Bonchev, D. G. and Diegelmann, R. F. (2007). Impaired wound healing. *Clinics in Dermatology*, 25(1): 19-25.

153. Jones, S. G., Edwards, R. and Thomas, D. W. (2004). Inflammation and wound healing: the role of bacteria in the immuno-regulation of wound healing. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, *3*(4): 201-208.

154. Kumar, V., Abbas, A.K., and Aster, J.C. (2014). *Robbins Temel Patoloji.* (Çev Tuzlalı S, Güllüoğlu M, Çevikbaş U.). İstanbul: Nobel-Yüce. (Eserin orjinali 2013'de yayınlandı), 29-74.

155. Seymen, G. (2013). *Tıbbi bir bitki ekstresi olan ankaferd blood stopper uygulamasının sekonder yara iyileşmesi üzerine etkisinin histolojik ve biyokimyasal*

olarak değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

156. Kozlovsky, A., Artzi, Z., Hirshberg, A., Israeli-Tobias, C., and Reich, L. (2007). Effect of local antimicrobial agents on excisional palatal wound healing: a clinical and histomorphometric study in rats. *Journal of Clinical Periodontology,* 34(2): 164-171.

157. Huth, K.C., Quirling, M., Lenzke, S., Paschos, E., Kamereck, K., Brand, K., Hickel, R., and Ilie, N. (2011). Effectiveness of ozone against periodontal pathogenic microorganisms. *European Journal of Oral Sciences,*119(3): 204-210.

158. Huth, K.C., Jakob, F.M., Saugel, B., Cappello, C., Paschos, E., Hollweck, R., Hickel, R., and Brand, K. (2006). Effect of ozone on oral cells compared with established antimicrobials. *European Journal of Oral Sciences,*114(5): 435-440.

159. Pirnazar, P., Wolinsky, L., Nachnani, S., Haake, S., Pilloni, A. and Bernard, G. W. (1999). Bacteriostatic effects of hyaluronic acid. *Journal of Periodontology*,70(4): 370-374.

160. Hammad, H. M., Hammad, M. M., Abdelhadi, I. N. and Khalifeh, M. S. (2011). Effects of topically applied agents on intra-oral wound healing in a rat model: a clinical and histomorphometric study*. *International Journal of Dental Hygiene*, 9(1): 9-16.

161. Kim, H.S., Noh, S.U., Han, Y.W., Kim, K.M., Kang, H., Kim, H.O. and Park, Y.M. (2009). Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing. *Journal of Korean Medical Science,* 24(3): 368-374.

162. Eren, G., Kantarcı, A., Sculean, A. and Atilla, G. (2015). Vascularization after treatment of gingival recession defects with platelet-rich fibrin or connective tissue graft. *Clinical Oral Investigations,* 1-9.

163. Yıldırım, S., Öztürk, H., Doğan, B. and Kuru, B. (2014). *Serbest dişeti grefti verici bölge yara iyileşmesinde topikal %0.2'lik hyalüronik asit uygulamasının klinik olarak değerlendirilmesi*, Türk Periodontoloji Derneği 44. Bilimsel Kongresi. Poster. İstanbul, Türkiye.

164. Kumar, R., Srinivas, M., Pai J3, Suragimath G4, Prasad K1, Polepalle T1 Efficacy of hyaluronic acid (hyaluronan) in root coverage procedures as an adjunct to coronally advanced flap in Millers Class I recession: A clinical study. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2014 Nov-Dec;18(6):746-50. doi: 10.4103/0972-124X.147411.

165. Pilloni, A., Annibali, S., Dominici, F., Di Paolo, C., Papa, M., Cassini, M. A. and Polimeni, A. (2011). Evaluation of the efficacy of an hyaluronic acid-based biogel on periodontal clinical parameters. A randomized-controlled clinical pilot study. *Annali Di Stomatologia*, 2(3-4): 3-9.

166. Polepalle, T., Srinivas, M., Swamy, N., Aluru, S., Chakrapani, S. and Chowdary, B. A. (2015). Local delivery of hyaluronan 0.8% as an adjunct to scaling and root

planing in the treatment of chronic periodontitis: A clinical and microbiological study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 19(1): 37.

167. Eick,S., Antonio Renatus, Melanie Heinicke, Wolfgang Pfister, Stefan-Ioan Stratul and Holger Jentsch. Hyaluronic Acid as an Adjunct After Scaling and Root Planing: A Prospective Randomized Clinical Trial: *Journal of Periodontology,* July 2013, Vol. 84, No. 7, Pages 941-949

EKLER

Ek-1. Etik Kurul

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara İli Kamu Hastaneleri Birliği 2 Nolu Genel Sekreterliği
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği
Klinik Araştırma Etik Kurulu

Sayı : B.10.4.İSM.4.06.68.49/
Konu: Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Kararı

22.04.2015

KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMA ETİK KURULU

"Gingivektomi Sonrası Hiyaluronik Asit Uygulamasının Yara Yeri İyleşmesi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi"adlı Tıbbi cihaz klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe,amaç,yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığına arzına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Op.Dr. Ömer Faruk TANER
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Pınarbaşı Mahallesi Sanatoryum Cad.
Ardahan Sokak No:25 Keçiören / ANKARA
Web: www.akeah.gov.tr

Ek-2. Klinik Araştırması

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Giden Evrak Servisi
Giden Evrak No: 79348
Giden Evrak Tarihi: 23.06.2015
Güvenlik Kodu: 168911
İşlem Takip No: 1721315

Sayı : 71146310 [2015-AC-CE-63]

Konu : Tıbbi Cihaz Klinik Araştırması

Prof. Dr. Mazlum Bülent KURTİŞ
Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı 8. Cad. 84. Sok.
Emek / ANKARA

İlgi : 07.05.2015 tarihli ve bila sayılı başvurunuz. (Kurumumuz E-Takip No:1721315-1763430)

Sorumlu araştırmacısı olduğunuz aşağıdaki tabloda bilgileri verilen ilgi klinik araştırma başvuru dosyası ve belgeler; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak 06.09.2014 tarihli ve 29111 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği gereğince incelenmiş olup Uzmanlık Tezleri ve/veya Akademik Amaçlı Yapılacak Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Başvuru Formunda belirtilen merkezde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur.

Araştırmanın adı		Gingivektomi Sonrası Hiyaluronik Asit Uygulamasının Yara Yeri İyileşmesi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi
Koordinatör merkez	:	Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı
Koordinatör / Sorumlu araştırmacı	:	Prof. Dr. Mazlum Bülent KURTİŞ
Protokol tarihi / versiyon no	:	15.05.2015 V:1
Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu tarihi / versiyon no	:	15.05.2015 V:1
Olgu rapor formu tarihi / versiyon no	:	-
Araştırma broşürü tarihi / versiyon no	:	-

Bu kapsamda yukarıda ayrıntıları verilen çalışma ile ilgili olarak:

- Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,
- Araştırma ürünü ithal edilecek ise Bakanlığımıza müracaat edilmesi,
- CE işareti taşımayan klinik araştırma amaçlı cihazın araştırma haricinde kullanılmaması,
- Araştırmanın başlamaması, iptali veya sonlandırılması halinde tarafımıza bilgi verilmesi,
- Araştırmanın Helsinki Bildirgesi'nin son metni, İyi Klinik Uygulamalar İlkeleri ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,
- Araştırma [illegible] bildirilmesi,

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Doküman https://e-islemler.titck.gov.tr/eimza/eimzakontrol.aspx adresinden kontrol edilebilir.
Güvenli elektronik imzalı aslı ile aynıdır.

Sögütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 35 92 – Fax : (0 312) 218 30 59
www.titck.gov.tr

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler



Soyadı, adı : HASANZADEH, Sahar
Uyruğu : İRAN
Doğum tarihi ve yeri : 1978, TABRİZ
Medeni hali : EVLİ
Telefon : 05444837495
Faks : 0 (312) 203 42 45
e-mail : sahar_ha2006@yahoo.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi-Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı	2011-Devam etmekte
Lisans	Ege Üniversitesi-Diş Hekimliği Fakültesi	2006-2011
Lisans	Orumiye Üniversitesi Elektrik ve Telekominasyon Mühendisliği	2000-2004
Lise	Orumiye Laya Lisesi	1995-1999
İlköğretim	Azadi ilköğretim okulu	1986-1994

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2004-2005	UNHCR	Memor

Yabancı Dil

İngilizce – Farsce - Azerice

Yayınlar

1. **Hasanzadeh S.,** Bodur A, " Kindler Sendromunda Periodontal Tedavi Yaklaşımı: Bir Vaka Raporu" TPD 42. Bilimsel Kongresi Kasım 2012 Poster Sunumu

2. **Hasanzadeh S.,** Taştan Z., Kurtiş B, Maksiller Odontojenik Kistin Cerrahi Tedavi Yalaşımı: Bir Vaka Raporu,Türk Periodontoloji Derneği 43. Bilimsel Kongresi, İzmir, Türkiye

Katıldığı Kurslar / Kongreler:

1. ITI Türkiye Kongresi. (12-13 Nisan 2013/Ankara)
2. Türk Periodontoloji Derneği 42. Bilimsel kongresi ve 22. Sempozyumu (8-10 Kasım 2012)
3. Türk Periodontoloji Derneği 45. Bilimsel kongresi ve 25. Sempozyumu Kasım 2015)



GAZİ GELECEKTİR..

