

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI



POLİVİNİLPIROLİDON VE SODYUM HYALURONAT JELİN
PALATİNAL YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ: RANDOMİZE KONTROLLÜ
KLİNİK ÇALIŞMA

UZMANLIK TEZİ

TUĞBA BULUT

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Nuray ERCAN

BOLU, AĞUSTOS - 2024

KABUL VE ONAY SAYFASI

TUĞBA BULUT tarafından hazırlanan “**POLİVİNİLPIROLİDON VE SODYUM HYALURONAT JELİN PALATİNAL YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: RANDOMİZE KONTROLLÜ KLİNİK ÇALIŞMA**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Periodontoloji Anabilim Dalı’nda Uzmanlık Tezi olarak oy birliği/ oy çokluğuyla kabul edilmiştir. 19/08/2024

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Nuray ERCAN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Selim YILDIZ
Altınbaş Üniversitesi

.....

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Bilge MERACI YILDIRAN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- 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 çalışmada 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.

Teze ilişkin Turnitin adlı programında enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış, olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %30'u geçmemektedir.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2023/255 sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....

TUĞBA BULUT

ÖZET

**POLİVİNİLPIROLİDON VE SODYUM HYALURONAT JELİN
PALATİNAL YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ: RANDOMİZE KONTROLLÜ KLİNİK
ÇALIŞMA
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ
TUĞBA BULUT
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
(TEZ DANIŞMANI: DR. ÖĞR. ÜYESİ NURAY ERCAN)**

BOLU, AĞUSTOS - 2024

Bu klinik çalışmanın amacı, polivinilpirolidon sodyum hyaluronat jelin serbest diş eti grefti cerrahisi sonrası palatinal yara iyileşmesi, ağrı ve kanama üzerine etkisini değerlendirmektir.

Çalışmaya sistemik olarak sağlıklı, serbest diş eti grefti ameliyatı gerektiren 32 hasta dahil edildi. Operasyon sonrasında test grubuna klorheksidin glukonat gargaraya ek olarak polivinilpirolidon sodyum hyaluronat jel verilirken, kontrol grubuna sadece klorheksidin glukonat gargara verildi. Damaktaki ağrı, yanma ve çiğneme rahatsızlığını değerlendirmek için VAS (visual analog skala) ölçeği, yara iyileşmesini değerlendirmek için WHI (wound healing index), epitelizeasyonu değerlendirmek için H₂O₂ (hidrojen peroksit) köpürme testi kullanıldı. Postoperatif 1. günde VAS ve kanama, 3., 7. ve 14. günde VAS, WHI, H₂O₂ ve kanama, 28. günde WHI, H₂O₂ ve kanama değerleri kaydedildi.

Çalışmadan elde edilen veriler değerlendirildiğinde, 7., 14. ve 28. günlerde H₂O₂ köpürme testinde test grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıkla daha düşük değerler elde edildi ($p<0.05$). 3. günde H₂O₂ köpürme testinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). 3., 7., 14. ve 28. günlerde WHI değerleri test grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.01$). 1., 3., 7. ve 14. günlerde VAS ağrı, çiğneme ve yanma değerleri test grubunda kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p<0.01$). Postoperatif 1. günde kontrol grubunda test grubuna göre 105 kat daha fazla kanama olduğu tespit edildi ($p<0.001$). 3. ve 7. günlerde gruplar arasında kanama açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Çalışma sonucunda, serbest diş eti grefti cerrahisi sonrası palatal donör bölgede polivinilpirolidon sodyum hyaluronat jelin yara iyileşmesini hızlandırabileceği, ağrı ve kanamayı azaltabileceği görülmüştür.

ANAHTAR KELİMELER: Ağrı, Kanama, Polivinilpirolidon sodyum hyaluronat, Serbest Diş Eti Grefti, Yara iyileşmesi

ABSTRACT

**EVALUATION OF THE EFFECT OF POLYVINYLPYRROLIDONE AND
SODIUM HYALURONATE GEL ON PALATAL WOUND HEALING: A
RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIAL
SPECIALIZATION THESIS IN THE DEPARTMENT OF
PERIODONTOLOGY
TUGBA BULUT
BOLU ABANT IZZET BAYSAL UNIVERSITY FACULTY OF
DENTISTRY, DEPARTMENT OF PERIODONTOLOGY**

(SUPERVISOR: DR. ASSISTANT PROFESSOR NURAY ERCAN)

BOLU, AUGUST 2024

The aim of this clinical study was to evaluate the effect of polyvinylpyrrolidone sodium hyaluronate gel on palatal wound healing, pain, and bleeding after free gingival graft surgery.

This study included 32 systemically healthy patients who required free gingival graft surgery. After the operation, the test group received polyvinylpyrrolidone sodium hyaluronate gel in addition to chlorhexidine gluconate mouthwash, whereas the control group received only chlorhexidine gluconate mouthwash. VAS scale was used to evaluate palatal pain, burning, and chewing discomfort, WHI was used to evaluate wound healing, and H₂O₂ foaming test was used to evaluate epithelialization. VAS and bleeding values were recorded on postoperative day 1; VAS, WHI, H₂O₂, and bleeding values on postoperative days 3, 7, and 14; and WHI, H₂O₂, and bleeding values on postoperative day 28.

When the data obtained from the study were evaluated, statistically significantly lower values were obtained in the test group compared to the control group in the H₂O₂ foaming test on the 7th, 14th and 28th days ($p<0.05$). On day 3, no statistically significant difference was observed between the groups in the H₂O₂ foaming test ($p>0.05$). On days 3, 7, 14, and 28, WHI values were significantly higher in the test group ($p<0.01$). On days 1, 3, 7, and 14, VAS pain, chewing, and burning values were significantly lower in the test group than in the control group ($p<0.01$). On postoperative day 1, 105 times more bleeding was detected in the control group than in the test group ($p<0.001$). On days 3 and 7, there was no statistically significant difference between the groups in terms of bleeding ($p>0.05$).

The results of this study showed that polyvinylpyrrolidone sodium hyaluronate gel accelerated wound healing and reduced pain and bleeding in the palatal donor area after free gingival graft surgery.

KEYWORDS: Bleeding, Free gingival graft, Pain, Polyvinylpyrrolidone sodium hyaluronate, Wound healing

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
ETİK BEYAN.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO LİSTESİ	1
FOTOĞRAF LİSTESİ	2
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	3
TEŞEKKÜR	5
1. GİRİŞ.....	6
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1 Diş Eti Anatomisi	8
2.1.1 Serbest Marjinal Diş Eti	8
2.1.2 İnterdental Diş Eti.....	8
2.1.3 Yapışık Diş Eti	8
2.2 Diş Eti Mikroskopisi.....	9
2.2.1 Diş Eti Epiteli	9
2.2.2 Diş Eti Bağ Dokusu	12
2.2.3 Palatal Mukozanın Yapısı.....	13
2.3 Keratinize Diş Eti	15
2.3.1 Yetersiz Yapışık Diş Eti	15
2.3.2 Yapışık Diş Eti Arttırma Teknikleri	17
2.4 Serbest Diş Eti Grefti (SDG)	18
2.4.1 SDG Cerrahisinin Aşamaları	19
2.4.2 SDG Cerrahisi Sonrası Yara İyileşmesi	23
2.5 Yara İyileşmesi	25
2.5.1 Sekonder Yara İyileşmesi.....	27
2.5.2 Hemostaz	28
2.5.3 İnflamasyon	31
2.5.4 Proliferasyon.....	32
2.5.5 Matürasyon	33
2.5.6 Ağız Boşluğunda Kötü Yara İyileşmesinin Nedenleri	34
2.5.7 Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	35
2.6 SDG Cerrahisinde Yaşanan Komplikasyonlar	40
2.6.1 Ağrı.....	40
2.6.2 Kanama	41

2.6.3 Enfeksiyon	42
2.6.4 Duyusal İşlev Bozukluğu	42
2.7 SDG Ameliyatı Sonrası Bakım.....	43
2.7.1 Damak Yara İyileşmesinde Kullanılan Biyolojik Ajanlar.....	43
2.7.2 Hyaluronik Asit (HA).....	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM	47
3.1 Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	47
3.2 Hastaların Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	48
3.3 Cerrahi Yöntem ve Uygulama	48
3.3.1 Alıcı Yatağın Hazırlanması	48
3.3.2 Serbest Diş Eti Greftinin Elde Edilmesi	49
3.3.3 Greftin Alıcı Bölgeye Yerleştirilmesi	51
3.4 Operasyon Sonrası Bakım	51
3.5 Klinik Takipler ve Verilerin Elde Edilmesi.....	53
3.5.1 Postoperatif Kanama Verilerinin Elde Edilmesi	54
3.5.2 Ağrı Verilerinin Visual Analog Skala (VAS) ile Elde Edilmesi	54
3.5.3 Yara İyileşmesi Verilerinin Wound Healing Index (WHI) ile Elde Edilmesi	55
3.5.4 Yara Epitelizasyonu ile İlgili Verilerin Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂) Testi ile Elde Edilmesi.....	57
3.6 İstatistiksel Analiz	58
4. BULGULAR	59
4.1 Sosyodemografik Verilerin Değerlendirilmesi.....	59
4.2 Yara Epitelizasyonunun Değerlendirilmesi.....	60
4.3 Yara İyileşmesinin Değerlendirilmesi	63
4.4 Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi.....	66
4.4.1 VAS Ağrı.....	66
4.4.2 VAS Çiğneme.....	68
4.4.3 VAS Yanma.....	71
4.5 Postoperatif Kanamanın Değerlendirilmesi.....	73
5. TARTIŞMA	75
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	87
7. KAYNAKLAR.....	89
8. EKLER.....	104

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Diş Eti Epitelinin Bölümleri (28)	10
Şekil 2.2. Palatal Mukozanın Histolojik Yapısı (7)	14
Şekil 2.3. Sağlıklı bir periodonsiyumda palatinal greft için güvenlik bölgesi (7)21	
Şekil 2.4. Büyük palatin arterin dallanma paternleri (115).....	22
Şekil 2.5. Yara İyileşmesinin Fazları (145)	28
Şekil 2.6. Pıhtılaşma Kaskadı (194).....	31
Şekil 2.7. Polivinilpirolidon sodyum hyaluronatın jelin etki mekanizması (295)46	
Şekil 3.1 Çalışma İş Akışı Şeması	54
Şekil 3.2. VAS Ölçeği.....	55
Şekil 4.1. Gruplardaki yaş dağılımı	59
Şekil 4.2. Gruplardaki cinsiyet dağılımı	60
Şekil 4.3. Çalışma grupları ve zamana göre H ₂ O ₂ testi ölçümlerinin dağılımına ait kutu grafiği	62
Şekil 4.4. Çalışma grupları ve zamana göre H ₂ O ₂ testi ölçümlerinin dağılımına ait çizgi grafiği	62
Şekil 4.5. Çalışma grupları ve zamana göre WHI değerlerinin dağılımına ait kutu grafiği	65
Şekil 4.6. Çalışma grupları ve zamana göre WHI değerlerinin dağılımına ait çizgi grafiği	65
Şekil 4.7. Çalışma grupları ve zamana göre VAS Ağrı skorlarının dağılımına ait kutu grafiği	67
Şekil 4.8. Çalışma grupları ve zamana göre VAS Ağrı skorlarının dağılımına ait çizgi grafiği	68
Şekil 4.9. Çalışma grupları ve zamana göre VAS Çiğneme skorlarının dağılımına ait kutu grafiği	70
Şekil 4.10. Çalışma grupları ve zamana göre VAS Çiğneme skorlarının dağılımına ait çizgi grafiği	70
Şekil 4.11. Çalışma grupları ve zamana göre VAS Yanma skorlarının dağılımına ait kutu grafiği	72
Şekil 4.12. Çalışma grupları ve zamana göre VAS Yanma skorlarının dağılımına ait çizgi grafiği	73
Şekil 4.13 Çalışma grupları ve zamana göre Kanama dağılımına ait sütun grafiği	74

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 3.1. Yara İyileşmesi İndeksi.....	57
Tablo 4.1. H ₂ O ₂ için farklı günlerde kontrol ve test guruplarına ait tanıtıcı istatistikler. Değerler: ortanca değer (min–maks).....	61
Tablo 4.2. WHI için farklı günlerde kontrol ve test guruplarına ait tanıtıcı istatistikler. Değerler: ortanca değer (min–maks).....	64
Tablo 4.3. VAS Ağrı skoru için farklı günlerde kontrol ve test guruplarına ait tanıtıcı istatistikler. Değerler: ortanca değer (min– maks).....	67
Tablo 4.4. VAS Çiğneme skoru için farklı günlerde kontrol ve test guruplarına ait tanıtıcı istatistikler. Değerler: ortanca değer (min–maks).....	69
Tablo 4.5. VAS Yanma skoru için farklı günlerde kontrol ve test guruplarına ait tanıtıcı istatistikler. Değerler: ortanca değer (min–maks).....	72
Tablo 4.6. Kanama için farklı günlerde kontrol ve test guruplarına ait tanıtıcı istatistikler. Değerler: Frekanslar (birey sayısı).	74

FOTOĞRAF LİSTESİ

Sayfa

Fotoğraf 3.1. Alıcı yatağın hazırlığı (vestibüloplasti).....	49
Fotoğraf 3.2. Damaktan serbest diş eti greftinin alınması	50
Fotoğraf 3.3. ve Fotoğraf 3.4. Serbest diş eti greftinin boyutları.....	50
Fotoğraf 3.5. Greftin alıcı yatağa sabitlenmesi	51
Fotoğraf 3.6 Kloroben® gargara Fotoğraf 3.7 Gelclair® gargara...	53
Fotoğraf 3.8. Palatinaldeki yaraya H ₂ O ₂ uygulaması sonrası kabarcıklanma..	58

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

A-PRF	: Advanced Platelet Rich Fibrin (gelişmiş trombosit zengin fibrin)
ADM	: Aselüler dondurulmuş dermal matriks
ATP	: Adenozin trifosfat
CEJ	: Cemento Enamel Junction (mine sement birleşimi)
CHX	: Klorheksidin
COL1α1	: Alfa-1 tip I kollajen
DDL	: Düşük doz lazer
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
ECM	: Ekstraselüler matris
EPO	: Eritropoietin
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
GAG	: Glikozaminoglikan
GPA	: Greater palatin arter (büyük palatin arteri)
GPN	: Greater palatin nerve (büyük palatin siniri)
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HA	: Hyaluronik asit
HOCl	: Hipokloröz asit
HSV-1	: Herpes simplex virus tip-1
IL-1	: İnterlökin-1
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
LDF	: Lazer Doppler Flowmetre
MMP	: Matriks metaloproteinaz
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PDGF	: Trombosit türevli büyüme faktörü
PRP	: Trombosit zengin plazma
PVP	: Polivinilpirolidon
SDG	: Serbest diş eti grefti
SD	: Standart sapma

T-TZF	: Titanyumla hazırlanmış trombosit zengin fibrin
TF	: Doku faktörü
TGF-β	: Dönüştürücü büyüme faktörü beta
TNF- α	: Tümör nekrotizan faktör alfa
VAS	: Visual Analog Scale (görsel analog ölçeği)
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
vWF	: Von Willebrand faktörü
WHI	: Wound Healing Index (yara iyileşmesi indeksi)



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve bu çalışmanın hazırlanmasında bana her konuda destek olan, bilgi ve deneyimleriyle bana rehberlik eden değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Nuray ERCAN'a,

Bilgi ve deneyimlerini hiç esirgmeden paylaştan değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Bilge MERACI YILDIRAN ve Dr. Öğr. Üyesi Esra ATEŞ YILDIRIM'a,

Bu çalışmayı gerçekleştirmemizde her türlü bilgi ve yardımlarıyla istatistiksel değerlendirmelere katkıda bulunan Prof. Dr. Seyit Ali KAYIŞ'a,

Bu zorlu süreçte ilgi ve desteğini hiç esirgmeden hep yanımda olan Dr. Öğr. Üyesi Taha Yaşar MANAV'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarım Hilal KECEL'e, Tuğçe ÇAĞIRAN'a, İlayda VAROL'a, Fatmanur Ezgi DOĞAN'a, Hatice Aysim LEYMUN'a ve Işıl YALÇIN'a, Senem FİLİZ'e, Utku BÖCÜOĞLU'na, Nazlı ŞENGEL'e,

Özveriyle çalışarak, güler yüz ve yardımlarını esirgemeyen kliniğimizin değerli personeli Tuba ENGİN ERTUNÇ, Fatma BURAN, Hamiyet ÖZCAN, Büşra KAPLAN ve Emre ÖZER ile kliniğimizin değerli hemşireleri Elif HEZENCİ, Dilara GEÇER ve Elif GÜRBÜZ'e,

Her zaman ve her konuda yanımda olan, hiçbir karşılık beklemeden beni her zaman seven, beni bugünlere getiren ve hayatım boyunca emeklerini esirgemeyen sevgili annem Aişe BULUT'a, sevgili babam Mustafa BULUT'a, abim Gökhan BULUT'a, pozitif etkileriyle hep yüzümü güldüren minik yeğenim Beril BULUT ve değerli annesi Belkıs BULUT'a teşekkürü bir borç bilirim.

1. GİRİŞ

Diş eti ve peri-implant yumuşak doku defektlerini yeniden yapılandırmak için periodontal plastik cerrahi tekniklerinde sıklıkla serbest diş eti greftinden (SDG) yararlanılmaktadır (1). SDG; diş eti çekilmesini tedavi etmek (2) , implant çevresindeki yumuşak doku ogmentasyonunu gerçekleştirmek ve alveoler sırt koruması için (3) altın standart olarak kabul edilmektedir (4). Anatomik avantajları ve ideal doku kalınlığı nedeniyle palatal keratinize mukoza, SDG için optimum donör bölge olarak önerilmektedir (5).

SDG cerrahisi sonrası palatal donör bölgede sekonder yara iyileşmesi gerçekleşmektedir (6). SDG cerrahisi sonrası hastalar için en olumsuz durum palatal donör bölge morbiditesidir. Cerrahi sırasında büyük palatin arterinde yaralanma sonucu uzun süreli kanama, nekroz, enfeksiyon ve yara iyileşmesinde gecikme damak bölgesinde görülebilen komplikasyonlardandır (7). Çok sayıda klinik çalışma, palatal yara iyileşmesini artırmaya ve hasta rahatsızlığını azaltmaya odaklanmıştır (8-11).

Hyaluronik asit (HA), periodontal ligament ve diş eti dokusunda bulunan bakteriyostatik, anti-inflamatuar ve antioksidan özellikler gösteren bir bağ dokusu bileşenidir (12). HA belirgin nemlendirme, retansiyon ve viskoelastisite kapasitesi ile önemli yapısal, reolojik, fizyolojik ve biyolojik fonksiyonlara katkıda bulunur. Periodontal yara iyileşmesini destekleyen antiimmünojenik ve nontoksik özelliği ile rekonstrüktif periodontal yumuşak doku cerrahisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (13). Orta ve düşük moleküler ağırlıklı HA'nın yüksek konsantrasyonu, özellikle oral gingival lezyonlarda ve periodontal yaralarda yaygın olarak bulunan Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Prevotella oris ve Staphylococcus aureus suşları üzerinde bakteriyostatik etkiye sahiptir. Cerrahi tedavi sonrası HA uygulaması, bakteriyel kontaminasyonu ve enfeksiyon riskini azaltabilir ve daha öngörülebilir rejenerasyonu teşvik edebilir (14). Polivinilpirolidon sodyum hyaluronat jel, özellikle kanser, HIV veya aftöz ülseri olan hastalarda oral mukozit ve diğer ağırlı oral lezyonların tedavisinde kullanılan

biyolojik olarak yapışkan bir oral jeldir. HA' nın polivinilpirolidon (PVP) ve glisiretinik asit ile kombinasyonu olan PVP-sodyum hyaluronat jel; yoğunlaştırılmış, bariyer oluşturan viskoz bir jeldir (15). Şimdiye dek PVP sodyum hyaluronat jel ile ilgili yapılan çalışmalarda; ağırlı oral mukozitisler üzerine etkisi (16), CO₂ lazer ile oral mukozada yumuşak doku eksizyonu sonrası ağrı düzeyine etkisi (17), oral mukoza biyopsisi sonrası ağrı değerlendirmesi (18) ve gömülü 3.molar diş çekimi sonrası ağrı ve ödem üzerine klinik etkisi araştırılmıştır (19). Güncel çalışmalarda PVP sodyum hyaluronatın biyouyumlu olduğu, yara iyileşmesini hızlandırdığı (20), oral mukozadaki cerrahi işlemler sonrasında ağrı deneyimini azalttığını göstermiştir (17). Mevcut literatür taramasında bugüne kadar PVP sodyum hyaluronat jelin SDG cerrahisi sonrası damak yara iyileşmesi, ağrı ve kanama üzerine klinik etkisinin değerlendirilmemiş olduğu görülmektedir.

Bu bilgiler ışığında bu çalışmanın amacı, PVP sodyum hyaluronat jelin SDG cerrahisi sonrası palatinal yara iyileşmesi, ağrı ve kanama üzerine etkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Diş Eti Anatomisi

Sağlıklı diş eti alveol kemiğini ve diş kökünü mine-sement birleşiminin koronal seviyesine kadar örten oral mukoza elemanıdır. Anatomik olarak diş eti; serbest marjinal diş eti, interdental diş eti ve yapışık diş eti olmak üzere üç farklı bölgeye ayrılır (21).

2.1.1 Serbest Marjinal Diş Eti

Marjinal veya serbest diş eti, dişleri yaka benzeri bir şekilde çevreleyen diş etinin terminal kenarıdır. Popülasyonun yaklaşık %50' sinde, serbest diş eti oluşu adı verilen sıg bir çöküntü ile komşu yapışık diş etinden ayrılır. Marjinal diş eti genellikle yaklaşık 1 mm genişliğindedir ve diş eti oluşunun yumuşak doku duvarını oluşturur. Periodontal sond ile diş yüzeyinden ayrılabilir (22).

2.1.2 İnterdental Diş Eti

İnterdental diş eti, dişlerin kontakt noktası altındaki interproksimal boşluk olan diş eti embraşürünü kaplar. İnterdental diş etinin şekli, komşu dişler arasında kontakt noktasının varlığına, kontakt noktası ile kemik kreti arasındaki mesafeye ve diş eti çekilmesinin varlığına bağlıdır. İnterdental diş etinin fasiyal ve lingual yüzeyleri interproksimal temas alanına doğru sivrilirken, mezial ve distal yüzeyleri hafif içbükeydir. Komşu dişler arasında diastema mevcutsa diş eti interdental kemiğe sıkı bir şekilde bağlanır ve interdental papilla içermeyen pürüzsüz, yuvarlak yüzeyli bir diş eti oluşur (22).

2.1.3 Yapışık Diş Eti

Yapışık diş eti, marjinal diş eti ile devamlılık gösterir. Sıkı yapıdadır, dirençlidir ve alveol kemiğinin üstündeki periosta sıkı bir şekilde bağlıdır. Yapışık diş eti, serbest diş eti oluşu ve mukogingival hat arasında yer alarak hareketli alveoler mukozaya kadar uzanır. Yapışık diş eti; keratinize epitel, yoğun bağ

dokusu ve periosttan oluşur ayrıca periodontal yapıların korunmasında önemli bir rol oynar. Yapışık diş eti, periodonsiyumun dış yaralanmalara karşı direncini artırır, diş eti kenar pozisyonunun stabilizasyonuna katkıda bulunur ve alveoler mukozanın kas lifleri tarafından diş eti dokularına uygulanan fizyolojik kuvvetlerin dağıtılmasına yardımcı olur (23-25). Yapışık diş etinin genişliği ağzın farklı bölgelerinde değişiklikler gösterir. Mukogingival bileşkenin konumu genetik olarak belirlenir. Mukogingival hattın sabit olması ve koronaldeki pozisyon değişiklikleriyle birlikte yapışık diş eti genişliğinde değişiklikler meydana gelir. Yapışık diş etinin genişliği 4 yaş civarında ve sürmüş dişlerde artar (22). Dudak veya yanağın fonksiyonel hareketlerle gerilmesi, serbest diş eti kenarında hareketliliğe sebep oluyorsa yapışık diş eti miktarı yetersiz kabul edilir (26).

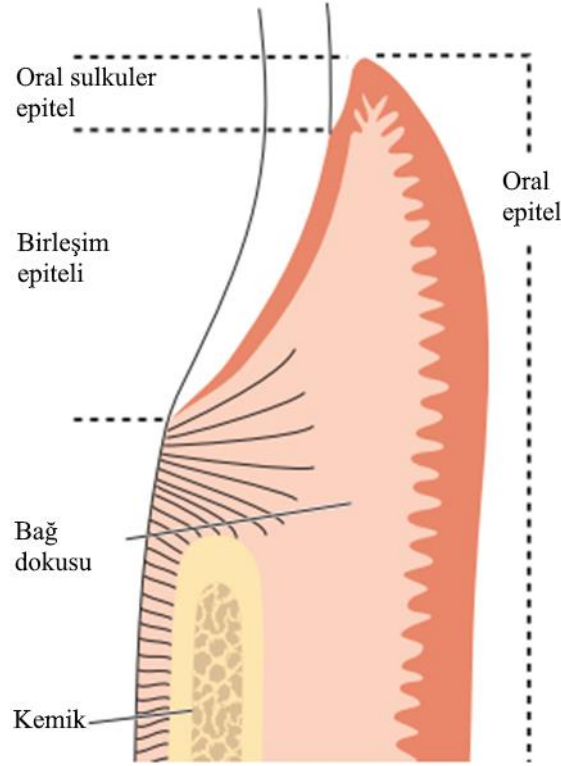
2.2 Diş Eti Mikroskopisi

Mikroskopik inceleme, diş etinin üstte çok katlı yassı epitel ve altta bağ dokusundan oluştuğunu ortaya koymaktadır. Epitel, ağırlıklı olarak hücresel yapıda olmasına rağmen; bağ dokusu daha az hücrelidir ve kollajen lifler içerir. Bu iki doku ayrı ayrı değerlendirilir (22).

2.2.1 Diş Eti Epiteli

Epitelyal kompartman enfeksiyona ve altta yatan diş eti ataşmanına karşı fiziksel bir bariyer sağlar. Epitel hücrelerinin enfeksiyona karşı oluşan konak yanıtında doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtlarını modüle ederek aktif rol aldığı bilinmektedir. Epitelyal savunma, hücre sinyal olaylarının değiştirilmesi, farklılaşma değişiklikleri ve doku homeostazının sağlanması ile mümkün olur. Bu fonksiyonlarıyla epitelin diş eti sağlığı ve hastalığındaki rolünü, temel yapısını ve işlevini anlamak önemlidir (27).

Diş eti epiteli, yassı epitelin devamıdır. Diş eti epiteli ve yassı epitelin temel hücre tipi keratinositlerdir. Epitelde bulunan diğer hücreler; Langerhans hücreleri, Merkel hücreleri, melanositler ve nonkeratinositlerdir. Morfolojik ve fonksiyonel açıdan; oral veya dış epitel, sulkuler epitel ve bağlantı epiteli olmak üzere üçe ayrılır (22). (Şekil 2.1.)



Şekil 2.1. Diş Eti Epitelinin Bölümleri (28)

Diş eti epitelinin ana işlevi, ağız içinde seçici geçirgenlik sağlamak ve derindeki yapıları korumaktır. Bu işlevler, keratinositlerin çoğalması ve farklılaşması yoluyla sağlanır. Keratinositlerin proliferasyonu çoğunlukla bazal tabakada ve daha az sıklıkla suprabazal tabakalarda mitoz bölünme ile gerçekleşir; hücrelerin küçük bir kısmı proliferatif bir kompartman olarak kalırken daha büyük bir kısmı yüzeye göç eder. Hücre farklılaşması, hücreler bazal tabakadan göç ederken gerçekleşen bir takım biyokimyasal ve morfolojik olayların ilerlemesiyle oluşan keratinizasyon sürecini içerir. Keratinizasyon sürecindeki bu olaylar; tonofilamentlerin artan prevalansı ile hücrelerin yassılaşması, keratohyalin granüllerinin üretimi ile hücreler arası bağlantıların oluşması ve çekirdeğin kaybolması aşamalarından oluşmaktadır.

Ortokeratinizasyonda tam bir keratinizasyon süreciyle beraber stratum corneumda çekirdeğin izlenmediği ve deridekine benzer yüzeysel boynuzsu bir tabaka görülür. Dış (oral) diş eti epitelinin bazı bölgeleri ortokeratinizedir; diğer diş eti bölgeleri parakeratinize veya nonkeratinize epitel ile kaplıdır ve bu bölgelerde keratinizasyonun orta aşamalarda olduğu kabul edilir (28). Parakeratinize epitelde, stratum corneum piknotik çekirdekleri korur ve keratohyalin granülleri bir stratum

granulosum tabakası oluşturmak yerine dağılmış durumdadır. Sitokeratinler tüm epitellerde olduğu gibi nonkeratinize epitelde de ana bileşendir. Fakat nonkeratinize epitel stratum granulosum ve stratum corneum tabakalarına sahip değildir, nonkeratinize epitelde yüzeysel hücreler canlı çekirdeklere sahiptir (22).

Diş etinin epitelyal bileşeni, diş ve alveolar kemiğe doku adaptasyonunu sağlayan bölgesel morfolojik varyasyonlar gösterir. Bu varyasyonlar oral epitel, sulkuler epitel ve birleşim epitelini içerir (29). Oral ve sulkuler epitel büyük ölçüde koruyucu işlev görürken, birleşim epiteli çok daha fazla role hizmet ederek doku sağlığının düzenlenmesinde büyük önem taşır. Epitel hücrelerinin diş eti dokularında pasif seyirciler olmadığı, aksine metabolik olarak aktif oldukları ve bir dizi sitokin, adezyon molekülü, büyüme faktörü ve enzim sentezleyerek diş uyarınlara tepki verebildikleri kabul edilmektedir (21).

Diş eti keratinizasyonunun derecesi yaşla ve menopozun başlamasıyla azalır (30). Oral mukozanın keratinizasyon derecesi bölgelere göre değişiklik gösterir ve sırasıyla en keratinize olan damak, diş eti, dilin ventral yüzü ve en az keratinize yanaktır (31).

Oral veya diş epitel, marjinal diş eti ve yapışık diş eti yüzeyini kaplar. Oral epitel ortalama olarak 0,2 ila 0,3 mm kalınlığındadır. Çoğunlukla parakeratinize yapıda olmak üzere; keratinize, parakeratinize veya bunların kombinasyonu halindedir (32-34). Oral epitel sürekli olarak yenilenir. Epitel kalınlığı, bazal ve spinöz tabakalardaki yeni hücre oluşumu ile yüzeydeki eski hücrelerin dökülmesi arasındaki denge ile korunur. Mitotik aktivite en yüksek sabah ve en düşük akşam saatlerinde olacak şekilde 24 saatlik bir periyotta gerçekleşir (35). Mitotik aktivite keratinize olmayan bölgelerde daha yüksektir ve diş eti iltihabında artar. Mitotik aktivitede cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktur. Mitotik hızın yaşla birlikte arttığı (36-38) veya azaldığı (39) konusunda görüşler farklılık göstermektedir. Hücrelerin hızla dökülmesi, epitel hücrelerine yapışan bakterileri etkili bir şekilde ortadan kaldırır ve bu nedenle dentogingival bileşkedeki antimikrobiyal savunma mekanizmalarının önemli bir parçasıdır (40). Oral epitel; stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum ve stratum corneum olmak üzere dört tabakadan oluşur.

Sulkuler epitel diş eti sulkusunu kaplar. Rete pegsiz, ince, nonkeratinize çok katlı yassı epitelidir ve birleşim epitelinin koronal sınırından gingival marjinin tepesine kadar uzanır. Sulkuler epitel tekrar ağız boşluğuna maruz kalırsa veya

sulkusun bakteriyel florası tamamen ortadan kaldırılırsa keratinize olma potansiyeline sahiptir (41, 42). Aynı şekilde oral epitel dişle temas ettiğinde keratinizasyonunu kaybeder (43). Bu bulgular sulkusun lokal irritasyonunun sulkuler keratinizasyonu engellediğini düşündürmektedir. Sulkuler epitel zararlı bakteriyel ürünlerin diş etine geçişinde ve diş eti doku sıvısının sulkusa geçişinde yarı geçirgen bir membran görevi görmesi nedeniyle önem arz etmektedir (44). Bununla birlikte, birleşim epitelinin aksine, sulkuler epitel polimorfonükleer lökositler tarafından yoğun infiltrasyona uğramaz ve daha az geçirgendir (21).

Birleşim epiteli; çok katlı yassı, nonkeratinize, bant şeklinde epitelden oluşur. Yaşla beraber tabaka sayısı artar ve 3-4 tabakadan 10-20 tabakaya çıkar. Sağlıklı dokuda birleşim epitelinin koronal kısmında daha fazla hücre mevcutken mine-sement birleşiminde bulunan apikal ucunda hücre sayısı daha azdır. Bu hücreler bağ dokusuna bakan bazal tabaka ve diş yüzeyine uzanan suprabazal tabaka olmak üzere ikiye ayrılır. Birleşim epitelinin uzunluğu 0,25 ila 1,35 mm arasında değişir. Birleşim epiteli, dişin sürmesi sırasında oral epitel ile azalmış mine epitelinin birleşmesiyle oluşur. Birleşim epiteli cep enstrümantasyonu veya cerrahiden sonra restore olur. İmplant etrafında da birleşim epiteli mevcuttur (45). Birleşim epitelinin diş etine tutunması, marjinal diş etini destekleyen gingival lifler tarafından güçlendirilir. Bu nedenle, birleşim epiteli ve gingival lifler birlikte dentogingival ünite olarak adlandırılan fonksiyonel bir birim olarak kabul edilir (46). Sonuç olarak, birleşim epiteli patojenik bakteriyel floranın subgingival diş yüzeyinde kolonize olmasını önlemeye katkıda bulunan benzersiz yapısal ve işlevsel özellikler sergilemektedir (40).

2.2.2 Diş Eti Bağ Dokusu

Diş eti bağ dokusunun ana bileşenleri kollajen lifler (%60), fibroblastlar (%5), damarlar, sinirler ve matrikstir (%35). Diş eti bağ dokusu lamina propria olarak bilinir ve iki tabakadan oluşur

1-Epilete bitişik, epitelyal retepegler arasındaki papiller çıkıntılardan oluşan papiller tabaka

2-Alveolar kemiğin periostu ile bitişik olan retiküler tabaka

Bağ dokusu; bir hücreli kompartman ve liflerden zengin zemin maddesinden oluşan bir ekstraselüler kompartmana sahiptir. Diş eti bağ dokusu,

büyük oranda oral mukozal bağ dokusundan köken alan unsurların yanı sıra; gelişmekte olan diş folikülünden köken alan dentogingival liflere de sahip fibröz bir bağ dokusudur (21). Zemin maddesi, lifler ve hücreler arasındaki boşluğu doldurur; amorf ve yüksek su içeriğine sahiptir. Proteoglikanlardan (hyaluronik asit ve kondroitin sülfat) ve glikoproteinlerden (fibronektin) oluşur. Fibronektin, fibroblastları liflere ve hücreler arası matrisin diğer birçok bileşenine bağlayarak hücre adezyonu ve göçüne aracılık etmeye yardımcı olur. Bazal laminada bulunan bir başka glikoprotein olan laminin, bazal laminanın epitel hücrelerine bağlanmasını sağlar.

Bağ dokusunda kollajen, retiküler ve elastik olmak üzere 3 çeşit lif bulunur.

Tip I kollajen lamina proprianın büyük kısmını oluşturur ve diş eti dokusuna gerilme dayanımı sağlar.

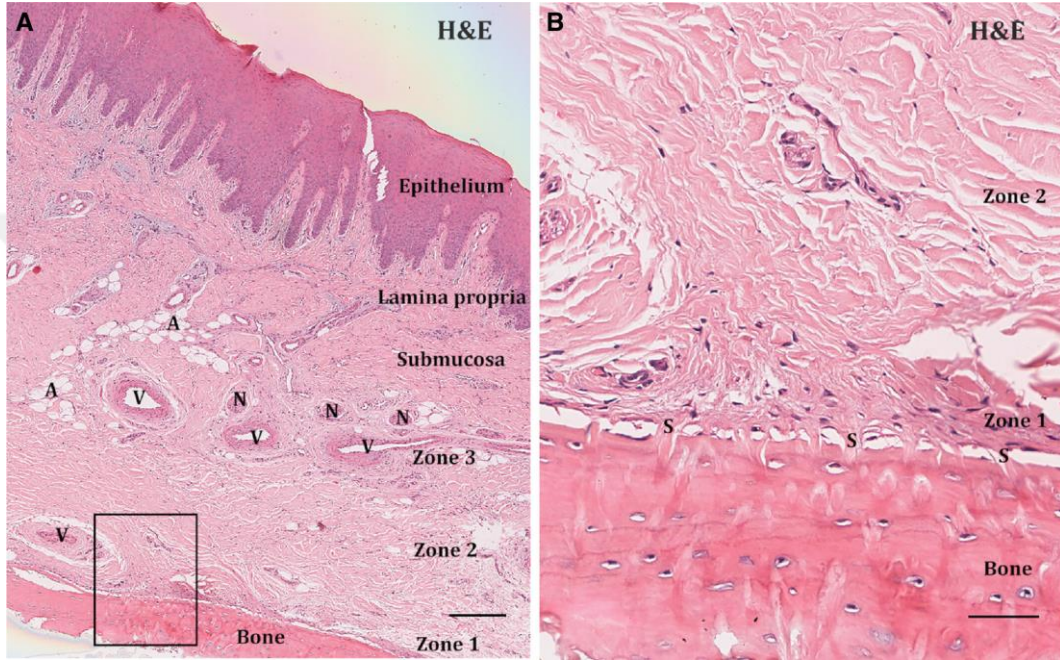
Tip IV kollajen (arjirofilik retikulum lifi) tip I kollajen demetleri arasında dallanır ve bazal membran lifleri ve kan damarı duvarları ile devamlılık gösterir (37).

Elastik lif sistemi, kollajen lifler arasında dağılmış oksitalan, elaunin ve elastin liflerinden oluşur (47). Birleşim epitelinin terminal noktasının hemen altındaki yoğun şekilde paketlenmiş aselüler ekstrinsik kollajen lif demetleri, sementa tutunan bağ dokusu ataşmanını oluşturur. Bu bağlantının stabilitesi, birleşim epiteli göçünün sınırlandırılmasında kilit faktördür (48).

2.2.3 Palatal Mukozanın Yapısı

Damaktaki çiğneme mukozasının histolojik yapısı epitel, lamina propria ve submukoza olmak üzere üç belirgin tabakadan oluşur (49) (Şekil 2.2.). Epitel ortokeratinizedir ve yaklaşık 0,36 mm kalınlığındadır (50, 51). Epitel kalınlığı kaninler bölgesinde premolar ve molar bölgeye göre daha kalındır (52). Epitel tabakasının hemen altında bulunan lamina propria, tip I ve III kollajen fibrilleri açısından zengin, yoğun, çift katmanlı bir bağ dokusudur. Lamina proprianın üstteki papiller tabakası bitişik epitel ile iç içe geçerken daha derin tabakası kalın ve yoğun retiküler liflerden oluşur (49, 51). Lamina proprianın altında yer alan submukoza, periostu örten bir bağ dokusu bandıdır. Damak nörovasküler demetlerini çevreleyen submukoza, glandüler doku ve yağ dokusundan zengindir. Orta ve ön damak bölgelerinde submukoza bulunmayabilir; burada bulunan yoğun lamina propria,

periosta doğrudan bağlanır (49, 52). Periostta kemiğe bağlı en içteki kambiyum veya osteogenik tabaka olarak isimlendirilen bölge 1; fibroblastlar ve fibroblast progenitörleri içeren oldukça vaskülarize bir lifli tabaka olan bölge 2; yoğun kolajen liflerinden oluşan en dıştaki lifli tabaka olan bölge 3 olmak üzere üç bölge vardır. Kültürde toplanıp kemik, kıkırdak ve yağ hücrelerine dönüşebilen mezenkimal kök hücreler, palatal periosteum boyunca bölge 1'de bulunur ve nörovasküler bölgelerin proksimalinde toplanır (53).



Şekil 2.2. Palatal Mukozanın Histolojik Yapısı (7)

A: Epitel, lamina propria, submukoza, damarlar (V), sinir demetleri (N) ve yağ hücrelerini (A) gösteren sert damağın histolojik kesiti.

B: A'daki dikdörtgen kutunun büyütülmüş görünümü, periostu, katmanlarını ve Sharpey lifleri (S) aracılığıyla kemiğe bağlanmasının gösterilmesi (49).

Palatal mukoza kalınlığı hem hastalar arasında hem de hasta içinde değişiklik gösterir (54-56). Birinci ve ikinci maksiller molarların palatal kök çıkıntılarında mukoza inceyken (1,8-2,7 mm) (55, 56), maksiller tüberozite kalın mukozaya (4-6 mm) sahiptir (54-57). Palatal kalınlık, diş eti kenarına olan uzaklıkla (54, 56) ve yaşla doğrudan artar (54, 57). Kadınlar erkeklerden daha ince palatal dokuya sahip olabilir, ancak bu konuda çelişkili raporlar mevcuttur (54, 56, 57).

2.3 Keratinize Diş Eti

Keratinize diş eti, gingival marjin ve yapışık diş etini kapsar. Keratinize dokudaki eksiklik, diş çevresindeki periodonsiyumu bozulmaya yatkın hale getirir. Keratinize diş eti periodontal yıkıma karşı alveolar mukozadan daha dirençlidir (58-60). "Yeterli" yapışık diş eti miktarı olarak kabul edilebilecek değer konusunda görüşler çeşitlilik göstermektedir. Bazı yazarlar en az 1 mm keratinize diş etinin yeterli olabileceğini öne sürerken (61), keratinize dokunun apikokoronal yüksekliğinin 3 mm'yi geçmesi gerektiğini ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (62). Keratinize diş eti genişliği ile diş eti sağlığı arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir klinik çalışmada, keratinize diş eti genişliği 2 mm'den fazla olan diş yüzeylerinin %80' inin sağlıklı olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada 2 mm'den az keratinize diş etine sahip tüm yüzeyler klinik inflamasyon belirtileri göstermiştir ve diş eti sağlığını korumak için en az 2 mm keratinize diş eti ihtiyacı olduğu sonucuna varılmıştır (63). Bazı araştırmacılar ise bu konuyu biyolojik bir yaklaşımla değerlendirerek, alveolar mukozanın hareketleri sırasında marjinal diş etinin hareketine engel olacak kadar yapışık diş eti varlığını yeterli ve diş eti sağlığı ile uyumlu kabul etmiştir (64, 65). Keratinize mukozanın genişliği; dişin sürme şekline, labialde veya lingualde olmasına ve dişin alveoldeki son konumuna bağlıdır. Örneğin, labial erüpsiyon; ince labial kemik kalınlığı ve daha az yapışık diş eti genişliği ile ilişkilidir (58). Sürmenin hemen ardından, sulkus derinliğinin keratinize diş eti genişliğini aşması nedeniyle daimi dişler ağza ilk sürdüğünde herhangi bir yapışık diş eti bulunmaz. Süt dişlenmeden daimi dişlenme sürecine geçiş sırasında dişlerin konumu değiştikçe, yapışık diş eti genişliğinde de spontan bir değişiklik meydana gelmektedir (66). Yapışık diş etinin boyutu giderek artar ve yetişkin boyutuna ulaşması birkaç yılı alabilir (67).

2.3.1 Yetersiz Yapışık Diş Eti

Mukogingival cerrahi prosedürlerin amaçlarından biri, dişlerin ve implantların etrafında yapışık diş etinin oluşturulması veya genişletilmesidir. Yapışık diş etinin genişliği farklı bireylerde ve aynı bireyin farklı dişlerinde değişiklik gösterir. Yapışık diş eti keratinize diş eti ile eş anlamlı değildir çünkü keratinize diş eti serbest diş eti kenarını da içerir. Yapışık diş etinin genişliği,

gingival marjin ile mukogingival bileşke arasındaki mesafeden cep derinliğinin çıkarılmasıyla belirlenir (24).

Uzun yıllar boyunca "yeterli" yapışık diş eti miktarının, optimal diş eti sağlığını korumak ve bağ dokusu ataşmanının sürekli kaybının önlenmesi için kritik olduğu kabul edilmiştir (63, 68-70). Bununla birlikte çeşitli çalışmalar, geniş bir yapışık diş etinin biyofilm birikimine karşı dar veya hiç olmayan yapışık diş etinden daha koruyucu olduğu görüşüne meydan okumuştur (26). Yapılan klinik çalışmalarda, yumuşak bir fırça ile yapılan atravmatik iyi bir oral hijyen alışkanlığına sahip kişilerde, yapışık diş eti genişliği 1 mm'den az olan bölgelerde bile klinik olarak sağlıklı marjinal dokuların korunmasının mümkün olabileceği gösterilmiştir (71, 72). Yapışık diş etinin periodonsiyumun korunması için kritik olup olmadığı sorusu Wennström ve Lindhe (1983) tarafından beagle köpek modeli kullanılarak ele alınmıştır. Çalışmada dar ve hareketli keratinize doku içeren bir grupta, geniş ve hareketsiz diş etine sahip olan bir başka grupta deneysel dentogingival üniteler oluşturulmuştur. Günlük olarak uygulanan mekanik plak kontrol önlemleriyle, her iki grup da klinik ve histolojik iltihap belirtilerinden uzak tutulabilmektedir. 40 gün boyunca bakteri plağının birikmesine izin verildiğinde ise, hareketli diş etine sahip bölgelerde, geniş ve hareketsiz diş eti bölgelerine göre daha belirgin klinik iltihap belirtileri (kızarıklık ve şişlik) gelişmiştir (73).

Oral hijyen uygulamaları optimalden daha az olan bireylere yeterli keratinize diş eti ve vestibüler derinliğin varlığı plak kontrolünü sağlamada yardımcı olabilir. Diş eti çekilmesi meydana geldiğinde, diş eti marjini apikale kaydığı için diş eti kenarından vestibül sulkusun altına kadar ölçülen mesafe yani vestibüler derinlik azalır. Vestibüler derinlik azaldığında, uygun oral hijyen prosedürleri tehlikeye girer. Sulkuler fırçalama tekniği (Bass tekniği), diş fırçasının diş eti kenarına yerleştirilmesini gerektirir, bu da vestibüler derinlik azaldığında mümkün olmayabilir. Vestibüler derinlik, diş fırçasının daha kolay yerleştirilmesi için alan sağlar ve alveoler mukozal doku üzerinde fırçalamayı önler. Yeterli vestibüler derinlik, hareketli protezlerin uygun şekilde yerleştirilmesi için de gereklidir (22).

Diş eti çekilmesi olan ve yapışık diş eti miktarı yetersiz dişlerde kök yüzeyinin kapatılması estetiği iyileştirir (22). Sabit veya hareketli bölümlü protezler için dayanak görevi gören dişlerin çevresinde ve protezi taşıyan sırt bölgelerinde daha geniş bir yapışık diş eti bandına ihtiyaç duyulur. Subgingival restorasyonlar

içeren ve dar keratinize diş etine sahip olan dişler, benzer restorasyonlara sahip ve geniş yapışık diş eti olan dişlere göre daha yüksek gingival inflamasyon skorlarına sahiptir (74, 75). Bu durumlarda, yapışık diş etini artırma teknikleri gerekmektedir ve bu teknikler preprotetik periodontal cerrahi prosedürler olarak kabul edilir. Yapışık diş eti artışının avantajları:

1. Diş eti marjini çevresinde plak uzaklaştırılmasını kolaylaştırır.
2. Estetiği iyileştirir.
3. Restore edilen dişlerin çevresindeki inflamasyonu azaltır.
4. Yapışık diş eti ile marjinal diş etinin, dişlerin ve implantların etrafında daha iyi bağlanmasını sağlar.
5. Periodonsiyumu çiğneme sırasında karşılaşılan sürtünme kuvvetlerinin neden olduğu yaralanmalardan korur.
6. Komşu alveolar mukoza kaslarının oluşturacağı gerilimden marjinal diş etini korur (69, 76).

"Yetersiz" yapışık diş eti varlığında marjinal dokunun hareketliliğinden kaynaklanan uygunsuz cep kapanışının; subgingival plak oluşumunu kolaylaştıracağı, plakla ilişkili diş eti lezyonlarının apikal yayılımına karşı daha az doku direnci oluşturması nedeniyle ataşman kaybında ve diş eti çekilmesinde artışa neden olabileceği düşünülmüştür (64, 77, 78). İmplant etrafındaki keratinize mukoza bandını genişletmek için en etkili yöntem olan serbest diş eti greftleri, sondlamada cep derinliğini, plak indeksini ve mukozal çekilmeyi önemli ölçüde azaltır (79).

2.3.2 Yapışık Diş Eti Arttırma Teknikleri

Yapışık diş etini arttırmak için klinik pratikte birçok farklı teknik uygulanmaktadır. Kullanılan teknikler şu şekilde sıralanabilir:

- Serbest Diş Eti Grefti
- Bağ Doku Grefti
- Aselüler Dermal Matriks Allogrefti
- Apikale Pozisyone Flep
- Modifiye Apikale Pozisyone Flep
- Laterale Pozisyone Flep

2.4 Serbest Diş Eti Grefti (SDG)

Serbest diş eti greftleri, daha geniş yapışık diş eti oluşturmak için kullanılır. İlk olarak 1963 yılında Bjorn (80) tarafından tanımlanmış olup, o zamandan beri yaygın olarak kullanılmaktadır (81). Otojen karakteri, keratinizasyonun sürdürülmesi, tekniğin kolaylığı ve cerrahi sonuçların yüksek öngörülebilirliği ile birlikte bir grup diş greftleme imkanı, SDG'nin yapışık diş eti genişliğini arttırmada altın standart olarak kabul edilmesini sağlamaktadır (82). Keratinize dokunun varlığının, çiğneme sırasında karşılaşılan sürtünme kuvvetleri olduğu varsayımına dayanan çalışmalar; kas bağlantılarının yer değiştirmesi ve vestibüler derinliğin artırılmasıyla, cerrahi alandaki rejenerasyon dokusunun fiziksel etkilere maruz kalacağı ve "normal" diş etinin karşıladığı aynı işlevsel gereksinimlere uyum sağlayabileceğini düşünmüştür (83-86). Ancak daha sonra yapılan çalışmalar, diş etinin karakteristik özelliklerinin fonksiyonel adaptasyonun bir sonucu olmaktan ziyade dokunun doğasında bulunan bazı faktörler tarafından belirlendiğini ve diş eti epitelinin farklılaşmasının (keratinizasyon) altta yatan bağ dokusundan gelen morfogenetik uyaranlar tarafından kontrol edildiğini göstermiştir. Diş eti ve damak yumuşak dokuları, alveolar mukoza alanlarına transplante edildikten sonra orijinal özelliklerini korumaktadır. Bu nedenle; keratinize alanlardan elde edilen greftlerin kullanımı, cerrahi sonrası sonucu tahmin etme potansiyeli sunar (28). Kullanılan greftler, alıcı bölgeye yerleştirildikten sonra donör bölgeyle bağlantısını koruyan pediküllü greftler ve donör bölgeyle bağlantısı tamamen kesilmiş serbest greftler olarak ikiye ayrılabilir. Diş eti ogmentasyonu için en yaygın olarak serbest greftler kullanılmaktadır (87-90).

Aselüler dondurulmuş dermal matriks (ADM) allogreftleri damaktan alınan otojen mukozal greftlere alternatif olarak kullanılabilir, ancak bu greftlerin kullanımını takiben keratinize doku genişliğindeki artış otojen greftlerin kullanımı kadar öngörülebilir değildir (91, 92).

Serbest diş eti grefti ameliyatının ana dezavantajı iki cerrahi bölgeye (donör ve reseptör bölgeler) ihtiyaç duyulması ve özellikle damak bölgesinde hastanın yaşadığı morbiditedir (93, 94). Bu teknikte iyileşme süreci sekonder olarak 2-4 haftada gerçekleşir (95, 96). Serbest diş eti grefti donör bölgelerinde algılanan en yüksek ağrı seviyesi, serbest diş eti grefti ameliyatından sonraki ilk gün yaşanır ve

ameliyat sonrası yaklaşık 2 hafta içinde ameliyat öncesi seviyelere iner (6). Graft ile komşu diş eti dokusu arasındaki renk uyumsuzluğu tekniğin bir diğer dezavantajıdır (97).

2.4.1 SDG Cerrahisinin Aşamaları

Adım 1: Alıcı yatağının hazırlanması:

Alıcı yatak hazırlığı için vestibüloplastik işlemine başlanır. Mevcut mukogingival bileşkede 15 numara bistüri ucuyla elde edilmek istenen derinliğe kadar insizyon yapılır ve her iki uçtaki insizyon, mevcut mukogingival çizgiyle birleştirilerek greftin yerleştirileceği sağlam bir bağ dokusu yatağı hazırlanır. Periost kemiği örtecek şekilde bırakılmalıdır. İyileşme tamamlandığında greftin %50 kontraksiyonuna izin verecek şekilde insizyonlar, yapışık diş etinin istenen genişliğinin yaklaşık iki katına kadar uzatılır. Alıcı bölgenin koronalindeki diş eti epiteli uzaklaştırılır. De-epitelizasyon sonrası alıcı yatağın stabilizasyonu dudak ve yanak hareketleriyle kontrol edilir. Kasılma miktarı, alıcı bölgede kas atışmanlarının penetrasyonuna bağlıdır. Flebi fonksiyonel hareketlere karşı stabilize etmek ve greft yerleştirildiğinde hareketsizliğini sağlamak için yatağın apikal kısmında flebin hareketli kenarını alttaki periosta sabitleyecek şekilde periost süturları atılır. Alıcı bölgenin steril bir alüminyum folyo ile şablonu çıkarılarak greftin alınacağı donör bölgede rehber olarak kullanılabilir (22). Alıcı yatak istenen boyutta hazırlandıktan sonra kanama kontrolünü sağlamak için bölgeye steril serum fizyolojik emdirilmiş gazlı bezle basınç uygulanır (98-101).

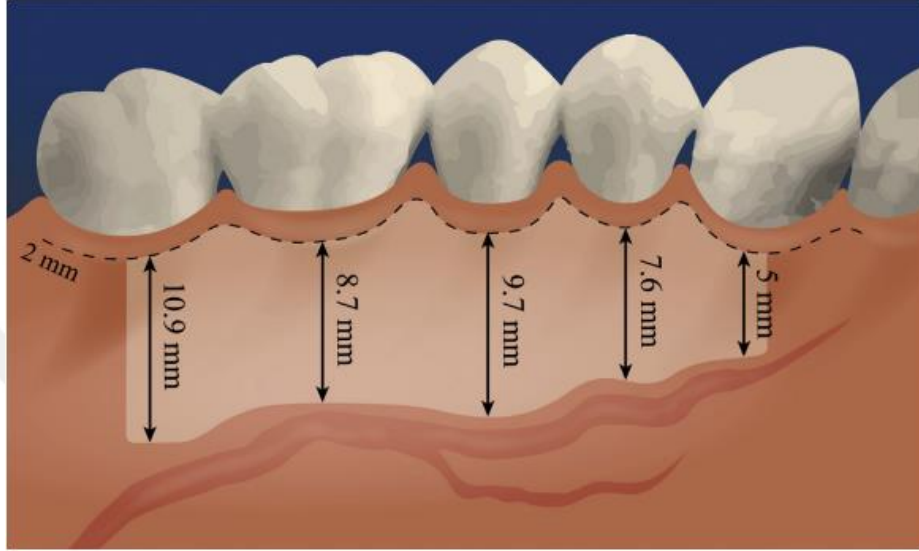
Adım 2: Greftin donör bölgeden alınması:

Damak, serbest diş eti grefti elde etmek için en çok tercih edilen bölgedir (93, 102). Anatomik avantajları ve ideal doku kalınlığı nedeniyle palatal keratinize mukoza, serbest diş eti grefti için optimum donör bölge olarak önerilmiştir (5). Palatal çiğneme mukozası, periodontal plastik cerrahide ve özellikle diş eti çekilmesi tedavisinde bağ dokusu donör alanı olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır ve yüksek başarı oranları rapor edilmiştir. (103-106). Donör bölge olarak damak dışında maksiller tüber bölgesi de tercih edilmektedir. Fakat tüber bölgesinin kullanılması mevcut doku miktarının azlığından dolayı elde edilebilecek greft boyutları, estetik sonuçların sınırlı olmasıyla ilişkili bulunmuştur (107).

Hazırlanan şablon donör alanın üzerine yerleştirilerek 15 numaralı bistüri ucuyla çizilen sınırın etrafında sıg bir kesi yapılır. Bistüri ucu greftin bir kenarından istenen kalınlığa kadar yerleştirilip, greft bir doku forsepsi yardımıyla kaldırılmaya başlanır. Graft, epitel ve altta yatan ince bir bağ dokusu tabakasından oluşmalıdır. İdeal greft kalınlığı 1,0 ila 1,5 mm arasındadır. İnce alınmış bir greft nekroz olabilir ve alıcı yatağın ekspozuna neden olabilir (108, 109). Graft çok kalınsa, alttaki bağ dokusundan gelecek besin ve kan desteğinden uzak kalır ve bu durum yeni dolaşım oluşmasına engel olarak greftin periferik tabakasını tehlikeye sokar. Kalın greftler ayrıca donör bölgede daha derin bir insizyon gerektirir ve bu durumda büyük damak arterlerine zarar verme olasılığı vardır (110). Uygun kalınlık greftin vitalitesi için önemlidir. Graft nakilden hemen sonraki dönemde gerekli olan alıcı bölgeden sıvı difüzyonuna izin verecek kadar ince olmalıdır. Graft alındıktan sonra, bağ dokusu yüzeyindeki gevşek doku içeren kısımlar steril bistüri ucu veya makas yardımıyla uzaklaştırılır. Kalın alınmış bir greft, keskin bir 15 numara bistüri ucuyla inceltilir (22).

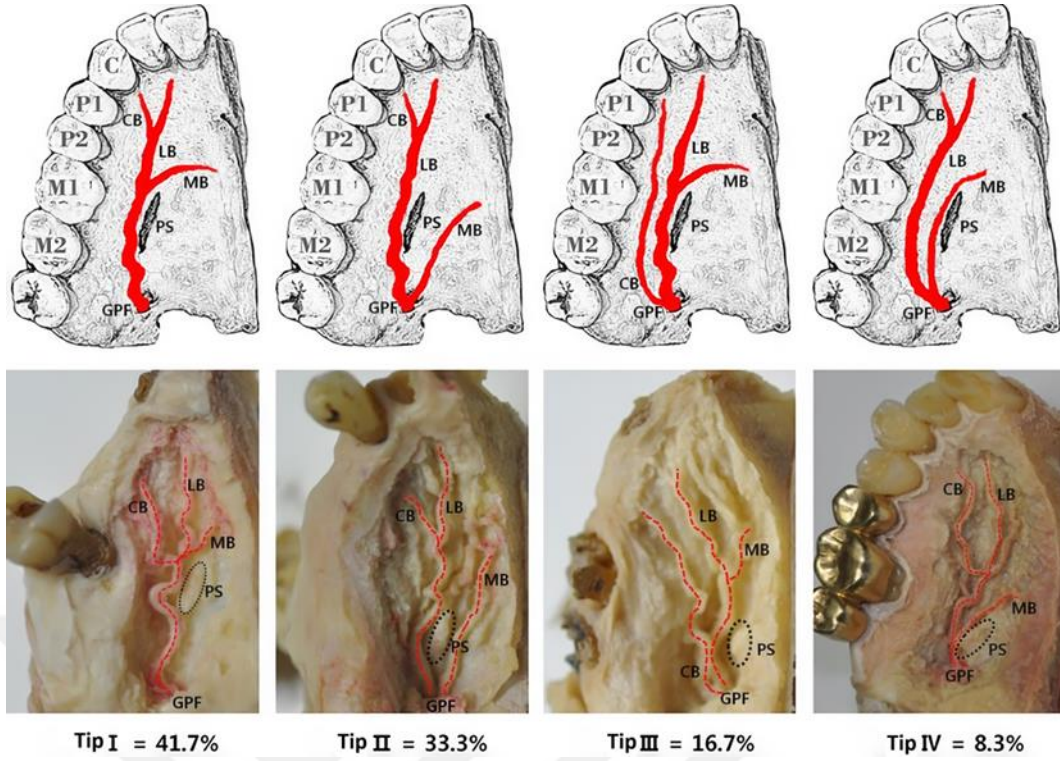
Palatal bölgede greft alınmasıyla ilgili önemli noktalardan biri de, palatal damarların yaralanmasından kaynaklanan uzun süreli intraoperatif veya postoperatif kanamadır ve bu prosedürün en yaygın komplikasyonlarından birisidir (95). Bu nedenle komplikasyon riskini en aza indirmek açısından damak anatomisinin iyi bilinmesi gereklidir. Greater palatin arter (GPA), sert damakta büyük palatin foramenlerinden geçen ve dallarını diş eti dokusu, palatin bezleri ve sert damağın mukozası üzerine dağıtan ana arterdir (111). GPA, pterigopalatin fossadaki maksiller arterin dalı olan inen palatin arterinden dal alır, pterigopalatin kanaldan geçer ve üst üçüncü moların palatalindeki büyük palatin foramenlerden çıkıp sert damağa ulaşır. Sert damakta GPA, Greater palatin nerve (GPN) ile birlikte nörovasküler demet halinde, maksiller alveolar sırtın birleşim yeri ile maksillanın horizontal plağı arasındaki alveolar sırt ile yakın temas halinde anteriora doğru seyrederek dallanır ve daha sonra insiziv forameninden superior olarak burun boşluğuna girer (112, 113). Damak anatomisinin, cerrahi sırasında greater palatin artere (GPA) zarar verme riskini güçlü bir şekilde etkilediği; palatal kubbe sıg, orta ve yüksek olduğunda GPA' nın maksiller dişlerin mine sement birleşiminden (CEJ) ortalama 7, 12 ve 17 mm uzakta olduğu bildirilmiştir (113). MonnetCorti ve ark. (2006) GPA' dan kaninlere ve ikinci molar dişlere olan ortalama mesafenin sırasıyla 12,07 ve 14,7 mm olduğunu bulmuştur (114). Tavelli ve ark. (2019) yapmış olduğu

sistematik incelemede damaktan greft alınması için tanımladıkları güvenli bölge, sağlıklı periodonsiyumda diş eti kenarına denk gelen CEJ'den 2 mm uzaktaki alan ile GPA arasındaki bölgedir. Çalışmanın sonuçlarına göre, güvenli bölge ikinci molar ve ikinci premolar bölgesinde daha büyükken, birinci premolar ve kanin bölgesinde daha küçüktür. Kaninlerin distal bölgesinin anteriorundan greft alınması genellikle önerilmemektedir (1) (Şekil 2.3.).



Şekil 2.3. Sağlıklı bir periodonsiyumda palatinal greft için güvenlik bölgesi (7)

Damar yaralanmasını önlemek için alınan önlemlere rağmen kanamalar meydana gelebilir. Bu durumun sebebi GPA'nın farklı paternleri olmasıyla açıklanabilmektedir. Yu ve ark. (2014) tarafından tanımlanan tip III ve IV paternleri, CEJ'e daha yakın seyredir ve bu nedenle GPA'nın lateral dalının anteriora doğru seyrettiği ve kanin bölgesinin yakınında bir medial dal ve bir kanin dal verdiği en yaygın paternlerden (tip I) daha yüksek GPA yaralanması ve kanama riski ile ilişkilidir (115) (Şekil 2.4.).



Şekil 2.4. Büyük palatin arterin dallanma paternleri (115)

CB: kanin dalı; GPF:büyük palatin foramen; LB:lateral dal; MB:medial dal; PS, palatal çıkıntı; C: kanin P1: birinci premolar; P2:ikinci premolar; M1: birinci molar; M2: ikinci azı dişi.

Şiddetli kanama meydana gelirse, klinisyenler yaraya basınç uygulamalı ve vazokonstriktörlü bir lokal anestezi kullanmalıdır. Kanamanın devam etmesi durumunda, arterin ligasyonu veya elektrokoterizasyon denenmelidir (116).

Adım 3: Greftin alıcı bölgeye yerleştirilmesi ve immobilizasyonu:

Gazlı bez alıcı bölgeden çıkarılır, kanama kontrol altına alınana kadar gerekirse basınçla yeniden uygulanır. Fazla pıhtı uzaklaştırılır. Kalın bir pıhtı greftin vaskülarizasyonunu engeller (117). Greft yerleştirilir ve alıcı bölgeye sıkıca adapte edilir. Greft ile alttaki bağ doku arasındaki boşluk (ölü boşluk) vaskülarizasyonu bozar ve grefti tehlikeye atar. Greft lateral sınırlardan ve periosttan dikilerek alıcı bölgeye sabitlenir. Greft hareketsiz olmalıdır, greftin herhangi bir hareketi iyileşmeyi bozar ve engeller. Grefti alttaki yüzeyden ayırabilecek aşırı gerginlikten kaçınılır. Greftin travmaya uğramaması için her türlü

önlem alınmalıdır. Doku forsepsleri hassas bir şekilde kullanılmalı ve gereksiz doku perforasyonunu önlemek için minimum sayıda sütur kullanılmalıdır (22).

Adım 4: Donör bölgenin korunması:

Postoperatif dönemde hastanın konforu ve cerrahi sonrası kanamanın uygun şekilde ele alınması iyileşme için önemlidir. Damakta greftin alınmasından sonra oluşan yara bölgesi primer iyileşmenin gerçekleşmediği, suture edilemeyen açık bir yaradır. İyileşme sekonder olarak gerçekleşir. Ameliyat tamamlandığında bölgeye basınç uygulandıktan sonra orta veya hafif kanama varsa, yaranın üzerine kanamayı durdurma amacıyla çeşitli ürünler yerleştirilebilir ve bu ürünler periodontal patla kapatılabilir (22). Yapılan çalışmalarda hemostatikler (118, 119), mekanik bariyerler (96), biyoaktif materyaller (102, 120-124), antibakteriyel ve antiseptik ajanlar (123, 125, 126), bitkisel ürünler (123), trombosit konsantreleri (7, 127), düşük doz lazer uygulamaları (128), siyanoakrilat doku yapıştırıcıları (129) ve palatal stentlerin (130, 131) yara iyileşmesinde komplikasyonları azaltmaya yönelik etkileri olduğu bulunmakla beraber; gecikmiş yara iyileşmesi/yabancı cisim reaksiyonu (132, 133) gibi istenmeyen yan etkileri de bildirilmiştir.

2.4.2 SDG Cerrahisi Sonrası Yara İyileşmesi

Alıcı Bölgedeki Graftin İyileşmesi

Graftin başarısı bağ dokusunun hayatta kalmasına bağlıdır. Çoğu vakada epitelde dökülme meydana gelir ve bağ dokusunun alıcı bölgedeki stabilizasyonu ve beslenmesi greftin prognozunu belirleyen temel durumdur. Graft ile alıcı yatak arasındaki ara yüzün fibröz organizasyonu 1-2 gün içinde gerçekleşir (134). Graft başlangıçta alıcı yataktan, komşu diş etinden ve alveolar mukozadan gelen sıvı difüzyonu ile korunur (135). Sıvı, alıcı yataktaki damarlardan gelen transudadır ve nakledilen dokuların başlangıçta hayatta kalması için gerekli olan beslenme ve hidrasyonu sağlar.

İlk gün boyunca, bağ dokusu ödemli ve düzensiz hale gelir, dejenerasyona ve lizise uğrar. İyileşme ilerledikçe ödem çözülür ve dejenere olmuş bağ dokusunun yerini yeni granülasyon dokusu alır. Graftin revaskülarizasyonu ikinci (136) veya üçüncü (137) günde başlar. Alıcı yataktan gelen kapillerler greft içinde çoğalarak yeni kapillerlerden oluşan bir ağ meydana getirir ve önceden var olan damarlarla

anastomoz yapar (138). Greft damarlarının çoğu dejenere olarak yenileriyle yer değiştirir ve bazıları yeni dolaşıma katılır. Yüzeyin merkezi bölümü en son vaskülarize olur ve onuncu günde vaskülarizasyon tamamlanır. Epitel dejenerasyona ve dökülmeye uğrar, bazı bölgelerde tam nekroz meydana gelir (139, 140). Alıcı bölgenin sınırlarından itibaren yeni epitel ile yer değiştirir. Dördüncü günde ince bir yeni epitel tabakası oluşur ve yedinci günde rete pegler gelişir.

Heterotopik olarak yerleştirilen greftler, greftlenen epitel nekrotik hale geldikten ve yerini keratinize olmayan epitelin komşu alanlarına bıraktıktan sonra bile yapılarını (keratinize epitel) korur. Bu durum, oral mukozanın spesifik karakterinin genetik olarak önceden belirlendiğini ve bunun da bağ dokusundan kaynaklanan uyarılara bağlı olduğunu göstermektedir (82). Bu özellik, keratinize epitel ile kaplı alanlardan elde edilen ve yalnızca bağ dokusundan oluşan greftlerin kullanıldığı tekniğin temelini oluşturmaktadır (90, 141, 142).

Mikroskopik olarak, orta kalınlıktaki (0,75 mm) bir greftin iyileşmesi 10,5 haftada tamamlanır; daha kalın greftler (1,75 mm) için 16 hafta veya daha uzun süre gerekebilir (143).

Transplantasyon sırasında greft damarları boştur ve greft soluktur. Greftin rengi, vaskülarizasyon başlayana kadar ilk 2 gün boyunca iskemik grimsi beyaza dönüşür ve sonra pembe bir renk ortaya çıkar. Plazmik dolaşım birikerek, greftin yumuşamasına ve şişmesine neden olur. Bu ödem alıcı bölgeden, yeni kan damarları aracılığıyla uzaklaştırıldığında azalır. Epitel kaybı grefti pürüzsüz ve parlak hale getirir. Yeni epitel, olgunlaştıkça normal özellikler göstermeye başlar ve ince, gri ve peçe benzeri bir yüzey oluşturur. Greftin fonksiyonel entegrasyonu 17. günde gerçekleşir, ancak greft morfolojik olarak aylarca çevre dokudan ayırt edilebilir. Greft remodeling sürecinin sonunda komşu dokularla benzeşir. Bazı vakalarda, doku pembe, sert ve sağlıklı olmasına rağmen biraz bombelidir. Bu durum genellikle bir sorun teşkil etmez, ancak greft biyofilm birikimine neden oluyorsa veya estetik olarak kabul edilemez durumdaysa, greftin inceltilmesi gerekebilir. Greftlenen dokunun yüzeyinin inceltilmesi bulböz durumu azaltır, yüzey epiteli tekrar çoğalma eğilimindedir (22).

Palatinal Verici Bölgedeki Yara İyileşmesi

Ağız içi yaralarda iyileşme süreci daha hızlıdır ve daha az skar dokusu oluşur. Bu durum mukozal yaralarda proinflatuar ve pro-fibrotik sitokinlerin

daha düşük seviyelerde olması ile açıklanabilir. Ayrıca intraoral yara iyileşmesi tükürük ve çok sayıda bakteri varlığından etkilenir. Palatinal mukoza bukkal mukozadan farklı olarak; mukoza ve periostun birleşip palatinal kemiğe tutunduğu bir mukoperiost şeklindedir. Ayrıca palatinal mukoperiost bukkal mukozadan daha serttir, keratinizedir ve daha az elastin lifler içerir. Palatal mukoza bukkal bölgelerden daha kalındır. Palatinal dokunun fizyolojik ve mekanik karakteristiğindeki farklılıklar, yara iyileşmesinde de farklılıklar olmasına sebep olmakla birlikte temelde palatinal bölge yara iyileşmesi derideki yara iyileşmesine benzer seyreder (144).

2.5 Yara İyileşmesi

Vücudun en büyük organları olan deri ve mukozalar, homeostaziyi bozabilecek her türlü istilaya karşı ilk savunma hattıdır (145). Hem oral mukoza hem de kutanöz epitel yapı olarak, yüzeyel epitel tabakası ile patojenlere ve mekanik streslere karşı bariyer görevi gören altta yer alan bazal membrandan oluşur. Her iki doku tipi de desmozomlarla bağlanan keratinositlerden oluşur (146). Genel benzerlikler mevcut olsa da ağız mukozası ile deri arasında kritik yapısal ve işlevsel farklılıklar vardır. Kutanöz cilt; keratinize epidermal tabaka, dermis ve hipodermisten oluşur.

Iglesias-Bartolome ve ark. (2018) tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışma sağlıklı insan katılımcılarda ağız mukozası ve cildin moleküler, mikroskobik ve makroskobik yara iyileşme dinamiklerini karakterize ederek, ağız yaralarının cilt yaralarıyla karşılaştırıldığında yara kapanmasının ve re-epitelizasyonunun hızlandığını göstermiştir. Ağız mukozası ve cildin farklı transkripsiyonel kimliklere sahip olduğu, ağız yaralarında daha erken zaman noktalarında gen ifadesinin bazal koşullara geri döndüğü, keratinosit aktivasyonunun arttığı ve antimikrobiyal savunma belirteçlerinin yükseldiği gözlemlenmiştir (147).

Ağız mukozası; çok katlı yassı epitel, bazal lamina, lamina propria ve submukoza katmanlarından oluşur (148-150). Ağız boşluğunun damak ve diş eti bölgeleri rutin olarak daha büyük mekanik kuvvetlere ve buna bağlı olarak yeme ve çiğnemenin kaynaklanan fiziksel travmaya maruz kalır, bu nedenle bu bölgelerde keratinize epitelyumda artış vardır (151). Buna karşılık, oral mukozanın yanak

dokusu gibi daha az fiziksel strese maruz kalan elastik bölgeleri tipik olarak gevşek ekstraselüler matriks içeren keratinize olmayan epitelden oluşur (148).

Yaralanan bir ağız mukozası , milyonlarca mikroorganizma içeren karmaşık bir ağız mikroflorası nedeniyle bakteriyeminin neden olduğu enfeksiyonlara karşı hassastır (145). Periodontal cerrahi ve diş çekimi gibi tedavi prosedürlerinde ağız boşluğunda meydana gelen bir yaralanmayı takip eden enfeksiyonlar bakteriyemi riskini artırabilir (152). Oral mikroçevre, insanlarda sadece periodontitiste 500 den fazla tür içeren ve enfeksiyonlara katkıda bulunabilecek milyonlarca mikroorganizmanın bulunduğu karmaşık bir mikroflora ile ilişkilidir (153, 154). Debelian ve ark. (1998) yirmi altı hastada yaptıkları bir çalışmada endodontik tedaviden on dakika sonra kan dolaşımına salınan mikroorganizmaların izini sürmüştür. Hastalardan alınan kan sonuçlarına göre anaerobik bakterilerin ve diğer oral mikroorganizmaların kanda varlığını tespit etmişlerdir; bu durum enfekte bölgeden bakterilerin akciğerlere, kalbe ve periferik kılcal sisteme ulaşmış olabileceğini düşündürmüştür (155). Oral mukoza enfeksiyonu sonrası meydana gelebilecek bakteriyemi sistemik inflamasyona ve sepsise de yol açabilir (156). Oluşabilecek bir sistemik enfeksiyon endokardit, eklem enfeksiyonları, Behçet sendromu veya Crohn hastalığına yol açabilir. Bu nedenle, vücudun doğuştan gelen dengesini tehlikeye atabilecek ve sistemik enfeksiyonlara yol açabilecek oral enfeksiyonları azaltmak için yara iyileşmesi desteklenmelidir (152, 157).

Ağız ortamına özel olarak tükürük, ağız homeostazisinde rol oynayan müsinler, histatinler, peptidler, peroksidaz ve büyüme faktörleri içerir. Farklı genomik ekspresyon modelleri, kutanöz yaraların aksine, oral mukozanın minimum yara iziyle hızlı iyileşmeyi desteklediğini göstermektedir (158). Oral mukoza makrofajlar, T hücreleri ve nötrofillerin daha düşük infiltrasyonu, iyileşme süreci sırasında inflamasyona karşı doğası gereği daha az reaktiftir (159, 160). Oral epitel, yara iyileşmesi sırasında hipertrofik skarlarla katkısıyla tanınan bir profibrotik ve pro-inflamatuar sitokin olan dönüştürücü büyüme faktörü beta-1'in (TGF- β 1) daha düşük ekspresyonuna sahiptir (161).

Ağız boşluğuna özel olarak, pH'ı 5,5 ila 7 arasında değişen zayıf bir tampon olan tükürüğün, sürekli olarak hidrasyon ve sıcaklık sağlamanın yaranın yeniden epitelizasyonunu hızlandırdığı gösterilmiştir. Tükürük ayrıca fibroblast çoğalmasına ve göçüne yardımcı olarak, keratinosit dönüşümünü artırarak ve büyüme faktörlerini serbest bırakarak yara iyileşmesine yardımcı olabilecek

histatinler, antimikrobiyal peptitler ve müsinler içerir. Tükürük histatin ailesinin üyeleri, hücre yayılmasını ve hücre göçünü artırarak in vitro yara kapanmasını destekler. (162-165).

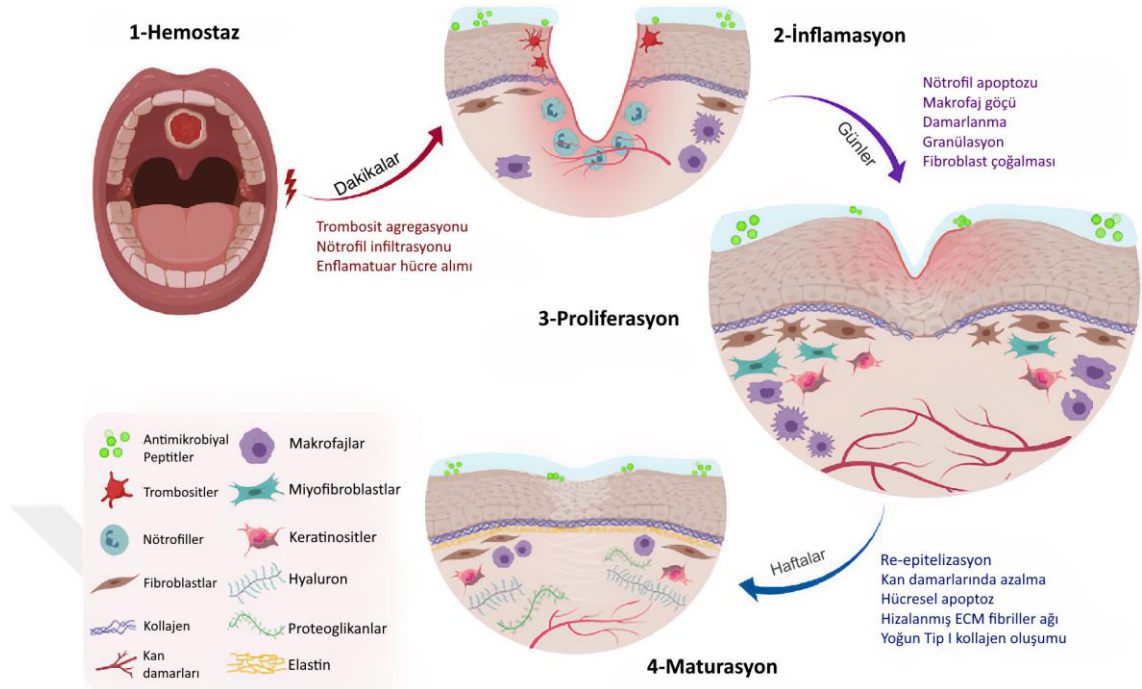
Genel olarak primer, gecikmiş primer ve sekonder yara iyileşmesi olmak üzere 3 tip yara iyileşmesi vardır. Serbest diş eti grefti cerrahisinde, sert damak verici bölgesindeki yara iyileşmesi sekonder yara iyileşmesi mekanizmasıyla gerçekleşmektedir (166).

2.5.1 Sekonder Yara İyileşmesi

Sekonder iyileşme; granülasyon dokusu ve takiben yara kontraksiyonu ve epitelizeasyonu ile gerçekleşir. Sekonder yara iyileşmesi; daha uzun iyileşme süresi, daha fazla enfeksiyon ve skar dokusuna neden olabilecek doku defekti ile karakterizedir. Primer iyileşmede olan inflamasyon, matris oluşumu, epitelizeasyon ve skar dokusu matürasyonu süreçleri sekonder iyileşmede de görülür ancak bazı önemli farklılıklar vardır. Sekonder iyileşmede inflamasyon fazı daha belirgindir ve daha fazla granülasyon dokusu vardır. Granülasyon dokusu yeni kapiller, proliferatif fibroblastlar, kollajen, proteoglikan, fibronektin, laminin içerir. İdeal yara iyileşmesinde kollajen sentezi, kollajenin matürasyonu ve kollajen lifleri arasındaki bağlar gerilme kuvvetinin oluşumuna katkı sağlar. Sekonder yara iyileşmesinde ise epitelizeasyonlar skar dokusunda gerilme kuvvetinin oluşumunu sağlar dolayısıyla epitelizeasyonun bütünlüğü sağlayacak şekilde tamamlanması önemlidir. Sekonder iyileşmede primer yara iyileşmesine göre miyofibroblastlar tarafından gerçekleştirilen yara kontraksiyonu daha baskındır. Sekonder iyileşme yavaş işleyen bir süreçtir ve epitelizeasyonun tamamlanması 4-8 haftayı alabilir (167-169).

Yara iyileşmesi 4 fazdan oluşur: (Şekil 2.5.)

- Hemostaz
- İnflamasyon
- Proliferasyon
- Matürasyon



Şekil 2.5. Yara İyileşmesinin Fazları (145)

2.5.2 Hemostaz

Hemostaz, bir kesik veya yaralanmadan kaynaklanan kanamayı kan pıhtısı oluşturarak durduran, fizyolojik bir süreçtir. Kanama, damar duvarının bütünlüğü bozulduğunda subendotelyal matrisin kana maruz kalması durumunda meydana gelir. Damar endotelinin hasar görmesi sonucu saniyeler içerisinde bağışıklık sistemi devreye girer (170). Yaralanmanın ardından, yara bölgesinde aşırı kanamayı önlemek için hemostatik kaskad başlatılır. Daha büyük damarlarda vazokonstriksiyon kan akışını önemli ölçüde sınırlandırır ve böylece etkilenen bölgede daha fazla kan kaybı önlenir. Açığa çıkan ekstraselüler matriks, lokal dolaşımdaki trombositlerin aktivasyonuna neden olarak hemostatik kaskadın başlatılmasını sağlar (171, 172). Trombositler; vazoaktif araçlar, proteazlar, sitokinler ve büyüme faktörlerinin kemotaktik sinyaller aracılığıyla salınımı ile biyolojik olarak aktif ürünler üretir (154, 173, 174). Kan damarları kanamayı önlemek için daralır ve trombositler fibrin polimerizasyonu ile güçlendirilen trombosit tıkaçlarını oluşturacak şekilde yapışarak yarayı kapatmak amacıyla fibrin pıhtısı oluşturur. Fibrin-fibronektin pıhtıları geçici bir ekstraselüler matriks olarak destek sağlar,

epitel hücrelerinin ve fibroblastların yara bölgesine göç etmesine izin verir (154, 174).

Kan pıhtısının oluşum süreci, yaralanmadan sadece birkaç saniye sonra etkinleştirilir ve yara bölgesinde lokalize kalır. Bu süreç tromboembolik komplikasyon riskinden korunmak için çok sıkı bir şekilde düzenlenmiştir (175). Pıhtılaşma kaskadı ile fibrinolitik yol arasındaki etkileşimler trombohemorajik dengenin korunmasında son derece kritiktir (176).

Hemostaz; primer ve sekonder hemostaz olmak üzere iki aşamadan oluşur. Primer hemostaz, trombositlerin aktivasyonu ve toplanması sonrası geçici bir trombosit tıkaçı oluşumuyla sonuçlanır. Sekonder hemostaz ise pıhtılaşma kaskadının aktivasyonunu ifade eder ve böylece yara üzerinde fibrin ağının birikmesini sağlar. Bu fibrin ağı, kan akışını tamamen durduran güçlü bir pıhtı oluşturur (177).

Primer hemostaz

Trombositlerin hemostazda oynadığı rolün önemi literatürde açıkça ortaya konmuştur. Normal hemostazın gerçekleşmesi için yeterli fonksiyon ve trombosit sayısı gereklidir (178). Primer hemostazda; hasarlı damar sistemi ile trombositler arasındaki etkileşimler ve bunların yanıtları üzerinde durulmaktadır ve primer hemostaz yaralanma bölgesinde kan akışını geçici olarak engelleyen primer hemostatik tıkaçın oluşumunu içerir. Bu aşama öncelikle düz kas kasılmalarını, subendotelyal matrisin kanla temasını ve damarların endotel hücrelerinin primer tıkaç oluşumuna yönelik tepkilerini içerir (179, 180).

Primer hemostatik tıkaçın oluşumu sırasında, ilk önce trombositler aktive edilir, bunu adezyon, sekresyon, agregasyon ve kontraksiyon gibi bir dizi olay takip eder (181). Normal şartlarda sürekli olarak trombositlerin damar duvarlarına yapışmasına izin vermeyen prostasiklin ve antitrombotik nitrik oksit üretilir. Travmatik bir yara meydana geldiğinde ise von Willebrand faktörü (vWF), kollajen ve prokoagülan proteinler gibi vasküler subendotelyal bileşenler açığa çıkar. Bunlar pıhtılaşma kaskadını aktive eden trombojenik bileşenlerdir (176, 182).

Trombositler vWF ve kollajen aracılığıyla endotele bağlanır ve böylece trombositler kollajen, epinefrin, adenosin difosfat ve trombin yoluyla aktive olur. Aktivasyon sonrası trombositler, adeziv özelliklerini daha da geliştirmek için

şekillerini değiştirir. Aktive edilmiş trombositler, yaralı bölgeye daha fazla trombosit çeken ve böylece primer hemostatik tıkaçın oluşumuna yardımcı olan tromboksan A2 gibi çok sayıda aracılığı serbest bırakır (183).

Sekonder hemostaz

Sekonder hemostaz, fibrinojenin trombin tarafından fibrine dönüştürülmesiyle sonlanan pıhtılaşma kademesini içeren serin proteazlarının baskın olduğu bir dizi olaydan oluşur. Damar duvarları yırtıldığında kan ekstravasküler dokulara sızar. Bu dokular, bol miktarda faktör VIIa için ko-faktör görevi gören doku faktörü (TF) içerir (184). Bu ikisi, faktör IX ve faktör X'u etkinleştiren bir kompleks oluşturur; bu, ekstrinsik yol olarak bilinen pıhtılaşma yoludur. Faktör X, ko-faktörü VIIIa ile birlikte faktör IXa tarafından aktive edilir. Protrombin daha sonra faktör Xa ve onun kofaktörü Va tarafından aktive edilir ve trombin salınır (185).

Tüm pıhtılaşma kademesindeki ana serin proteaz, birçok önemli adımda rol alan trombindir. Trombin; fibrinojenin yara üzerinde çözünmeyen bir ağ yapısına sahip olan fibrine dönüşümünü düzenler. Bu olay trombosit agregasyonuna paralel olarak gerçekleşir (186). Trombin ayrıca Faktör XIII'ü aktive eder. Faktör XIII fibrin ağının çapraz bağlanmasını kontrol eder ve böylece pıhtıyı doğrudan güçlendirir (187).

Serin proteaz inhibitörlerinin çoğunluğu serpin inhibitörleri ailesine aittir ve tüm serin proteazları devre dışı bırakarak pıhtılaşma kademesini aşağı doğru düzenlerler (188). Antitrombin, ana serin proteaz inhibitörüdür. Heparin veya heparan sülfat yardımıyla faktör Xa, trombin, faktör IXa ve faktör XIa gibi çok sayıda serin proteazı down regüle eder (189).

Sekonder hemostaz, doku faktörü yolu (ekstrinsik yol) ve temas aktivasyon yolu (intrinsik yol) olmak üzere esas olarak iki başlangıç yolu tarafından aktive edilen pıhtılaşma kademesini içerir. Ekstrinsik yolun, kan damarına yönelik dış hasardan sonra hızlı tepki verilmesinde birincil öneme sahip olduğu bilinmektedir (190).

Bu yol başta kandaki aktive edilmiş faktör FVIIa olmak üzere çeşitli pıhtılaşma faktörlerini içerir. Hasarlı damardan kan kaçışını takiben FVII, stromal fibroblastların ve lökositlerin (doku faktörü taşıyan hücreler) yüzeyinde bulunan

metalo proteinaz (MMP) gibi proteazları salgılamak için yara bölgesine ilk nötrofiller göç eder (197). Daha sonra, erken inflamatuvar faz sırasında nötrofiller, re-epitelizasyonun başlatılmasına yardımcı olan monositler de dahil olmak üzere diğer bağışıklık hücrelerinin göçü için bir sitokin ve büyüme faktörleri salgılama kaskadı başlatır (198). Yara yatağı mikroorganizmalardan arındırıldıktan sonra nötrofiller; ekstrüzyon, apoptoz ve fagositoz yoluyla yara bölgesinde sayıca azalır. Yara iyileşmesinin bozulması veya uzaması durumunda nötrofiller, uzun süreli inflamatuvar faz sırasında anormal şekilde varlığını sürdürür ve sürekli proteaz üretimi yoluyla kronik bir yara ortamı yaratır (199).

Yaralanmadan yaklaşık 48 ila 72 saat sonra monositler yaraya göç eder ve makrofajlara dönüşmek üzere farklılaşırlar. Makrofajlar yara iyileşmesinin inflamatuvar fazı sırasında esas olarak "pro-inflamatuvar" M1 makrofaj polarizasyonu yoluyla baskın hücre tipi olarak görev yaparlar. Makrofajlar; keratinositlerin ve fibroblastların hücre göçünü düzenleyen interlökin-1, interlökin-6, fibroblast büyüme faktörü (FGF), trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve TGF- β dahil olmak üzere sitokinler salgırlar (154, 200). Geç inflamatuvar faz sırasında, makrofajlar "anti-inflamatuvar" M2 makrofaj polarizasyonu yoluyla proliferatif iyileşmeye yol açar ve interlökin-10 gibi rejeneratif sitokinleri salgılamaya devam eder. M2 makrofajları, endojen "anti-inflamatuvar" sitokinlerin up-regüle edilmesine ve yaranın yakınında önceden salgılanan "pro-inflamatuvar" sitokinlerin down-regüle edilmesine yardımcı olur (201). Patojenlerin bağışıklık hücresi aracılığıyla ortadan kaldırılmasının ardından kan damarı geçirgenliğinde artış olur ve kılcal damarlardan transüda sızıntısı, proliferasyon aşamasına yol açar (174, 202).

2.5.4 Proliferasyon

Proliferasyon evresi yaralanmadan sonraki günlerde başlar ve rejeneratif sitokinlere ve büyüme faktörlerine yanıt olarak üç haftaya kadar sürer. Bu aşamada yara kenarlarından re-epitelizasyon oluşmaya başlar (171).

Mevcut damar ağlarının yeniden kurulması ve yeni kan damarlarının oluşması, başarılı yara iyileşmesinin ayırt edici özellikleridir. Anjiyogenez , doku perfüzyonunu yeniden sağlamak, mikrosirkülasyonu sağlamak, oksijenasyonu

artırmak, kollajen çapraz bağlanmasını ve yara matürasyonunu desteklemek için mevcut damar ağlarından yeni kan damarlarının filizlendiği süreçtir (203, 204).

En iyi karakterize edilmiş pro-anjiyogenik düzenleyicilerden birisi olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), kan damarlarının oluşumunu uyaran ve endotel hücre çoğalmasına, farklılaşmasına ve göçüne yardımcı olan bir proteindir (203, 205). Bununla birlikte, anormal anjiyogeneze ilişkili anjiyogenik mediatörlerin dengesizliği (örn. diyabetik venöz staz ülserleri) nedeniyle yara iyileşmesinin bozulduğu bazı senaryolar ortaya çıkabilir (203, 206).

Yara proliferasyon aşamasında ilerledikçe, yarayı iyileştirecek besinleri ve hücreleri sağlayan iyileşme kenarına yakın kılcal damarlarda bir artış olur. Ek olarak, trombosit tıkaçlarının oluşturduğu geçici fibrin-fibronektin ekstraselüler matrisinin yerini, granülasyon dokusu oluşumuna yol açan oldukça vaskülarize bir doku olan stroma alır. Granülasyon dokusunun remodelingi; FGF, EGF ve VEGF gibi pro-rejeneratif büyüme faktörlerini sağlayan M2 makrofajları tarafından gerçekleştirilir (174, 204). Fibroblastlar geçici matrise göç eder ve ekstraselüler matrisin yeniden şekillenmesi için tamamlayıcıdır. Bu hücreler, iyileşen dokunun yapısal bütünlüğünü sağlamak için kollajen ve fibronektin dahil olmak üzere matris proteinlerini bırakır (171, 207, 208). Göçmen fibroblastlar miyofibroblastlara farklılaşarak yara kenarı iyileşmesini desteklemek için yara kasılma sürecini başlatır ve yara iyileşmesinin matürasyon aşamasına öncülük eder (209).

2.5.5 Matürasyon

Yara iyileşmesinin son aşamasında onarılan doku, yaralanmadan yaklaşık üç hafta sonra başlayabilen ve yaralanmadan sonra iki yıla kadar sürebilen bir remodeling ve matürasyon aşamasından geçer (210). Proteaz aktivitesi, özellikle matriks metalloproteazlar (MMP), ekstraselüler matrisin (ECM) birikmesi ve bozulması arasında bir denge sağlayarak olgunlaşma aşamasında iyileşmeye yardımcı olur (211). Bununla birlikte, iyileşmenin uzun sürmesi durumunda, proinflamatuvar sitokinler yüksek düzeyde MMP üretimini indükleyip aşırı ECM yıkımına neden olarak dengesizliğe yol açabilir (212). Bu nedenle, proteaz inhibitörlerinin lokal olarak verilmesinin, yara bölgesindeki proteaz ekspresyonunu düzenleyip ECM'nin yeniden şekillenmesini teşvik ederek iyileşme sürecine yardımcı olduğu gösterilmiştir (213).

Yara olgunlaşması sırasında aktive olan miyofibroblastlar matriks üretimini bırakır ve granülasyon dokusu yavaş yavaş homeostazise dönerken yara bölgesini yeniden şekillendirmeye başlar. Fibroblastlar ve makrofajlar gibi hücreler apoptoza uğradıkça yara yatağı daha az hücresele hale gelir (214).

Geçici ECM, gevşek fibronektin doku ağlarından daha büyük ve daha yoğun kollajen demetlerine geçiş yapar (154, 174). Büyük kan damar ağları dallanmaya başlar ve ECM'nin fibrilleri daha uyumlu bir yapıya dönüşür (210). Onarılan doku homeostaza dönerken keratinositler ve makrofajlar gibi yerleşik hücreler kalan kalıcı ECM'yi yeniden şekillendirmeye devam eder (210, 215).

Palatal yara iyileşmesinin ağız içindeki diğer bölgelerdeki iyileşmeden en önemli farkı remodelling aşamasında izlenir. Palatal yara iyileşmesinin son aşamalarında hücre sayısı ve kollajen miktarı normal mukoperiosttakinden fazla olarak görülür. Tip I kollajen lifleri transvers olarak dizilirler ve sıkışık haldedirler, aynı zamanda damar miktarı da azalmıştır. Klinik olarak da belirlenebilen skar dokusu oluşur (216). Epitelizasyonun tamamlanması genellikle 3-5 hafta sürebilmektedir (94). Epitelizasyon sürecinin değerlendirilmesinde hidrojen peroksit sıklıkla kullanılmaktadır; kabarcıklanmanın olmaması, hidrojen peroksitin bağ dokusuna nüfuz edemediğini ve oksijeni serbest bırakmadığını gösterir; bu da tam epitelizasyonun mevcut olduğu anlamına gelmektedir (217).

2.5.6 Ağız Boşluğunda Kötü Yara İyileşmesinin Nedenleri

Yaralanma sonrası vücut homeostazisini sağlamada başarısız olduğunda, yara iyileşmesinin daha önce açıklanan aşamaları bozulur. Fibrozis veya kronik ülserlere yol açan patolojik yanıtlar ortaya çıkabilir ve bu durum doku yenilenmesinin bozulmasına neden olur (202). Örneğin, inflamasyon 7 günden daha uzun sürdüğünde inflamatuvar faz anormal şekilde devam edebilir bunun sonucunda gecikmiş epitelizasyon ve doku nekrozu meydana gelir. Yara iyileşmesindeki bozulma, proinflamatuvar mediyatörlerin sürekli salgılanmasından kaynaklanabilir ve granülom oluşumu, fistül oluşumu, yaranın açılması, ülserler ve aşırı kanama ile karakterize edilir (154, 218). İyileşmenin normal aşamalarında meydana gelen bozulmalar sonrası gecikmiş akut yaralar ve kronik yaralar gibi anormal yara iyileşmeleri görülür. Bu tür yaralar sıklıkla gecikmiş, eksik veya koordine olmayan iyileşme süreci nedeniyle patolojik inflamasyon durumuna girer (218).

Ağız boşluğundaki yara iyileşmesi tipik olarak altta yer alan sağlıklı kemik dokusu varlığında skar dokusu olmadan gerçekleşir (207). Bunun nedeni, oral yara iyileşmesinde inflamatuvar fazın erken başlaması, daha az kan damarı, kemik iliğinden kaynaklanan daha fazla hücre, hızlı re-epitelizasyon ve hızlı fibroblast çoğalmasındır.

Damakta yara iyileşmesi altta sağlıklı kemik bulunmadığında daha zordur. Bu gibi durumlarda yara iyileşmesine burun ve antrumda perforasyon ve ciddi skarlar eşlik edebilir (174, 219).

Serbest diş eti greftinde palatal donör bölgesinin iyileşmesi, fibroblast proliferasyonu, kollajen sentezi, anjiyogenez ve yara kontraksiyonu yoluyla gerçekleşir. Ek olarak revaskülarizasyon, bağışıklık ve epitelyal hücre proliferasyonu optimal yara iyileşmesi için çok önemli faktörlerdir (220). İyileşme sürecini hızlandırmak ve damak yarasının neden olduğu uzun süreli kanamayı ve ağrıyı azaltmak amacıyla, hemostatik ajanlar (örn. emilebilir sentetik kollajen, emilebilir jelatin sünger, siyanoakrilat, oksitlenmiş rejenere selüloz, ferrik subsülfat) gibi malzemeler ve trombosit konsantresi kullanılmıştır (118, 121, 221).

2.5.7 Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Oksijenasyon

Oksijen, hücre metabolizması özellikle ATP yoluyla enerji üretimi için önemlidir ve neredeyse tüm yara iyileşme süreçleri için kritik öneme sahiptir. Yaraların enfeksiyondan korunmasını sağlar, anjiyogenezi indükler, keratinosit farklılaşmasını, göçünü ve yeniden epitelizasyonunu artırır, fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini artırır ve yara kontraksiyonunu destekler. Ek olarak, patojenleri oksidatif olarak öldüren önemli bir faktör olan süperoksitlerin, polimorfonükleer lökositler tarafından üretim seviyesi oksijen seviyelerine kritik derecede bağlıdır (222, 223).

Vasküler bozulma ve metabolik olarak aktif hücrelerin yüksek oksijen tüketimi nedeniyle, erken yaranın mikro ortamı oksijenden yoksundur ve oldukça hipoksiktir. İlerleyen yaş ve diyabet de dahil olmak üzere birçok sistemik durum, vasküler akışın bozulmasına neden olabilir ve böylece zayıf doku oksijenlenmesine zemin hazırlar. Bu durum da yara iyileşmesi döneminde hipoksik bir yara yaratır. Kronik yaralar özellikle hipoksiktir; 30 ila 50 mm Hg'lik kontrol doku değerlerinin

aksine, kronik yaralarda doku oksijen gerilimleri transkütanöz olarak 5 ila 20 mm Hg arasında ölçülmüştür (224).

Oksijenizasyonun sağlanamadığı yaralarda iyileşme bozulur. Yaralanma sonrası meydana gelen geçici hipoksi yara iyileşmesini tetikler, ancak uzun süreli veya kronik hipoksi yara iyileşmesini geciktirir (222, 223).

Optimum yara iyileşmesi için uygun oksijen seviyesi çok önemlidir. Hipoksi, büyüme faktörlerinin salınması ve anjiyogenez gibi yara iyileşmesi süreçlerini uyarırken; iyileşme sürecini sürdürmek için oksijene ihtiyaç vardır (222).

Enfeksiyonlar

Cilt yaralandığında normalde cilt yüzeyinde bulunan mikroorganizmalar alttaki dokulara erişim sağlar. Lokal enfeksiyon/kritik kolonizasyon, mikroorganizma replikasyonunun ve lokal doku tepkilerinin başlangıcının olduğu bir ara aşamadır. İnvaziv enfeksiyon, bir yara içinde çoğalan organizmaların varlığı ve ardından konakçının yaralanması olarak tanımlanır (225).

İnflamasyon, yara iyileşme sürecinin normal bir parçasıdır ve kontamine mikroorganizmaların uzaklaştırılmasında önemlidir. Ancak yeterli dekontaminasyon olmadığında mikrobiyal eliminasyon tamamlanmadığı için inflamasyon uzayabilir. Hem bakteriler hem de endotoksinler, interlökin-1 (IL-1) ve TNF- α gibi pro-inflamatuar sitokinlerin uzun süreli yükselmesine yol açarak inflamatuvar fazı uzatabilir. Bu durum devam ederse yara kronikleşebilir ve iyileşme gerçekleşmeyebilir. Bu uzun süreli iltihaplanma aynı zamanda ECM' yi bozabilen bir proteaz ailesi olan matriks metalloproteinazların (MMP) artmasına da yol açar. Artan proteinaz içeriğine paralel olarak, proteinaz inhibitörlerinde azalma meydana gelir. Proteinaz dengesindeki bu değişim, kronik yaralarda ortaya çıkan büyüme faktörlerinin hızla bozulmasına neden olabilir (225, 226).

Yabancı Cisimler

Yabancı cisimler inflamatuvar fazın uzamasına, enfeksiyona ve yara iyileşmesinde gecikmeye neden olurlar (227).

Yaş

Sağlıklı yetişkinlerde yaşlanmanın etkisinin yara iyileşmesinde geçici bir gecikmeye neden olduğu, ancak iyileşme kalitesi açısından gerçek bir bozulmaya neden olmadığı yaygın olarak kabul edilmektedir (228, 229). Yaşlılarda gecikmiş yara iyileşmesi, kemokin üretimindeki değişiklikler ve makrofajların fagositik kapasitesinin azalmasıyla birlikte yara bölgesine T hücresi infiltrasyonunun gecikmesi gibi değişen bir inflamatuvar yanıtla ilişkilidir (230). Genç farelerle karşılaştırıldığında yaşlı farelerde gecikmiş re-epitelizasyon, gecikmiş kollajen sentezi, gecikmiş anjiyogenez, azalmış kollajen birikimi, azalmış kollajen döngüsü ve yara gücünde azalma gözlemlenmiştir (229). Yaşın kötü yara iyileşmesinin nedeni olduğu öne sürülse de bu durum kanıtlarla desteklenmemektedir (231).

Beslenme

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar kronik inflamasyonun, düşük doz aspirinle birlikte alınması önerilen balık yağındaki çoklu doymamış yağ asitleri (eikosapentaenoik asit ve dokosaheksaenoik asit vb.) açısından zengin bir diyetle iyileştirilebileceğini bildirmektedir (232). Kronik inflamatuvar süreçlerin tedavisi için omega-3 yağ asitleri açısından zengin bir diyet önerilebilir (233, 234).

Yetersiz beslenme, etanolün kötüye kullanımıyla birlikte ağız kanseri olan bazı hastalarda ve sosyal olarak izole edilmiş depresif yaşlı hastalarda yara iyileşmesinde bir sorundur. Alkol metabolizması, sağlıklı dokuya zarar veren asetaldehit, reaktif oksijen radikalleri ve diğer moleküllerin oluşumuna yol açar. Yara iyileşmesinin neredeyse tüm aşamaları etanol tüketiminden olumsuz etkilenir (235). Protein ve vitamin eksiklikleri de yara iyileşmesini etkiler (236).

Diyabet

Diabetes mellitus, dokularda toksik sorbitol birikimi, besin ve oksijen difüzyonunu engelleyen perikapiller albümin birikimi ve bozulmuş kollajen sentezi ve kollajen olgunlaşması nedeniyle yara iyileşmesini bozabilir (174). Diyabetli hastalar aynı zamanda inflamatuvar fazın daha uzun sürmesine neden olan makrofaj fonksiyon bozukluğu da sergilerler (234).

Sigara

Sigaranın yara iyileşmesinin tüm aşamaları üzerinde ciddi olumsuz etkileri vardır. Ameliyattan 4 hafta önce sigarayı bırakmanın, inflamatuvar faz üzerinde olumlu etkileri vardır ancak proliferasyon fazı bozulur. C ve E vitamini takviyelerinin sigara içen bireylerde özellikle kollajen senteziyle ilgili hasarı azaltılabileceği gösterilmiştir (237).

İlaçlar

Bifosfanatlar, denosumab ve biyolojik ilaçlar; ülserler, yara açılması, kemik nekrozu, fistüller ve antrum perforasyonları gibi klinik belirtilerle birlikte ciddi yara iyileşmesi sorunlarına neden olabilir (154). Kortikosteroidler inflamasyon, re-epitelizasyon, angiogenezis, fibroblast proliferasyonu, kollajen sentezi ve yıkımını olumsuz yönde etkileyerek yara iyileşmesinin gecikmesine neden olur (238). Antineoplastik ve antikoagülan ilaçların da yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (218).

Kemoterapi-İmmünosüpresyon

Ağız kanseri için kemoterapi, aktif tedavi aşamasında oral mukozit ile sonuçlanabilir ve in vitro çalışmalar, kemoterapi sırasında yara iyileşmesinin bozulduğunu göstermektedir (239). Kan trombositleri ve beyaz kan hücreleri yara iyileşmesinde oldukça önemlidir; bu nedenle aktif immünosüpresyon veya kemoterapi sırasında yara iyileşme komplikasyonları gözlenir (240).

Radyoterapi

Radyasyonun ameliyat sonrası yara iyileşmesi üzerindeki etkileri doza ve fraksiyona bağlıdır ve temel olarak kronik vasküler hasara yol açar. Bu aynı zamanda ağız içinde ameliyat sonrası ışınlamaya maruz kalan transfer dokusu için de geçerlidir (241). Fibrozis, atrofi, oral mukozanın daralması, fistül oluşumu, yara açılması, iyileşmeyen yara ve deri nekrozu radyasyon tedavisinin belgelenmiş yan etkileridir (242-244).

Postoperatif Kanama

Ameliyat sonrası kanama granülasyon dokusu oluşumunu bozar ve iyileşme sürecini yavaşlatır (219). Kalıtsal ve edinilmiş kanama eğilimleri yalnızca patolojik kanama varlığında yara iyileşmesinin bozulmasına neden olur (245).

Kanama genellikle ameliyattan sonraki 3 ila 7 gün içinde yeni kılcak damarların oluştuğu ve hala fragil olduğu dönemde meydana gelir. Bu noktada hafif bir irritasyon bile kanamaya neden olabilir (246). Bir hasta, oral bölgede yapılan bir cerrahi işlemin ardından kanama konusunda endişelendiğinde, hastanın duygusal/zihinsel durumu kaygı, stres ve korku içerecektir. Bu duygular, sempatik tonusu artıran endojen katekolaminlerin salınmasını teşvik eder. Artan kan basıncı ve kalp atış hızı, yara bölgelerinden kanamayı başlatabilir. Ayrıca hastanın emosyonel durumu, net bir şekilde odaklanmasına ve ameliyat sonrası talimatları takip etmesine izin vermeyebilir; bu nedenle bir aile üyesinin yardımı ve güvencesi faydalı olabilir. Hastayı kliniğe çağırarak gerekebilir (219).

İntraoperatif/primer kanamanın kontrolü

Ameliyat sırasındaki kanamanın mümkün olan en kısa sürede kontrol altına alınması gerekir. Kontrolsüz kanama hastayı riske atar, ameliyat alanında görüşü kısıtlar ve ameliyatın tamamlanmasını geciktirir. Gereksiz travmayı önlemek için cerrahi kesilerin iyi planlanması ve hassas bir şekilde yapılması gerekir. Düzensiz, pürüzlü insizyonlar ve oral mukoza veya periostun yırtılması hemostazı tehlikeye atacaktır (247).

Oral cerrahi işlemler için vazokonstriktörlü lokal anestezi gereklidir. Lokal anesteziğin vazokonstriktörler (örneğin epinefrin) ile formüle edilmesinin bir nedeni, enjeksiyon bölgesindeki kan damarlarını daraltmak, enjeksiyon bölgesine kan akışını azaltmak ve böylece enjeksiyon bölgesindeki kanamayı en aza indirmektir. Vazokonstriktörler ayrıca anestezi maddenin kan dolaşımına geçişini yavaşlatır ve böylece kandaki anestezi seviyesini düşürerek anestezi doz aşımı reaksiyonu riskini azaltır. Vazokonstriktörler ayrıca sinirlerin içindeki ve etrafındaki lokal anestezi konsantrasyonunun daha yüksek olmasını sağlar, böylece lokal anestezi maddenin etki süresini uzatır (248).

Kanamayı önlemek veya en aza indirmek için epinefrin içeren lokal anestezi lokal olarak operasyon alanına infiltre edilebilir. Bununla birlikte, cerrahi bölgedeki aşırı vazokonstriksiyon iyileşmeyi tehlikeye atacağından ve rebound

etkilerinden dolayı ameliyat sonrası hemostazı zorlaştıracığından minimum miktarda lokal anestezi kullanılmalıdır (248).

Vazokonstriktör etki ortadan kalktığında ve rebound vazodilatasyon oluştuğunda kanama belirgin hale gelecektir. Serbest diş eti grefti operasyonunda sık damak kubbesi ve ince diş eti biyotipi, damar hasarı riskini önemli ölçüde artırabilir (246). Damarların küçük bir hemostat ile klemplenmesi veya rezorbe olabilen bir suture yerleştirilmesi kanamayı kontrol etmede etkilidir. Dikişler atıldıktan sonra ameliyat bölgesine nemli bir gazlı bezle hafif kompresyon uygulanabilir. Hemostazı sağlamak için basıncın en az 5 dakika sürdürülmesi gerekir (219). Gazlı bez yerine mikrofibriler kollajen hemostat, oksitlenmiş rejenere selüloz ve emilebilir jelatin sünger uygulanabilir ve birkaç dakika içinde etkili olur (118, 249). Alternatif olarak hemostatik ajanlar (örn. alüminyum klorür, ferrik sülfat), epinefrinli lokal anestezi veya akrilik damak stent kullanılabilir (95).

2.6 SDG Cerrahisinde Yaşanan Komplikasyonlar

Serbest diş eti grefti ve subepitelyal bağ dokusu grefti prosedürlerinden sonra komplikasyonlar ve atipik iyileşme yanıtları literatürde rapor edilmiştir (95, 250-253). Belgelenen komplikasyonların çoğu donör bölgeyle ilişkilidir. Serbest yumuşak doku greftinin alınması; aşırı kanamaya, ameliyat sonrası kemiğin açığa çıkmasına ve cerrahi prosedür sonrası damakta açık kalan yaraya bağlı ağrı, tekrarlayan herpetik lezyonlara neden olabilir (95). Mukosel (250) ve arteriyovenöz şant (251) vakaları da rapor edilmiştir. Serbest diş eti greftiyle ilişkili komplikasyonlar arasında greft ve palatal doku nekrozu, aşırı kanama, donör ve/veya alıcı bölgelerde uzun süreli ağrı/rahatsızlık, enfeksiyon ve greftin büzülmesi yer alır (254). Donör alan için asıl endişe, palatal kalınlığın yetersiz olduğu veya primer kapamanın sağlanamadığı durumlarda gerçekleşen doku nekrozudur (90, 255).

2.6.1 Ağrı

Damaktan greft alınması sonrası en sık görülen postoperatif komplikasyon ağrıdır ve bazı hastalar işlemiden on yıl sonra bile bu rahatsızlığı hatırlamaktadır (256). Sigara içmek, 4 mm'den az damak kalınlığı ve 2 mm'den fazla greft kalınlığı,

serbest diş eti grefti alınmasını takiben daha fazla postoperatif ağrı ile ilişkilendirilmiştir (6). Postoperatif ağrı, erken iyileşme döneminde sekonder olarak iyileşen donör bölgenin travmaya uğraması sonucu da olabilir. Palatinal bölgeden serbest diş eti grefti elde edilmesinden sonra algılanan ağrının, yara yüzey alanından ziyade yara derinliği ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (6, 257).

Ameliyat sonrası donör bölgesi rahatsızlığını azaltmak için koruyucu materyallerin (Essix, stent, retainer, periodontal pat) (9, 131, 258, 259), hemostatik ajanların (kollajen matris, jelatin sünger, siyanoakrilat) (1, 127, 260) ve yara iyileşmesini arttırıcıların (trombositten zengin fibrin, otojen fibrin yapıştırıcısı, trombositten zengin plazma, lazer fotobiyomodlasyonu, ozon tedavisi, hyaluronik asit) (258, 261, 262) kullanımı araştırılmıştır. Biyolojik ajanlar genellikle damak donör bölgesine dikişler, siyanoakrilat doku yapıştırıcısı veya akrilik stentler yardımıyla stabilize edilir. Hemostatik kollajen veya jelatin süngerlerin, özellikle siyanoakrilat doku yapıştırıcısıyla kullanıldığında, hasta morbiditesini önemli ölçüde azaltabildiği gösterilmiştir (1, 127, 260). Benzer şekilde, trombosit konsantrelerinin (trombositten zengin plazma, trombositten zengin fibrin ve otojen fibrin yapıştırıcısı gibi) ameliyat sonrası daha düşük ağrı skorlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (127, 261, 263).

Ameliyat sonrası ağrıyı en aza indirmeye yönelik öneriler arasında mümkün olduğuca greft boyutunu küçültmek, donör bölgeye koruyucu materyaller uygulamak ve yara iyileşmesini destekleyici ajanlar kullanmak yer alır. Hastanın rahatsızlığını azaltmak ve iyileşmeyi hızlandırmak için greft alındıktan sonra palatal bölgede en az 1 mm'lik kalınlığın korunması önerilmiştir (264).

2.6.2 Kanama

Aşırı intraoperatif kanama greft alınırken karşılaşılabilen çok yaygın bir komplikasyondur (95, 265). Büyük palatin artere ve onun ana dallarına zarar vermekten kaçınmak için palatal anatomi hakkında kapsamlı bilgi sahibi olmak esastır. Büyük palatin arterdeki yaralanmalar ilk önce yaraya birkaç dakika boyunca bası uygulanarak, vazokonstriktörlü lokal anestezi kullanılarak veya damarın elektrokoterize edilmesiyle tedavi edilmelidir. Kanama devam ederse, palatal donör bölgesinin distalinde derin kompresyon sütürlerinin atılması ve ardından damarın elektrokoterize edilmesi önerilir (116, 266).

Ameliyat sonrası donör bölge kanaması, de-epitelize mukozanın kötü yönetimi, ameliyattan hemen sonra tam hemostazın sağlanamaması, ameliyat sonrası travma, kanama bozuklukları veya antikoagülan kullanımı nedeniyle ortaya çıkan yaygın bir komplikasyondur (7).

Rossmann ve Rees (1999) ameliyat sırasında oksitlenmiş selüloz veya gazlı bez kullanılan hastaların %40'ında, serbest diş eti grefti operasyonu sonrası 7 gün içinde donör bölgede ameliyat sonrası kanama meydana geldiğini, rezorbe olabilen jelatin sünger kullanılan hastaların hiçbirinde kanama olmadığını bildirmişlerdir (118).

Hastalara, yumuşak gıda diyetine uymaları ve aşırı fiziksel efordan, fırçalamadan, diş ipi kullanımından, ameliyat bölgelerine komşu bölgelerdeki travmalardan, kuvvetli çalkalamadan, sigara içmeden ve negatif basınçtan kaçınmaları konusunda ayrıntılı bir şekilde sözlü ve yazılı postoperatif talimatlar verilmelidir (246).

2.6.3 Enfeksiyon

Postoperatif enfeksiyon, periodontal cerrahiyi takiben görülen atipik bir komplikasyondur ve bir araştırmaya göre çeşitli yumuşak doku greftleme prosedürlerinin kullanıldığı vakaların %2'sinden azında görülür (267). Postoperatif enfeksiyonların tedavisi oral veya topikal antibiyotikler, klorheksidin ve tuzlu su ile gargarayı içerir (7).

Herpes reaktivasyonundan (HSV-1) kaynaklanan ülserler, greft alımı sonrası damakta gelişebilir, cerrahi stres veya lokal anestezi uygulamasıyla ilişkili olabilir. Bu tür lezyonlar kendi kendini sınırlar, ortalama 7-14 gün sürer, başlangıçta ağrılı olabilir. Tekrarlayan herpes lezyonlarının önlenmesiyle ilgili klinik bir standart yoktur, ancak hastalara profilaktik bir antiviral ilaç reçete edilmesi düşünülebilir (95).

2.6.4 Duyusal İşlev Bozukluğu

Hastalar, serbest sinir uçları intraoperatif olarak kesilebildiğinde, palatinal greft alımı sonrası geçici duyuşal disfonksiyon yaşayabilirler. Del Pizzo ve ark. (2002) yaptıkları çalışmada serbest diş eti grefti operasyonundan 2 hafta sonra tüm

hastalarda duyuşal bozukluklar olduğunu ve hepsinde 8 hafta sonra normal duyunun yeniden kazanıldığını bildirmişlerdir (94). Duyusal disfonksiyon insidansı açısından greft yöntemleri (serbest diş eti grefti, trapdoor veya tek insizyonlu bağ dokusu grefti) arasında fark yoktur (268). Harris ve ark. (2005) subepitelyal bağ dokusu grefti alınan hastaların %0,2'sinde geçici donör bölge parestezisi gözlemlemiştir (269). Buff ve ark. (2009) yaptıkları çalışmada hastaların %14,3'ünün (14 vakadan ikisi) subepitelyal bağ dokusu greftlemesinden sonra palatinal anestezi yaşadığını bildirmiştir. Bir hastada parestezinin postoperatif 20 ay boyunca devam ettiğini ve başka bir hastada değişmiş (pürüzlü) palatinal yüzey morfolojisi bildirmişlerdir (270).

2.7 SDG Ameliyatı Sonrası Bakım

Periodontal cerrahi sonrası yara iyileşmesi işlemin sonucunu belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Yara iyileşmesinin hızlandırılması ve dolayısıyla yapılan işlemin başarısı için uygun plak kontrolü çok önemlidir. Periodontal cerrahiden sonra ek kemoterapötik ajanların kullanımının bakteriyel plak birikimini, ameliyat sonrası ağrıyı, şişliği ve doku ödemi azalttığı, yara iyileşmesini hızlandırdığı ve klinik sonuçları iyileştirdiği bilinmektedir. Bu nedenle, ameliyat sonrası plak kontrolünü gerçekleştirmenin zor olduğu kavramına dayanan çoğu protokol, yara iyileşmesini desteklemek için ameliyat sonrası antimikrobiyal ajanların kullanılmasını önermektedir. Ancak ameliyattan hemen sonra ve en az ilk 2 hafta, hastaların iyileşme sürecinde hassas dokularda oluşturabileceği travma nedeniyle mekanik ağız hijyeni uygulamalarından kaçınmaları önerilir (271).

Klorheksidin, plak inhibisyonu ve diş eti iltihabının önlenmesinde etkili olan bir bisbiguanid antiseptiktir. Periodontal cerrahi operasyonlar sonrası etkili bir anti-plak ajanı olduğu kanıtlanmış olup (272) %0,12'lik konsantrasyonda kullanılması endikedir ve onaylanmıştır (273).

2.7.1 Damak Yara İyileşmesinde Kullanılan Biyolojik Ajanlar

Birçok farklı çalışmada ozon terapisi, siyanoakrilat doku yapıştırıcısı, jelatin sünger, fotobiyomodülasyon, flurbiprofen, fenitoin, simvastatin, plateletten zengin

fibrin, eritropoietin ve hyaluronik asit gibi çeşitli biyolojik ajanların palatinal yara bölgesinin iyileşmesindeki yardımcı rolü araştırılmıştır (8, 9, 11, 128, 274-280). Yapılan bu çalışmaların sonucuna göre hiçbir tedavi protokolünün 1 hafta sonra tam bir re-epitelizasyon elde edemediği görülmüştür. Uygulanan tedaviden (veya tedavi edilmemesinden) bağımsız olarak, 4 hafta sonra neredeyse tüm vakalarda yaranın tamamen re-epitelizasyonunun gerçekleşmediği gözlemlenmiştir. Ozon tedavisi, siyanoakrilat doku yapıştırıcısı ve fotobiyomodülasyon uygulamalarının ilk ay içinde spontan iyileşmeden daha fazla tam epitelizasyon sağladığı gösterilmiştir (7).

Bununla beraber yapılan invitro ve klinik öncesi çalışmalarda; mine matriks türevleri, epitelyal büyüme faktörü, sentetik prolinden zengin peptid, tirosinden zengin amelogenin peptid gibi bazı farklı biyolojik ajanların belirli hücreleri, sitokinleri veya genleri uyararak damak yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir (281-283).

2.7.2 Hyaluronik Asit (HA)

Hyaluronik asit (HA), deride, gözün sulu hümründe, bağ dokusu, sinovyal sıvı ve diğer dokuların hücre dışı matrisinde doğal olarak bulunan D -glukuronik asit ve N-asetil-D-glukozamin disakkarit birimlerinden oluşan bir glikozaminoglikandır (284). HA belirgin nemlendirme, retansiyon kapasitesi ve viskoelastisitesi ile önemli yapısal, reolojik, fizyolojik ve biyolojik fonksiyonlara katkıda bulunur. Periodontal yara iyileşmesini destekleyen antiimmünojenik ve nontoksik özelliği ile rekonstrüktif periodontal yumuşak doku cerrahisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (13). Rejeneratif cerrahi prosedürleri üzerine yapılan çalışmalarda, yara bölgesindeki bakteri yükünün azaltılmasının rejeneratif tedavinin klinik sonuçlarını iyileştirebileceği gösterilmektedir. Orta ve düşük moleküler ağırlıklı HA'nın yüksek konsantrasyonu, özellikle oral gingival lezyonlarda ve periodontal yaralarda yaygın olarak bulunan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella oris* ve *Staphylococcus aureus* suşları üzerinde bakteriyostatik etkiye sahiptir. Cerrahi tedavi sırasında HA membranlarının, jellerinin ve süngerlerinin klinik uygulaması, cerrahi yara bölgesinin bakteriyel kontaminasyonunu azaltabilir, böylece cerrahi sonrası enfeksiyon riskini azaltabilir ve daha öngörülebilir rejenerasyonu teşvik edebilir (14).

Serbest diş eti grefti ameliyatından sonra postoperatif ağrıyı azaltmak ve iyileşmeyi hızlandırmak için palatal donör bölgede HA'nın pansuman malzemesi olarak kullanılması önerilmiştir (9). Yapılan in vitro ve hayvan çalışmaları, HA'nın granülasyon dokusunun gerilme dayanımını önemli ölçüde arttırdığını (285), pıhtı oluşumunu uyardığını (286), anjiyogenezi indüklediğini (287) ve osteogenezi arttırdığını bulmuştur. Sistemik bir inceleme, HA'nın topikal uygulamasının, implant yerleştirme ve sinüs greftleme prosedürlerinden sonra daha hızlı iyileşme sağlayarak hastaların rahatsızlığında azalmaya yol açabileceğini bulmuştur (288). Yapılan randomize kontrollü bir klinik çalışmada, HA'nın otojen yumuşak doku greftleri ile birlikte kullanılmasının, histolojik olarak periodontal rejenerasyonun eşlik edebildiği tek ve çoklu diş eti çekilmelerinde mükemmel kök kapaması elde etmeye katkıda bulunduğu gösterilmiştir (289). Tek üye implant yapılan hastalarda yapılan bir çalışmada %0,12 CHX ile %0,12 CHX artı HA gargara karşılaştırılmış ve %0,12 CHX artı HA gargaranın erken iyileşmede antiödemojen ek etki gösterdiği bulunmuştur (290).

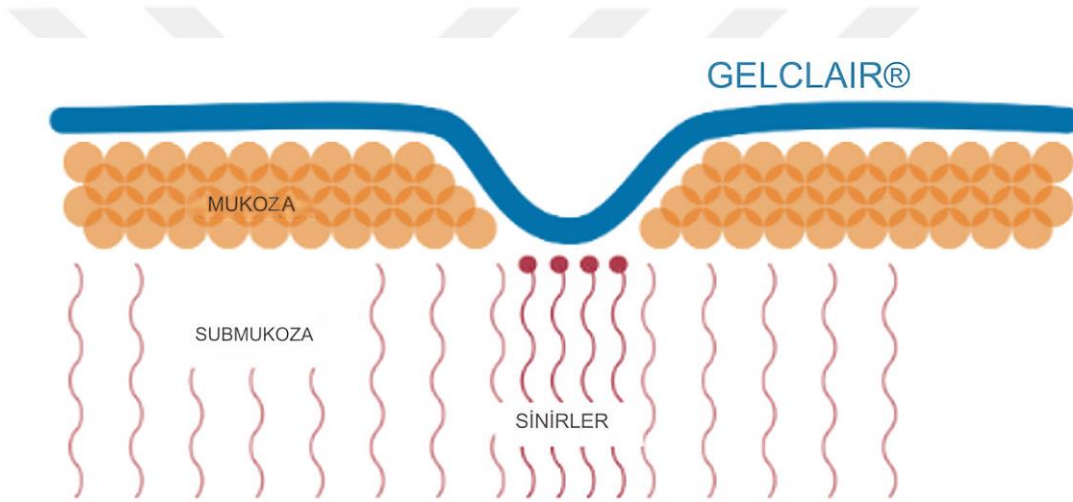
Polivinilpirolidon sodyum hyaluronat jel (Gelclair®, Helsinn, Lugano, İsviçre), özellikle kanser, HIV veya aftöz ülseri olan hastalarda oral mukozit ve diğer ağırlı oral lezyonların tedavisinde kullanılan biyolojik olarak yapışkan bir oral jeldir. HA'nın polivinilpirolidon (PVP) ve glisiretinik asit ile kombinasyonu olan PVP-sodyum hyaluronat jel; yoğunlaştırılmış, bariyer oluşturan viskoz bir jeldir (15).

Polivinilpirolidon, kimyasal ve biyolojik olarak inert olan, suda çözünür, higroskopik bir polimerdir. PVP; film oluşturma yeteneği, biyouyumluluk, toksik olmama, kimyasal ve termal kararlılık, suda ve birçok organik çözücülerde mükemmel çözünürlük özelliklerine sahip bir polimerdir (291-294). ABD, polivinilpirolidon-sodyum hyaluronat jeli 2001 yılında oral mukozal yüzeye yapışarak ağrı kesici tedavisinde kullanılmak üzere Sınıf 1 tıbbi cihaz olarak onaylamıştır. Polivinilpirolidonun dokuyu nemlendirme özelliği, jelin mukozaya yapışmasını ve koruyucu film oluşturmalarını sağlar, bu da doku hidrasyonunu artırır. Polimerin inertliği nedeniyle farmasötik tabletlerde bağlayıcı olarak yaygın şekilde kullanılır (15).

Sodyum hyaluronat (Hyaluronik asit), oral mukozanın fiziksel olarak kaplanmasına yardımcı olabilen, film oluşturan, muko-yapışkan bir madde olarak işlev görür. Fizyolojik pH ve iyonik güçte, sodyum hyaluronat doku kayganlaştırıcı

olarak hizmet edebilecek ve doku hidrasyonunu daha da artırabilecek viskoelastik bir çözelti oluşturur (15).

Glisiretinik asit, glisirizinin lipofilik bir pentasiklik triterpenoid türevidir ve yapısal olarak kortikosteroidlerle ilişkilidir. Glisiretinik asit (enoksolon); antibakteriyel, antineoplastik, adrenal kortikal hormon etkisi olan antiinflamatuvar bir ajandır. Meyankökünün aktif bileşenidir ve sıklıkla tat verici madde olarak kullanılır. Glisiretinik asit tat papillası üzerindeki etkileri ile lezzet verici özellik sağlar, ayrıca anti- inflamatuvar özellikleri vasıtasıyla yara iyileşmesine aracılık edebilir. Polivinilpirolidon-sodyum hyaluronat jelinde bulunan bu üç temel bileşen oral kavitede bulunan hasarlı dokuda, sinir uçlarının fiziksel uyarılmaya maruz kalmasını önleyerek hidrasyon ve lubrikasyon sağlar (15) (Şekil 2.7.).



Şekil 2.7. Polivinilpirolidon sodyum hyaluronatın jelin etki mekanizması (295)

Jel içindeki biyolojik olarak aktif bileşiklerin nispeten düşük konsantrasyonları, topikal kullanımı, önerilen dozlarda ve jelin terapötik konsantrasyonlarında uygulanması jelin tespit edilebilir sistemik ilaç emilim seviyelerini engeller. Süperterapötik dozlarda uygulanırsa veya yutulursa, polivinilpirolidon metabolize olmamış bir formda atılır (296). Süperterapötik dozlarda sodyum hyaluronat konsantrasyonları lenfatik sistem ve karaciğer tarafından parçalanır (297). Ağız yoluyla alınan glisiretinik asidin konjugasyon yoluyla metabolize olduğu ve biliyer boşaltım yoluyla atıldığı gösterilmiştir (298).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na yönlendirilmiş sistemik olarak sağlıklı serbest diş eti grefti ameliyatı gerektiren 32 hasta dahil edilmiştir.

H₂O₂ testi birincil çıktı olarak belirlendi ve örneklem büyüklüğü, mevcut çalışmanın ön çalışması olarak yürütülen bir pilot çalışmaya (n=10) dayanarak, test ve kontrol grupları arasındaki H₂O₂ testinde kaydedilen ortalama fark ve standart sapma (SD) kullanılarak tahmin edildi. Her grupta 16 kişilik bir örneklem büyüklüğü olduğunda $\alpha = 0,05$ seviyesinde iki grup ortalaması arasındaki farkın %99 ihtimalle yakalanabileceği tespit edildi. İkincil çıktılar WHI, VAS ve postoperatif kanama değerleri idi.

Diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi dahil başlangıç periodontal tedavisi uygulanan ve tam ağız plak skoru ile tam ağız kanama skoru %20 altında olan hastalarda, standardizasyon sağlamak amacıyla tüm cerrahi prosedürler aynı teknikle ve tek operatör tarafından (TB) yapıldı. Randomizasyon (NE) tarafından gerçekleştirildi. Yazı-tura 1:1 tahsis oranı ile randomize olarak her grupta 16 hasta yer alacak şekilde test ve kontrol gruplarına ayrıldı. Takipler ve kontrol değerlendirmeleri kör bir çalışmacı (TB) tarafından yapıldı.

Çalışmayla ilgili etik kurul kararı (Tarih 22.08.2023, Karar 2023/255) alınmış olup çalışmaya dahil edilen tüm hastalara klinik araştırmayla ilgili ayrıntılı bilgiler verilmiş ve yazılı olarak bilgilendirilmiş onam formunu (Ek-1) okuyup imzalamaları istenmiştir.

3.1 Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 18-65 yaş arası sistemik olarak sağlıklı olması
2. Çalışmaya gerekli uyum sağlayabilecek, lokal anestezi altında cerrahi işleme engel fiziksel ve psikolojik bir durum taşımaması, planlanmış operasyon ve kontrol seanslarını takip edebilecek olması
3. Sözlü olarak kendisine anlatılacak olan çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgilendirilmiş onam formunu bilinçli olarak kabul eden, imzalayan hastalar
4. Alt veya üst çene vestibüler diş ve implant yüzeylerinde yetersiz yapışık diş eti mevcudiyeti

3.2 Hastaların Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. Alıcı ve verici bölgede enfeksiyon ve iltihap varlığı
2. Sistemik hastalık varlığı
3. Gebelik, gebelik şüphesi veya emzirme periyodunda olan kadınlar
4. Sigara kullanımı
5. Orofasiyal nörolojik semptomlar

3.3 Cerrahi Yöntem ve Uygulama

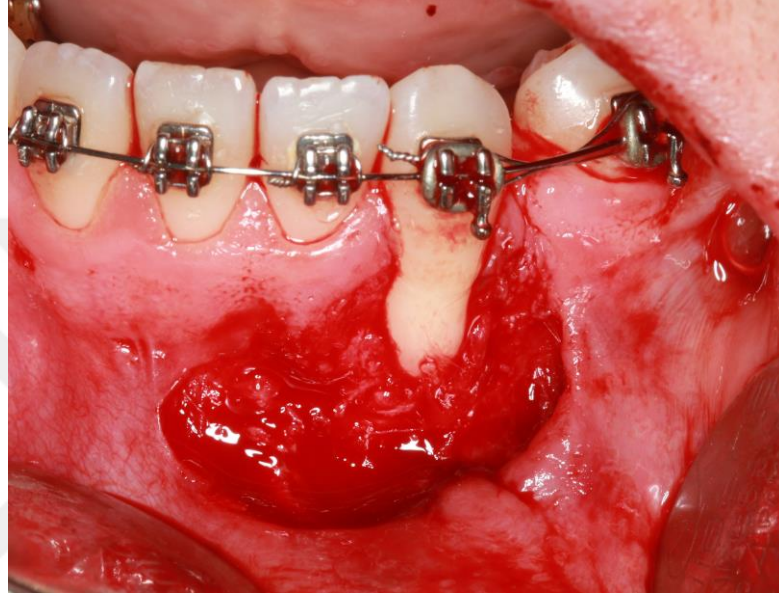
Çalışma kriterlerine uygun 32 hasta üzerinde gerçekleştirilen çalışmada, keratinize diş eti yetersizliği olan diş ve implantlar etrafında serbest diş eti grefti cerrahisi yapılmıştır. Kontrol grubundaki hastalara cerrahi işlemin ertesi günü sabah başlayacak şekilde günde 2 defa olmak üzere toplam 14 gün boyunca yara bakımı için klorheksidin glukonat içeren antiseptik gargara kullanılmıştır. Test grubundaki hastalara da cerrahi işlemin ertesi günü sabah başlayacak şekilde günde 2 defa olmak üzere toplam 14 gün boyunca klorheksidin glukonat içeren antiseptik gargara (Kloroben®) ve polivinilpirolidon sodyum hyaluronat içeren gargara (Gelclair®) kullanılmış ve takipleri yapılmıştır. Standardizasyon sağlamak amacıyla tüm cerrahi prosedürler aynı teknikle ve tek operatör tarafından yapılmış olup takipler ve kontrol değerlendirmeleri kör bir çalışmacı tarafından gerçekleştirilmiştir.

Hastalar fakültemizin Periodontoloji Anabilim Dalı lokal ameliyathanesinde cerrahi asepsi ve antisepsi kurallarına uygun olarak ameliyata alınmıştır.

3.3.1 Alıcı Yatağın Hazırlanması

Cerrahi aşamada operasyon bölgesine lokal anestezi solüsyon olarak 0,006 mg epinefrin HCl içeren 40 mg artikain HCl solüsyonu (Ultracain D-S ampul®, Sanofi Aventis) ile infiltratif anestezi yapılmıştır. 15 nolu bistüri ile mukogingival birleşim boyunca insizyon yapılmıştır. Apikale doğru yarım kalınlık flep kaldırılarak, periostun kemik üzerinde bırakılmasına dikkat edilerek greftin

yerleştirileceği sağlam bir bağ dokusu yatağı hazırlanmıştır. Alıcı bölgenin koronalindeki diş eti de-epitelize edildikten sonra alıcı yatağın fonksiyonel hareketlere karşı stabilizasyonu için yatağın apikal kısmında flebin hareketli kenarını periosta sabitleyecek şekilde rezorbe olabilen, sentetik, polimer bazlı 5/0 Pegelak® sütür materyali ile periost süturları atılmıştır. Alıcı yatak istenen boyutta hazırlandıktan sonra kanama kontrolünü sağlamak için bölgeye steril serum fizyolojik emdirilmiş gazlı bezle basınç uygulanmıştır (Fotoğraf 3.1.).



Fotoğraf 3.1. Alıcı yatağın hazırlığı (vestibüloplasti)

3.3.2 Serbest Diş Eti Greftinin Elde Edilmesi

Palatinal bölgede 0,006 mg epinefrin HCl içeren 40 mg artikain HCl solüsyonu (Ultracain D-S ampul®, Sanofi Aventis) ile yapılan lokal anestezi sonrası, güvenli bölge olarak tanımlanan 2.molar dişin mezial ile kanin dişin distali arasında, bölgedeki dişlerin mine sement sınırından en az 2 mm mesafe uzaklığında 15x5 mm boyutunda, 1-1.5 mm homojen kalınlıkta dikdörtgen şekilde greft elde edilmiştir. Steril serum fizyolojik emdirilmiş gazlı bezlerle kompresyon uygulanarak kanama kontrol altına alınmıştır ve damak sekonder iyileşmeye bırakılmıştır. Herhangi bir koruyucu ajan veya periodontal pat yerleştirilmemiştir.



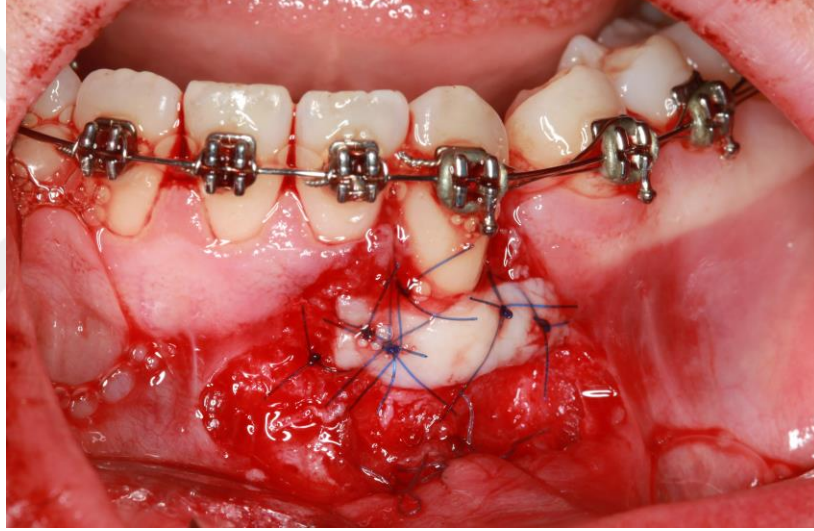
Fotoğraf 3.2. Damaktan serbest diş eti greftinin alınması



Fotoğraf 3.3. ve Fotoğraf 3.4. Serbest diş eti greftinin boyutları

3.3.3 Greftin Alıcı Bölgeye Yerleştirilmesi

Greftin alıcı bölgeye; bağ dokusuna bakan kısmı flepten beslenecek şekilde, epitelize yüzeyi oral tarafta olacak şekilde yerleştirilmesine dikkat edilmiştir. Alıcı bölgeyle uyumu kontrol edilip, adaptasyona engel olan kısımlarda düzenlemeler yapıldıktan sonra greft ile flep arasında greftin beslenmesine engel olacak pıhtı uzaklaştırılmıştır. 5/0 rezorbe olmayan, poliamid yapılı sentetik sütür materyali Daylon® ile greft lateral kenarlarından flebe dikilmiştir. Greftin hareketsizliği ve flebe sıkı adaptasyonu için askı sütür yardımıyla periosttan geçilerek dişe sabitlenmiştir. Bölgeye steril salinle nemlendirilmiş spanç yardımıyla 5 dakika hafif basınç uygulanmıştır (Fotoğraf 3.5.).



Fotoğraf 3.5. Greftin alıcı yatağa sabitlenmesi

3.4 Operasyon Sonrası Bakım

Operasyon sonrası hastalara ağrı ve enfeksiyon kontrolünü sağlayabilmek için tavsiyeler verilmiş ve bu tavsiyelere eksiksiz uyulması istenmiştir. Kanama kontrolü takibi için hastalar operasyon sonrası 1 saat klinikte gözlemlendikten sonra soğuk kompres uygulamaları için buz verilmiştir ve operasyonu takip eden ilk gün boyunca uygulamaya devam etmeleri önerilmiştir.

Lokal anestezi solüsyonunun etkisinin geçmeye başladığı ortalama 2 saatin sonunda, cerrahi alanı travmadan korumak adına sert yiyeceklerden uzak durulması

gerektiği söylenerek 2 hafta boyunca yumuşak, ılık, baharatsız beslenme önerisinde bulunulmuştur. Her türlü travmatik alışkanlıktan uzak durulması gerektiği, dudak, yanak ve dil hareketleri ile cerrahi sahaların irritasyonundan kaçınılması, 2 hafta boyunca hem palatinal verici sahaya yakın olan bölgenin hem de operasyon bölgesinin fırçalanmaması yönünde hastalara bilgi verilmiştir. 2. haftadan sonra operasyon bölgesinin ultra yumuşak cerrahi fırça ile 2 hafta fırçalanması önerilmiş, 1. aydan sonra hastanın normal fırçasına dönmesi istenmiştir.

Hem kontrol hem de test grubunda ameliyat sonrası enfeksiyon gelişimini önlemek amacıyla, sabah ve akşam olmak üzere günde 2 kez aynı saatlerde içilmesine dikkat edilmesi gerektiği belirtilen 1 gr amoksisilin/klavulanik asit içeren Augmentin® antibiyoterapisi başlanmıştır.

Postoperatif enfeksiyon kontrolünü sağlamak amacıyla bütün hastaların, sabah ve akşam günde 2 defa diş fırçaladıktan yarım saat sonra 30 saniye süreyle %0.12' lik klorheksidin ve (%0.15) benzidamin hidroklorür içeren Kloroben® (Fotoğraf 3.6.) ile gargara yapmaları ve 2 hafta devam etmeleri istenmiştir.

Yalnızca test grubundaki hastaların Kloroben® gargaradan sonra polivinil pirolidon sodyum hyaluronat içeren Gelclair® (Fotoğraf 3.7.) ile kullanım talimatlarına uygun şekilde; bir bardağa 15 ml (1 yemek kaşığı) Gelclair® döküp ve yaklaşık 40 ml (3 yemek kaşığı) su ekleyip iyice karıştırdıktan sonra en az 1 dakika boyunca tüm ağız içine temas edecek şekilde çalkaladıktan sonra tükürmeleri ve buna 2 hafta devam etmeleri istenmiştir. Gargara sonrası en az 30-60 dakika boyunca bir şey yemekten veya içmekten kaçınmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmişlerdir. Gargaraların kullanımında; aşırı kuvvetli çalkalamadan kaçınmaları, başlarını sağa sola gezdirerek nazik hareketlerle yapmaları, tkrrken

de ağız içinde negatif basıncı önlemek ve yara yerlerini travmatize etmemek için ağız kenarından akacak şekilde lavaboya tükürmeleri istenmiştir.



Fotoğraf 3.6 Kloroben® gargara



Fotoğraf 3.7 Gelclair® gargara

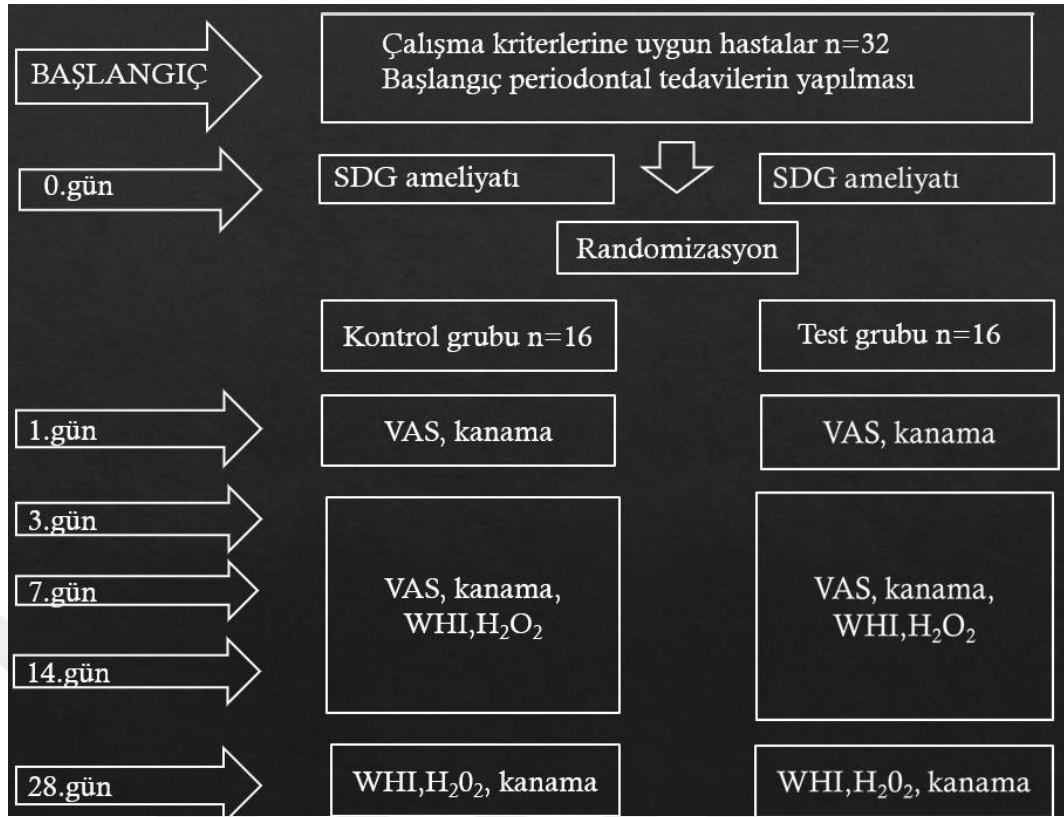
3.5 Klinik Takipler ve Verilerin Elde Edilmesi

Hastalar postoperatif 1., 3., 7., 14. ve 28. günlerde kontrol randevularına çağrılarak postoperatif kanama, ağrı, yara iyileşmesi gibi klinik parametreler değerlendirilerek kaydedilmiştir.

Hastalar operasyon sonrası 1. günde çağırıldıkları kontrol seansında, postoperatif kanama varlığı ve VAS ölçeği ile ağrı düzeyleri not edilmiştir.

3., 7., 14. gün yapılan klinik ziyarette postoperatif kanama ve ağrı düzeylerine ek olarak yara iyileşmesi WHI ile, yara epitelizasyonu H₂O₂ testi ile değerlendirilmiştir.

28. gün kontrol seansında ağrı düzeyi hariç, postoperatif kanama varlığı, yara iyileşmesi ve yara epitelizasyonu değerlendirilerek kaydedilmiştir (Şekil 3.1.)



Şekil 3.1 Çalışma İş Akışı Şeması

3.5.1 Postoperatif Kanama Verilerinin Elde Edilmesi

Hastalardan palatinal bölgede herhangi bir kanama olup olmadığına dair kayıt tutmaları istenerek takip edilen kontrol randevularında, damak bölgesinde kanama olup olmadığına dair gecikmiş kanama olarak da bilinen postoperatif kanama varlığı var (+) veya yok (-) şeklinde kaydedilmiştir.

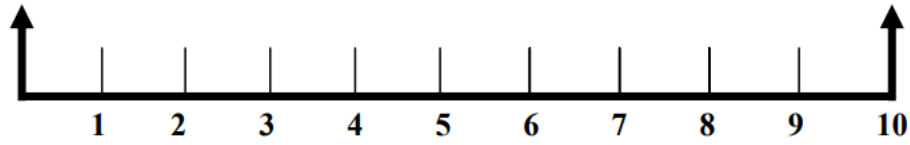
3.5.2 Ağrı Verilerinin Visual Analog Skala (VAS) ile Elde Edilmesi

VAS, klinikte ağrı şiddetinin ölçülmesinde ve analjezinin değerlendirilmesinde çok uzun süreden beri kendini kanıtlamış ve tüm dünya literatüründe kabul görmüş, kolay ve kısa sürede uygulanabilir, güvenilir bir testtir (299).

Visual Analog Skala (VAS) sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılır. 10 cm'lik bir çizginin iki ucuna

değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımı yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinde o andaki ağrısının şiddetine göre kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek, nokta koyarak veya işaret ederek belirtmesi istenir. Çizginin sol ucunda hiç ağrı yok, sağ ucunda hayal edilebilecek en şiddetli ağrı ifadeleri vardır. Genelde 10 cm'lik bu hat düz bir çizgi şeklinde olabileceği gibi, eşit aralıklar halinde bölünmüş ya da çizgi üzerine konan tanımlama kelimelerine de sahip olabilir. Cetvelle başlangıç noktasıyla (hiç ağrı yok) işaretlenen noktanın arası ölçülerek cm cinsinden sayısal bir değer elde edilir. Bilimsel araştırmalarda VAS' ın avantajları:

1. Uygulamasının kolay olması,
2. Yanıltıcı faktörlerden az etkilenmesi,
3. Hastaya yeterli açıklama yapıldığında oldukça değerli bilgi vermesi,
4. Belli zaman dilimlerinde ağrı şiddetinin ölçülmesiyle değişikliğin yüzde olarak ifadesini mümkün kılmasıdır.



Şekil 3.2. VAS Ölçeği

Hastaların operasyon sonrası 1., 3., 7. ve 14. günlerde ağrı, yanma ve çiğneme etkinliğinin değerlendirilmesi için VAS ölçeğinde (0: hiç ağrı yok), (10: aşırı ağrı var) ve (0: hiç yanma yok), (10: aşırı yanma var) ve (0: çiğneme sırasında rahatsızlık yok), (10: çiğneme sırasında aşırı rahatsızlık) arasında hissettikleri duyuları belirlemeleri ve puanlamaları istenerek kaydedilmiştir (Şekil 3.2.)

3.5.3 Yara İyileşmesi Verilerinin Wound Healing Index (WHI) ile Elde Edilmesi

Damak yara iyileşmesi, ameliyat sonrası 3., 7., 14. ve 28. günlerde Landry ve ark. (1985) tanımladığı Yara İyileşme İndeksi (WHI) (300) kullanılarak görsel olarak değerlendirilmiştir (Tablo 3.1.).

1. ÇOK KÖTÜ

Doku rengi %50' den daha fazla kırmızı gingivaya sahip

Palpasyonda kanama

Granülasyon dokusu varlığı

İnsizyon marjini epitelize değil, insizyon sınırını aşan epitel kaybı var

Süpürasyon varlığı

2. KÖTÜ

Doku rengi %50' den daha fazla kırmızı gingivaya sahip

Palpasyonda kanama

Granülasyon dokusu varlığı

İnsizyon marjini epitelize değil, açıkta bağ dokusu var

Süpürasyon yok

3. İYİ

Doku rengi %25-50 arası kırmızı gingivaya sahip

Palpasyonda kanama yok

Granülasyon dokusu yok

İnsizyon marjinde bağ doku ekspozite değil

Süpürasyon yok

4. ÇOK İYİ

Doku rengi %25' ten daha az kırmızı gingivaya sahip

Palpasyonda kanama yok

Granülasyon dokusu yok

İnsizyon marjinde bağ doku ekspozite değil

Süpürasyon yok

5. MÜKEMMEL

Tüm doku rengi pembe

Palpasyonda kanama yok

Granülasyon dokusu yok

İnsizyon marjinde bağ doku ekspozite değil

Süpürasyon yok

İyileşme İndeksi	Doku Rengi	Palpasyonda kanama	Granülasyon dokusu	İnsizyon marjini	Süpürasyon
1-Çok Kötü	≥50% kırmızı gingiva	Var	Var	Epitelize değil, insizyon sınırını aşan epitel kaybı var	Var
2-Kötü	≥50% kırmızı gingiva	Var	Var	Epitelize değil, açıkta bağ dokusu var	Yok
3-İyi	25-50% kırmızı gingiva	Yok	Yok	Açıkta bağ dokusu yok	Yok
4-Çok İyi	<25%kırmızı gingiva	Yok	Yok	Açıkta bağ dokusu yok	Yok
5-Mükemmel	Pembe doku	Yok	Yok	Açıkta bağ dokusu yok	Yok

Tablo 3.1. Yara İyileşmesi İndeksi

3.5.4 Yara Epitelizasyonu İlgili Verilerin Hidrojen Peroksit (H₂O₂) Testi ile Elde Edilmesi

Damak bölgesinde sekonder iyileşmeye bırakılan yaranın epitelizasyonu hidrojen peroksit (H₂O₂) testi ile değerlendirilmiştir. Bu test, eğer epitel kesintili ise H₂O₂'nin bağ dokusuna yayılması sonucu dokudaki epitelizasyonun ne ölçüde gerçekleştiğinin anlaşılmasını sağlar. Katalaz enzimi H₂O₂ üzerinde etki ederek su ve oksijeni serbest bırakır. Bu durum klinik olarak yara üzerinde kabarcıkların oluşmasıyla gözlenir. Kabarcıkların olması cerrahi alanın tamamen epitelize olmadığı anlamına gelir. Sağlam bir epitelyal bariyer varlığında hidrojen peroksit bağ dokusuna yayılmazken, tamamlanmamış bir bariyerde yaranın üzerinde oksijen kabarcıkları görülür. Palatal bölgenin epitelizasyonu, yara bölgesine enjektör yardımıyla %3 hidrojen peroksit uygulanarak, yara bölgesinin toplam yüzey alanındaki köpürme gösteren yerler (H₂O₂ kabarcıklanması) yüzde olarak hesaplanıp kayıt altına alındı ve epitelizasyon hakkında bilgi sağlandı (Fotoğraf 3.8.).



Fotoğraf 3.8. Palatinaldeki yaraya H₂O₂ uygulaması sonrası kabarcıklanma

3.6 İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile tespit edildi. Veri analizi amacıyla parametrik olmayan testler (tekrarlanan ölçümlerde tek faktörlü non parametrik ANOVA yöntemi) kullanıldı.

Kontrol ve test gruplarının farklı zamanlardaki ortalama değerlerinin karşılaştırılmalarında Friedman testi, günler arasında ikili karşılaştırmalar için (post – hoc test) Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. Gün içinde (kesitsel) kontrol ve test grubu ortalama değer karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile gerçekleştirildi.

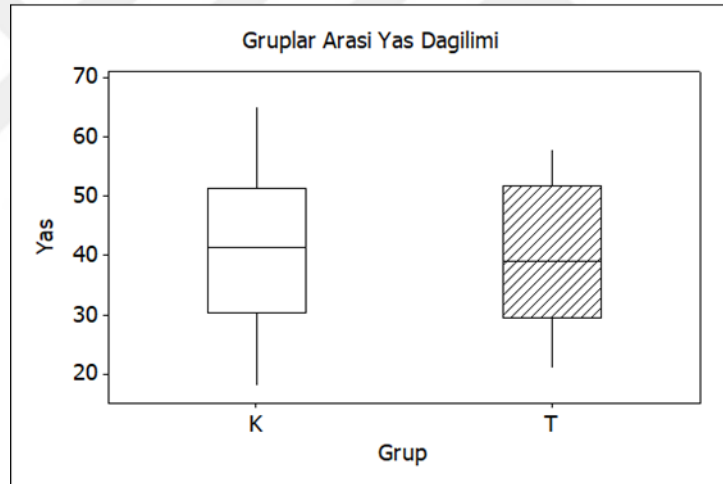
Farklı günlerdeki kontrol ve test gruplarında kanama varlığı odds oranı testi ile analiz edildi. Çapraz tablolarda frekansların uyumluluğu Ki-kare testi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık seviyesi olarak belirlendi. İstatistiksel analizlerde R (version 4.3.0) yazılımı kullanıldı (301).

4. BULGULAR

Shapiro Wilk testi sonucu değişkenlerimizin normal dağılım göstermediği anlaşıldı. Dolayısıyla non parametrik testler uygulandı.

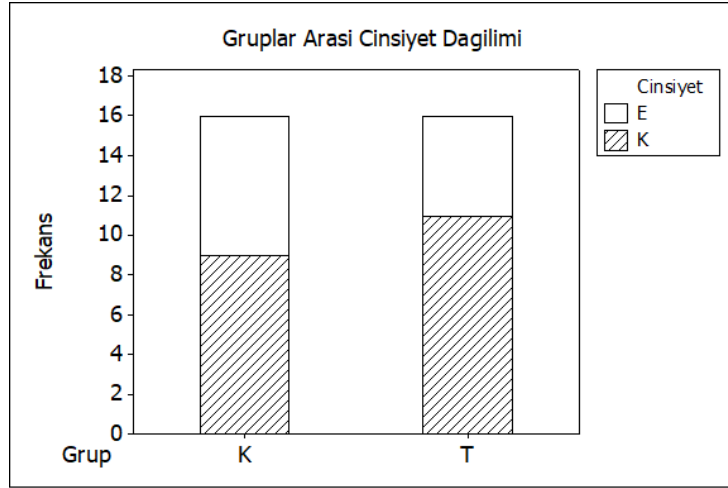
4.1 Sosyodemografik Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya her bir grupta 16 hasta olmak üzere toplam 32 hasta dahil edilmiştir. Shapiro Wilks testi sonucu sosyodemografik verilerden yaşın normal dağılım gösterdiği tespit edildi. Kontrol ve test gruplarında ortalama $\pm$ standart sapma sırasıyla, 41.69 ± 13.69 ve 39.75 ± 11.91 bulunmuştur. Yaş ortalaması bakımından grupların t testiyle karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,672$). Gruplardaki yaş dağılımı (Şekil 4.1.)’ de kutu grafiği olarak gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Gruplardaki yaş dağılımı

Katılımcıların cinsiyet bakımından Kadın/Erkek olarak dağılımlarında kontrol ve test gruplarında mutlak frekans değerlerinin sırasıyla, 9/7 ve 11/5 olduğu görölmüştür. Kontrol ve test gruplarında kadın erkek dağılımının ki kare testiyle değerlendirilmesi sonucu grup cinsiyet bağımlılığı olmadığı tespit edilmiştir. ($p=0,464$). Kontrol ve test gruplarındaki cinsiyet dağılımı (Şekil 4.2.)’ de kutu grafiği olarak gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Gruplardaki cinsiyet dağılımı

4.2 Yara Epitelizasyonunun Değerlendirilmesi

H₂O₂ Köpürme Testi

Epitelizasyonun toplam yara yüzey alanına göre ne kadar tamamlandığı ile ilgili olarak 3., 7., 14. ve 28. günlerde H₂O₂ köpürme testi yapıldı. Test sonucu damakta köpürme olan bölgelerde epitelizasyonun tamamlanmadığı düşünülerek köpüren bölgenin toplam yüzey alanına göre yüzdesi belirlenerek ölçüm yapıldı.

Kontrol ve test gruplarında zamana bağlı H₂O₂ testindeki değişimi tespit etmek amacıyla Friedman testi kullanıldı. Kontrol grubunda H₂O₂ değerlerinin zamana bağlı olarak azaldığı görüldü (Şekil 4.3. ve Şekil 4.4.). Kontrol grubunda Friedman testi sonucu en az bir zamandaki H₂O₂ ortanca değerinin diğerlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p < 0,01$). Farklı zaman ya da zamanları tespit etmek amacıyla yapılan Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi sonucu bütün zamanlardaki ortanca değerlerin birbirinden farklı olduğu tespit edildi ($p < 0,01$). Detaylı bilgi (Tablo 4.1.)’ de verilmiştir.

Test grubunda H₂O₂ değerlerinin zamana bağlı olarak azaldığı görüldü (Şekil 4.3. ve Şekil 4.4.). Test grubunda Friedman testi sonucu en az bir zamandaki H₂O₂ ortanca değerinin diğerlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p < 0,01$). Farklı zaman ya da zamanları tespit etmek amacıyla yapılan Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi sonucu bütün zamanlardaki ortanca değerlerin

birbirinden farklı olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Detaylı bilgi (Tablo 4.1.)’ de verilmiştir.

Test ve kontrol gruplarının 3., 7., 14. ve 28. günlerde H_2O_2 bakımından ortalama değerlerinin Mann Whitney U testi ile karşılaştırılması sonucu 3. günde anlamlı farklılık bulunmazken ($p=0,123$), 7., 14. ve 28. günlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla, $p=0,018$, $p<0,01$, $p<0,01$). Detaylı bilgi (Tablo 4.1.)’ de verilmiştir. Tüm zaman aralıklarında kontrol grubunun ortalama değerlerinin test grubuna göre daha yüksek olduğu bulundu. Kontrol ve test gruplarına ait ortalama değer (min-maks) tüm zamanlar için (Tablo 4.1.)’ de verilmiştir.

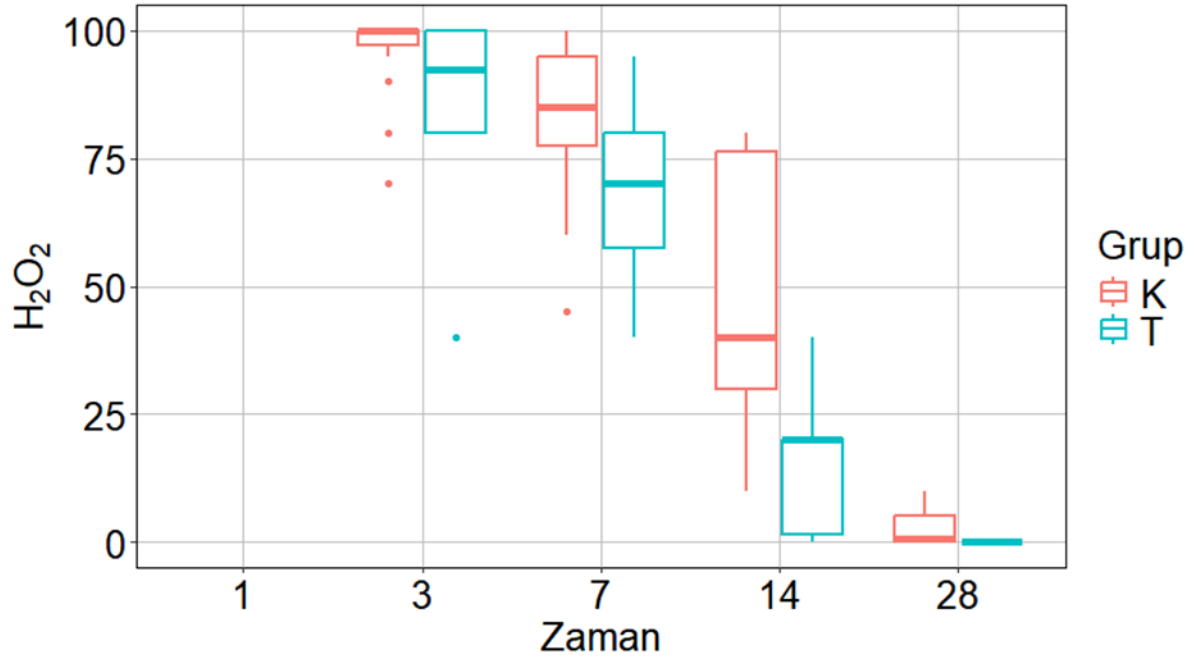
Kontrol ve test gruplarında H_2O_2 dağılımları ise (Şekil 4.3. ve Şekil 4.4.)’ de verilmiştir.

Tablo 4.1. H_2O_2 için farklı günlerde kontrol ve test gruplarına ait tanıtıcı istatistikler. Değerler: ortalama değer (min–maks).

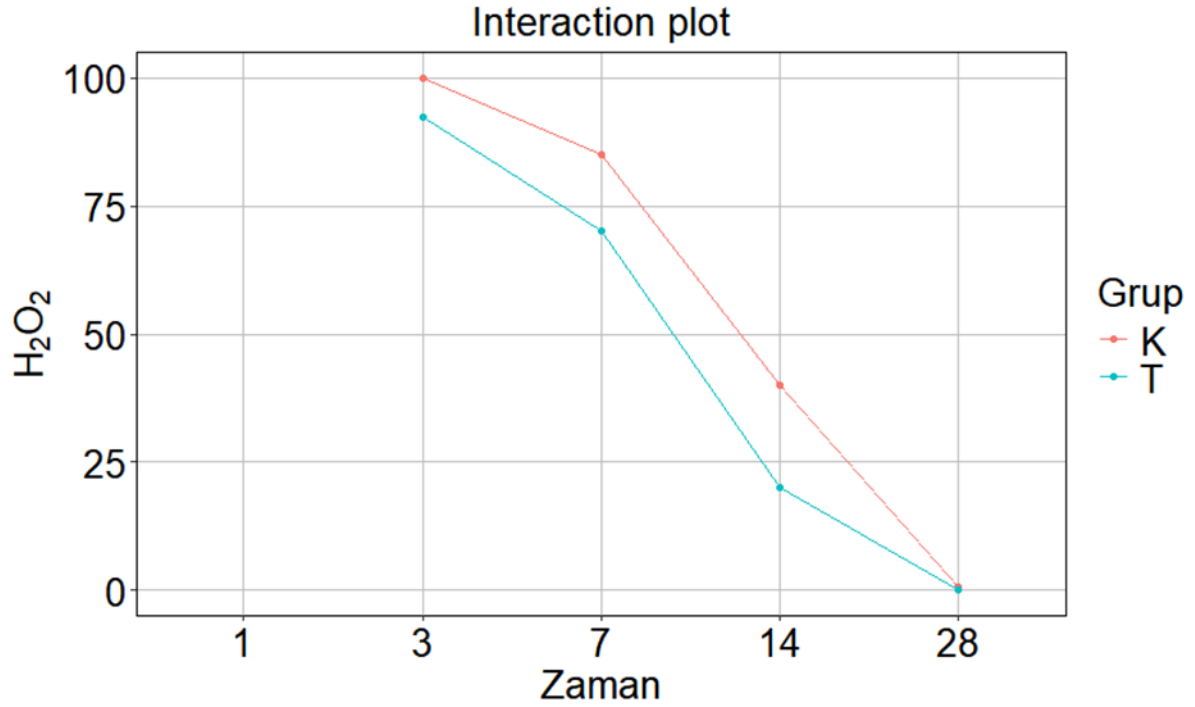
Gruplar	3.gün	7.gün	14.gün	28.gün	P değeri [§]
Kontrol	100 (70-100) ^a	85 (45-100) ^b	40 (10-80) ^c	0.5 (0-10) ^d	<0,01
Test	92.5 (40-100) ^a	70 (40-95) ^b	20 (0-40) ^c	0 (0-0) ^d	<0,01
P değeri ^{§§}	0,123	0,018	<0,01	<0,01	

§: Kontrol ve Test gruplarının farklı zamanlardaki ortalama değerlerinin karşılaştırılmalarına ait P değerleri. Friedman testi ile elde edildi, günler arasında ikili karşılaştırmalar için (post – hoc test) Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. Aynı satırda ortak üst simgeye sahip olmayan farklı zamanlardaki ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır, kontrol ve test gruplarında sırasıyla ($p<0,01$) ve ($p<0,05$).

§§: Gün içinde (kesitsel) Kontrol ve Test grubu ortalama değer karşılaştırmalarına ait P değerleri. Mann Whitney U testiyle elde edildi.



Şekil 4.3. Çalışma grupları ve zamana göre H_2O_2 testi ölçümlerinin dağılımına ait kutu grafiği



Şekil 4.4. Çalışma grupları ve zamana göre H_2O_2 testi ölçümlerinin dağılımına ait çizgi grafiği

4.3 Yara İyileşmesinin Değerlendirilmesi

Yara İyileşmesi İndeksi (WHI)

Yara iyileşmesi; Landry Yara İyileşme İndeksine göre operasyon sonrası 3., 7., 14. ve 28. günlerde Çok Kötü / Kötü / İyi / Çok İyi / Mükemmel olarak değerlendirildi (Tablo 3.1.).

Kontrol ve test gruplarında zamana bağlı WHI değerlerinin değişimini tespit etmek amacıyla Friedman testi kullanıldı. Kontrol grubunda WHI değerlerinin zamana bağlı olarak arttığı görüldü (Şekil 4.5. ve Şekil 4.6.). Kontrol grubunda Friedman testi sonucu en az bir zamandaki WHI ortanca değerinin diğerlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p<0,01$). Farklı zaman ya da zamanları tespit etmek amacıyla yapılan Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi sonucu bütün zamanlardaki ortanca değerlerin birbirinden farklı olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Detaylı bilgi (Tablo 4.2.)’ de verilmiştir.

Test grubunda WHI değerlerinin zamana bağlı olarak arttığı görüldü (Şekil 4.5. ve Şekil 4.6.). Test grubunda Friedman testi sonucu en az bir zamandaki WHI ortanca değerinin diğerlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p<0,01$). Farklı zaman ya da zamanları tespit etmek amacıyla yapılan Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi sonucu bütün zamanlardaki ortanca değerlerin birbirinden farklı olduğu tespit edildi ($p<0,01$). Detaylı bilgi (Tablo 4.2.)’ de verilmiştir.

Test ve kontrol gruplarının 3., 7., 14. ve 28. günlerde WHI bakımından ortanca değerlerinin Mann Whitney U testi ile karşılaştırılması sonucu 3., 7., 14. ve 28. günlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$). Detaylı bilgi (Tablo 4.2.)’ de verilmiştir. Tüm zaman aralıklarında kontrol grubunun ortanca değerlerinin test grubuna göre daha düşük olduğu bulundu. Kontrol ve test gruplarına ait ortanca değer (min-maks) tüm zamanlar için (Tablo 4.2.)’ de verilmiştir.

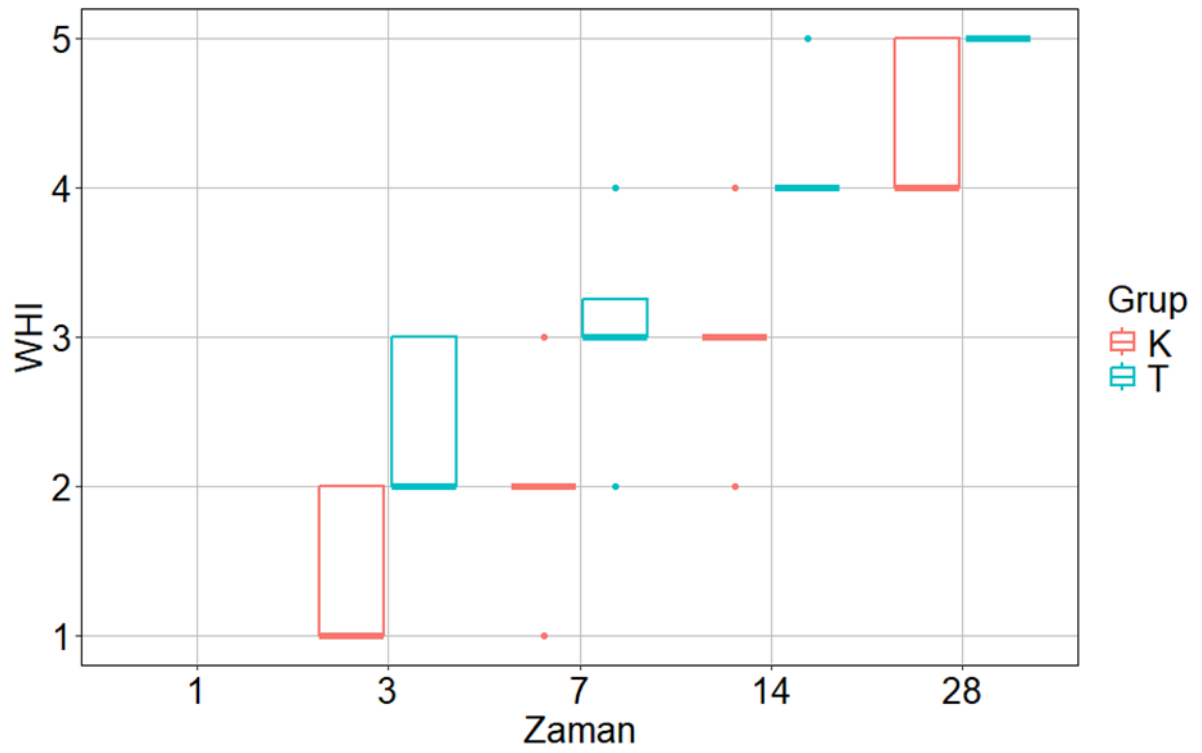
Kontrol ve test gruplarında WHI dağılımları ise (Şekil 4.5. ve Şekil 4.6.)’ de verilmiştir.

Tablo 4.2. WHI için farklı günlerde kontrol ve test gruplarına ait tanıtıcı istatistikler. Değerler: ortanca değer (min–maks).

	3.gün	7.gün	14.gün	28.gün	P değeri ^ζ
Gruplar					
Kontrol	1 (1-2) ^a	2 (1-3) ^b	3 (2-4) ^c	4 (4-5) ^d	<0,01
Test	2 (2-3) ^a	3 (2-4) ^b	4 (4-5) ^c	5 (5-5) ^d	<0,01
P değeri ^{ζζ}	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	

ζ: Kontrol ve Test gruplarının farklı zamanlardaki ortanca değerlerinin karşılaştırılmalarına ait P değerleri. Friedman testi ile elde edildi, günler arasında ikili karşılaştırmalar için (post – hoc test) Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. Aynı satırda ortak üst simgeye sahip olmayan farklı zamanlardaki ortanca değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır, kontrol ve test gruplarında sırasıyla (p<0,05) ve (p<0,01).

ζζ: Gün içinde (kesitsel) Kontrol ve Test gurubu ortanca değer karşılaştırmalarına ait P değerleri. Mann Whitney U testiyle elde edildi.



Şekil 4.5. Çalışma grupları ve zamana göre WHI değerlerinin dağılımına ait kutu grafiği



Şekil 4.6. Çalışma grupları ve zamana göre WHI değerlerinin dağılımına ait çizgi grafiği

4.4 Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi

4.4.1 VAS Ağrı

Cerrahi sonrası 1., 3., 7. ve 14. Günlerde hastaların damak bölgesinde hissettikleri ağrı düzeylerini 0 ve 10 arasında (0: hiç ağrı yok), (10: aşırı ağrı var) olacak şekilde numaralandırmaları istendi.

Kontrol ve test gruplarında zamana bağlı VAS Ağrı skorlarının değişimini tespit etmek amacıyla Friedman testi kullanıldı. Kontrol grubunda VAS Ağrı değerlerinin zamana bağlı olarak azaldığı görüldü (Şekil 4.7. ve Şekil 4.8.). Kontrol grubunda Friedman testi sonucu en az bir zamandaki VAS Ağrı ortanca değerinin diğerlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p<0,01$). Farklı zaman ya da zamanları tespit etmek amacıyla yapılan Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi sonucu bütün zamanlardaki ortanca değerlerin birbirinden farklı olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Detaylı bilgi (Tablo 4.3.) de verilmiştir.

Test grubunda VAS Ağrı skorlarının zamana bağlı olarak azaldığı görüldü (Şekil 4.7. ve Şekil 4.8.). Test grubunda Friedman testi sonucu en az bir zamandaki VAS Ağrı ortanca değerinin diğerlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p<0,01$). Farklı zaman ya da zamanları tespit etmek amacıyla yapılan Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi sonucu bütün zamanlardaki ortanca değerlerin birbirinden farklı olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Detaylı bilgi (Tablo 4.3.)’ de verilmiştir.

Test ve kontrol gruplarının 1., 3., 7. ve 14. günlerde VAS Ağrı skoru bakımından ortanca değerlerinin Mann Whitney U testi ile karşılaştırılması sonucu 1., 3., 7. ve 14. günlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$). Detaylı bilgi (Tablo 4.3.)’ de verilmiştir. Tüm zaman aralıklarında kontrol grubunun ortanca değerlerinin test grubuna göre daha yüksek olduğu bulundu. Kontrol ve test gruplarına ait ortanca değer (min-maks) tüm zamanlar için (Tablo 4.3.)’ de verilmiştir.

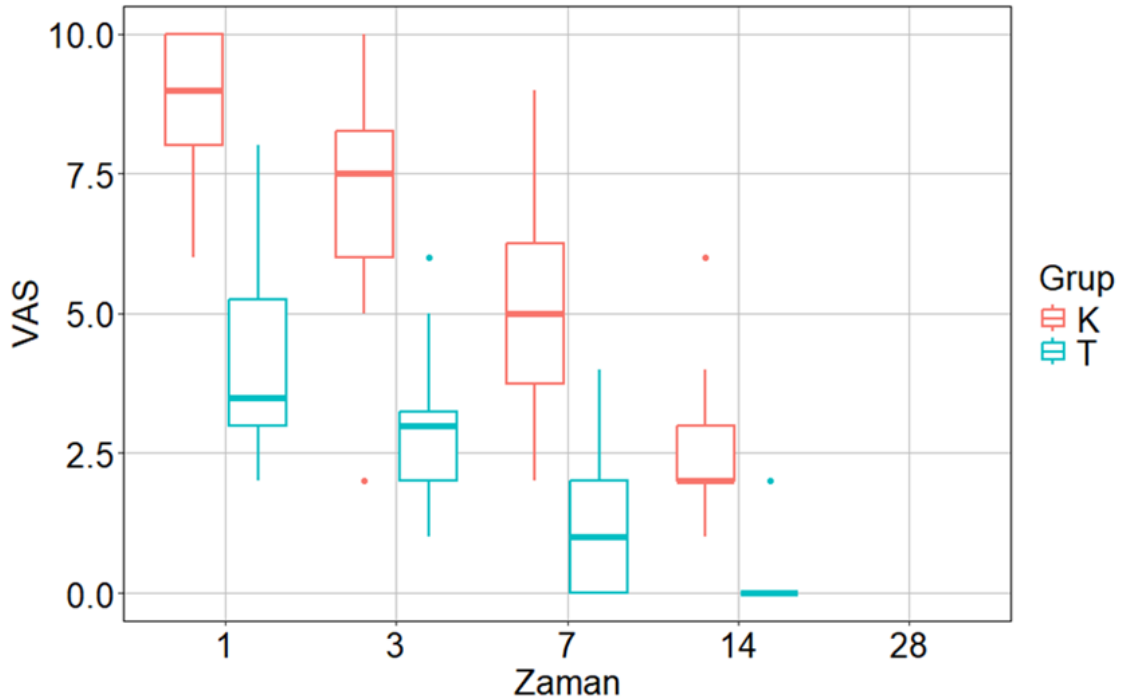
Kontrol ve test gruplarında VAS Ağrı skoru dağılımları ise (Şekil 4.7. ve Şekil 4.8.)’ de verilmiştir.

Tablo 4.3. VAS Ağrı skoru için farklı günlerde kontrol ve test guruplarına ait tanıttıcı istatistikler. Değerler: ortanca değer (min– maks).

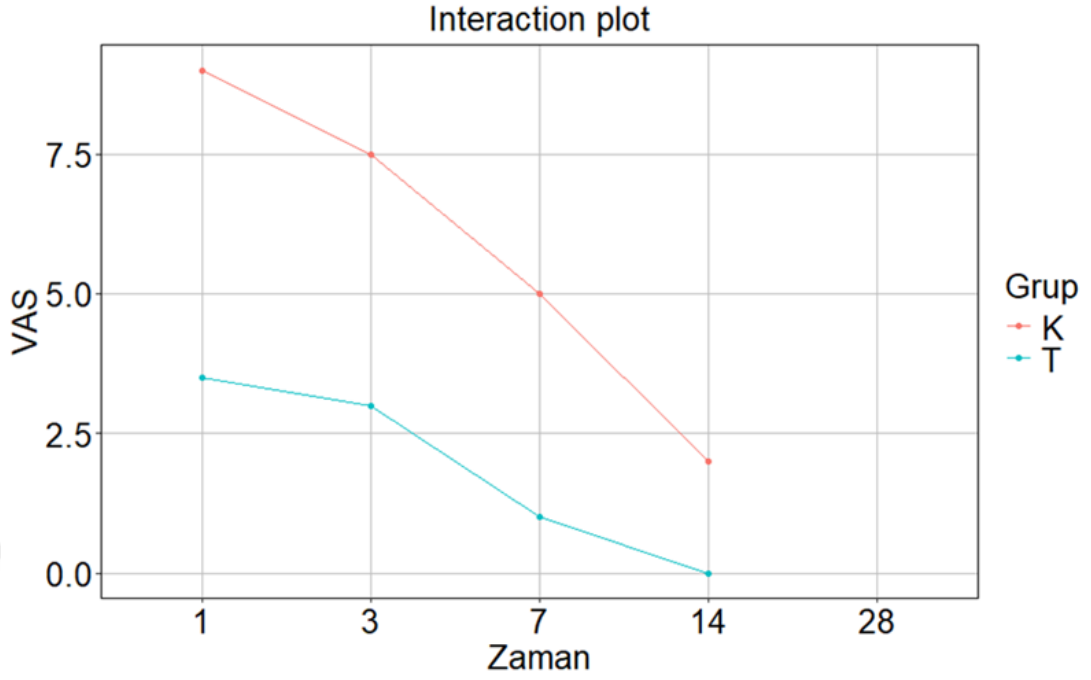
Gruplar	1.gün	3.gün	7.gün	14.gün	P değeri ^ζ
Kontrol	9 (6-10) ^a	7.5 (2-10) ^b	5 (2-9) ^c	2 (1-6) ^d	<0,01
Test	3.5 (2-8) ^a	3 (1-6) ^b	1 (0-4) ^c	0 (0-2) ^d	<0,01
P değeri ^{ζζ}	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	

ζ: Kontrol ve Test guruplarının farklı zamanlardaki ortanca değerlerinin karşılaştırılmalarına ait P değerleri. Friedman testi ile elde edildi, günler arasında ikili karşılaştırmalar için (post – hoc test) Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. Aynı satırda ortak üst simgeye sahip olmayan farklı zamanlardaki ortanca değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p<0,05).

ζζ: Gün içinde (kesitsel) Kontrol ve Test gurubu ortanca değer karşılaştırmalarına ait P değerleri. Mann Whitney U testiyle elde edildi.



Şekil 4.7. Çalışma grupları ve zamana göre VAS Ağrı skorlarının dağılımına ait kutu grafiği



Şekil 4.8. Çalışma grupları ve zamana göre VAS Ağrı skorlarının dağılımına ait çizgi grafiği

4.4.2 VAS Çiğneme

Cerrahi sonrası 1., 3., 7. ve 14. Günlerde hastaların damak bölgesinde çiğneme hissettikleri rahatsızlık düzeylerini 0 ve 10 arasında (0: çiğneme sırasında rahatsızlık yok), (10: çiğneme sırasında aşırı rahatsızlık) olacak şekilde numaralandırmaları istendi.

Kontrol ve test gruplarında zamana bağlı VAS Çiğneme skorlarının değişimini tespit etmek amacıyla Friedman testi kullanıldı. Kontrol grubunda VAS Çiğneme değerlerinin zamana bağlı olarak azaldığı görüldü (Şekil 4.9. ve Şekil 4.10.). Kontrol grubunda Friedman testi sonucu en az bir zamandaki VAS Çiğneme ortanca değerinin diğerlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p < 0,01$). Farklı zaman ya da zamanları tespit etmek amacıyla yapılan Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi sonucu bütün zamanlardaki ortanca değerlerin birbirinden farklı olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). Detaylı bilgi (Tablo 4.4.)' de verilmiştir.

Test grubunda VAS Çiğneme skorlarının zamana bağlı olarak azaldığı görüldü (Şekil 4.9. ve Şekil 4.10.). Test grubunda Friedman testi sonucu en az bir

zamandaki VAS ortalanca değerinin diğerlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p<0,01$). Farklı zaman ya da zamanları tespit etmek amacıyla yapılan Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi sonucu test grubunda 7. ve 14. günler arasında fark çıkmazken ($p>0,05$), 7. ve 14. günlerin ortalanca değerleri 3. günde ki ortalanca değerinden istatistiksel olarak daha düşük ($p<0,05$), 1. günde ki ortalanca değeri ise diğer günlerde ki ortalanca değerlerinden istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Detaylı bilgi (Tablo 4.4.)’ de verilmiştir.

Test ve kontrol gruplarının 1., 3., 7., ve 14. günlerde VAS Çiğneme skoru bakımından ortalanca değerlerinin Mann Whitney U testi ile karşılaştırılması sonucu 1. 3. 7. ve 14. günlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$). Detaylı bilgi (Tablo 4.4.)’ de verilmiştir. Tüm zaman aralıklarında kontrol grubunun ortalanca değerlerinin test grubuna göre daha yüksek olduğu bulundu. Kontrol ve test gruplarına ait ortalanca değer (min-maks) tüm zamanlar için (Tablo 4.4.)’ de verilmiştir.

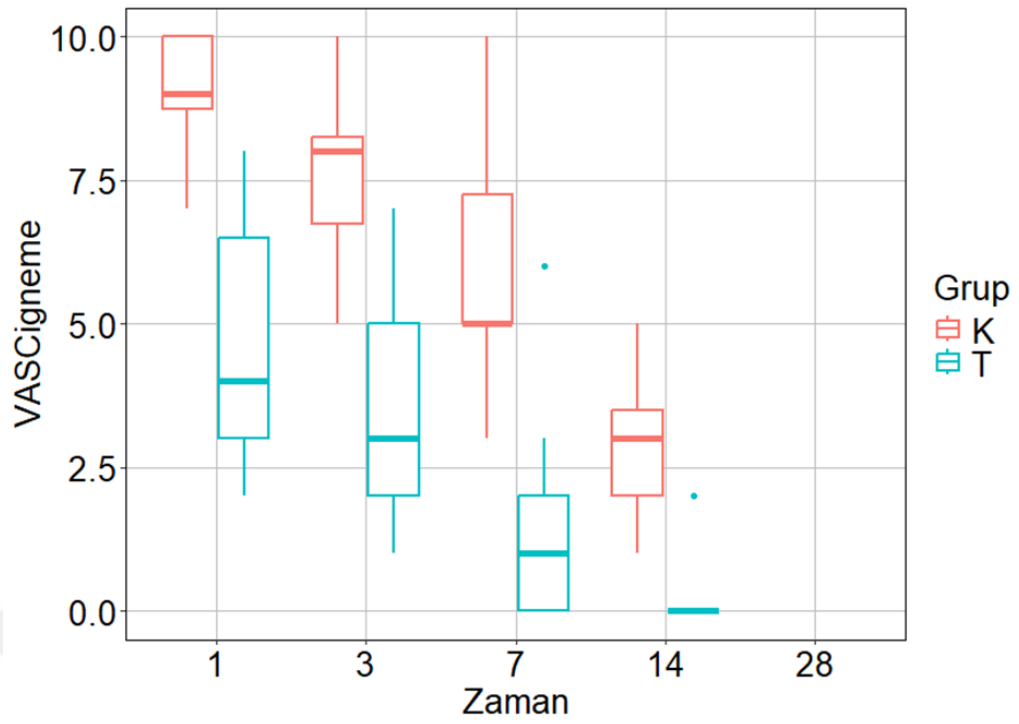
Kontrol ve test gruplarında VAS Çiğneme skoru dağılımları ise (şekil 4.9. ve şekil 4.10.)’ de verilmiştir.

Tablo 4.4. VAS Çiğneme skoru için farklı günlerde kontrol ve test guruplarına ait tanıttıcı istatistikler. Değerler: ortalanca değer (min–maks).

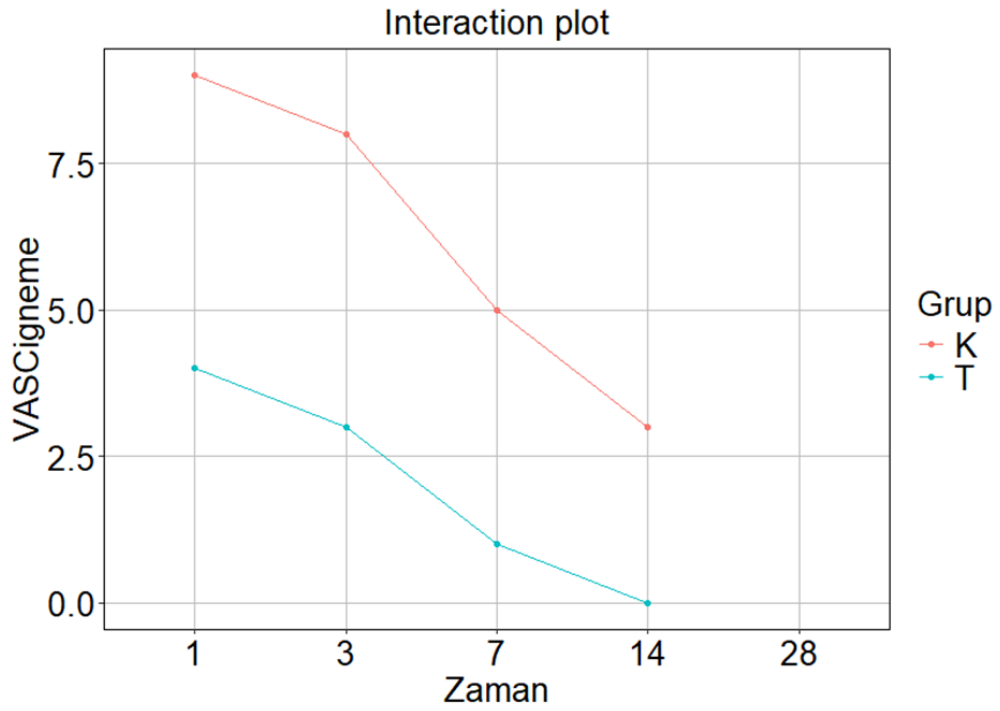
	1.gün	3.gün	7.gün	14.gün	P değeri [§]
Gruplar					
Kontrol	9 (7-10) ^a	8 (5-10) ^b	5 (3-10) ^c	3 (1-5) ^d	<0,01
Test	4 (2-8) ^a	3 (1-7) ^b	1 (0-6) ^c	0 (0-2) ^c	<0,01
P değeri ^{§§}	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	

§: Kontrol ve Test guruplarının farklı zamanlardaki ortalanca değerlerinin karşılaştırılmalarına ait P değerleri. Friedman testi ile elde edildi, günler arasında ikili karşılaştırmalar için (post – hoc test) Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. Aynı satırda ortak üst simgeye sahip olmayan farklı zamanlardaki ortalanca değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$).

§§: Gün içinde (kesitsel) Kontrol ve Test gurubu ortalanca değer karşılaştırmalarına ait P değerleri. Mann Whitney U testiyle elde edildi.



Şekil 4.9. Çalışma grupları ve zamana göre VAS Çiğneme skorlarının dağılımına ait kutu grafiği



Şekil 4.10. Çalışma grupları ve zamana göre VAS Çiğneme skorlarının dağılımına ait çizgi grafiği

4.4.3 VAS Yanma

Cerrahi sonrası 1., 3., 7. ve 14. Günlerde hastaların damak bölgesinde hissettikleri yanmayı (0: hiç yanma yok), (10: aşırı yanma var) olacak şekilde numaralandırmaları istendi.

Kontrol ve test gruplarında zamana bağlı VAS Yanma skorlarının değişimini tespit etmek amacıyla Friedman testi kullanıldı. Kontrol grubunda VAS Yanma değerlerinin zamana bağlı olarak azaldığı görüldü (Şekil 4.11. ve Şekil 4.12.). Kontrol grubunda Friedman testi sonucu en az bir zamandaki VAS Yanma ortanca değerinin diğerlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p<0,01$). Farklı zaman ya da zamanları tespit etmek amacıyla yapılan Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi sonucu bütün zamanlardaki ortanca değerlerin birbirinden farklı olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Detaylı bilgi (Tablo 4.5.)' de verilmiştir.

Test grubunda VAS Yanma skorlarının zamana bağlı olarak azaldığı görüldü (Şekil 4.11. ve Şekil 4.12.). Test grubunda Friedman testi sonucu en az bir zamandaki VAS Yanma ortanca değerinin diğerlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p<0,01$). Farklı zaman ya da zamanları tespit etmek amacıyla yapılan Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi sonucu 1. ve 3. günlerdeki ortanca değerler arasında ve 7. ve 14. günlerdeki ortanca değerler arasında fark bulunmazken (sırasıyla, $p=0,08$ ve $p=0,12$). 1. ve 3. günlerin ortanca değerlerinin 7. ve 14. Günlerin ortanca değerlerinden istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$). Detaylı bilgi (Tablo 4.5.)' de verilmiştir.

Test ve kontrol gruplarının 1., 3., 7. ve 14. günlerde VAS Yanma skoru bakımından ortanca değerlerinin Mann Whitney U testi ile karşılaştırılması sonucu 1., 3., 7. ve 14. günlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$). Detaylı bilgi (Tablo 4.5.)' de verilmiştir. Tüm zaman aralıklarında kontrol grubunun ortanca değerlerinin test grubuna göre daha yüksek olduğu bulundu. Kontrol ve test gruplarına ait ortanca değer (min-maks) tüm zamanlar için (Tablo 4.5.)' de verilmiştir.

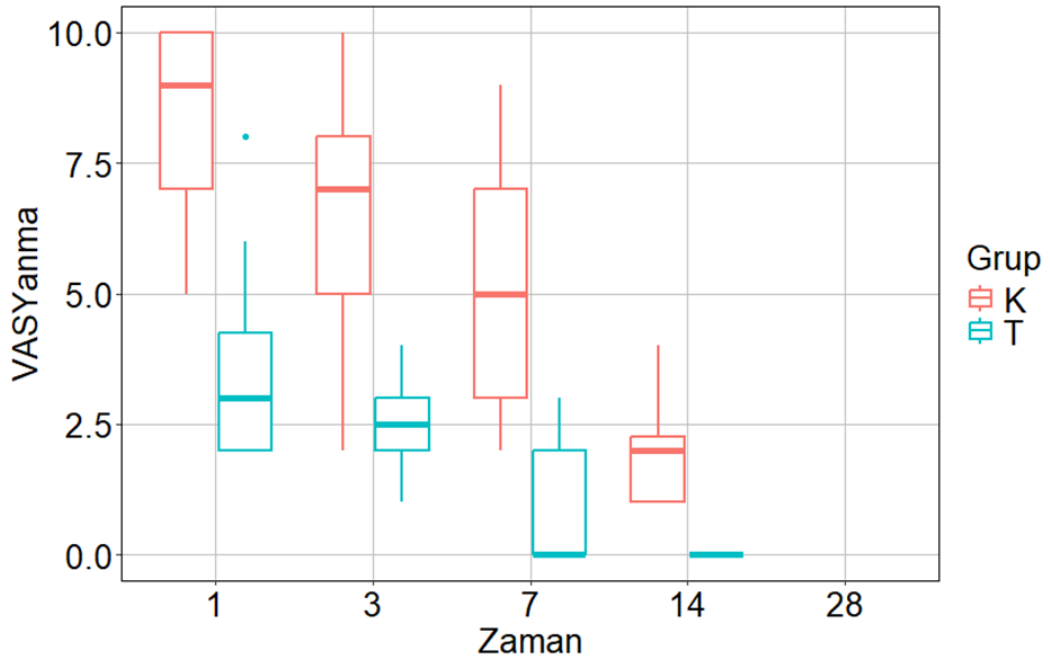
Kontrol ve test gruplarında VAS Yanma skoru dağılımları ise (Şekil 4.11. ve Şekil 4.12.)' de verilmiştir.

Tablo 4.5. VAS Yanma skoru için farklı günlerde kontrol ve test guruplarına ait tanıtıcı istatistikler. Değerler: ortanca değer (min–maks).

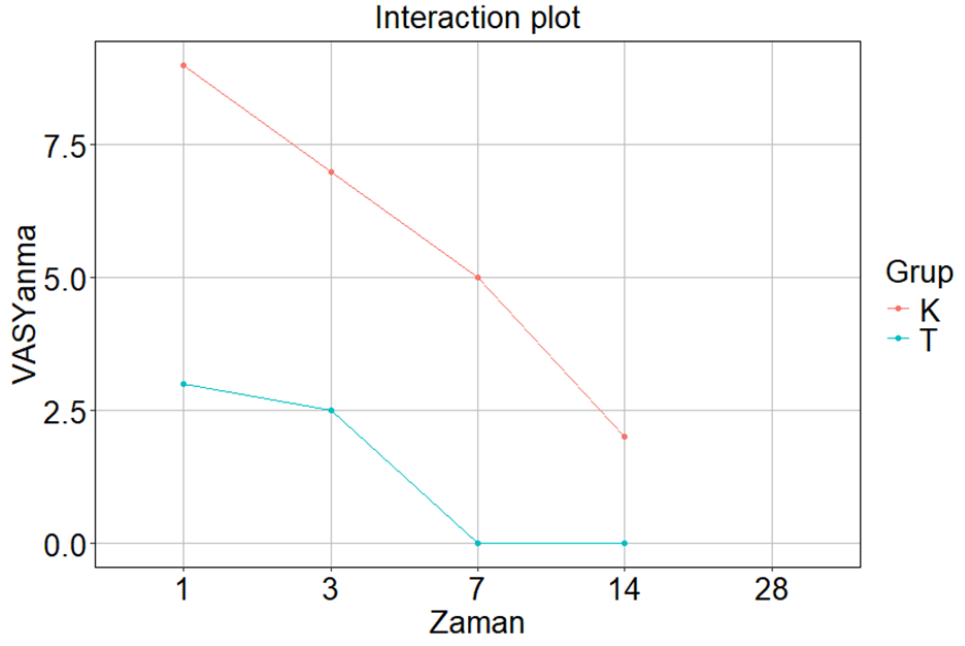
Gruplar	1.gün	3.gün	7.gün	14.gün	P değeri ^ζ
Kontrol	9 (5-10) ^a	7 (2-10) ^b	5 (2-9) ^c	2 (1-4) ^d	<0,01
Test	3 (2-8) ^a	2.5 (1-4) ^a	0 (0-3) ^b	0 (0-0) ^b	<0,01
P değeri ^{ζζ}	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	

ζ: Kontrol ve Test guruplarının farklı zamanlardaki ortanca değerlerinin karşılaştırılmalarına ait P değerleri. Friedman testi ile elde edildi, günler arasında ikili karşılaştırmalar için (post – hoc test) Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. Aynı satırda ortak üst simgeye sahip olmayan farklı zamanlardaki ortanca değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p<0,05).

ζζ: Gün içinde (kesitsel) Kontrol ve Test gurubu ortanca değer karşılaştırmalarına ait P değerleri. Mann Whitney U testiyle elde edildi.



Şekil 4.11. Çalışma grupları ve zamana göre VAS Yanma skorlarının dağılımına ait kutu grafiği



Şekil 4.12. Çalışma grupları ve zamana göre VAS Yanma skorlarının dağılımına ait çizgi grafiği

4.5 Postoperatif Kanamanın Değerlendirilmesi

Kanama durumunun test ve kontrol gruplarında kaç kat değiştiğini tespit edebilmek amacıyla odds oranı testi yapıldı.

Odds oranı testi sonucu kontrol grubunda test grubuna göre postoperatif 1.günde kanamanın 105 (% 95 güven aralığı (%GA): 8.54-1290.16) kat daha fazla olduğu gözlemlendi ($p < 0,01$).

3.günde bütün katılımcılar arasında yalnızca kontrol grubundaki 3 hastada, 7.günde kontrol grubundaki yalnızca 1 hastada kanama mevcuttu fakat kontrol ve test gruplarında kanama bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$). Detaylı bilgi (Tablo 4.6.)’ de verilmiştir.

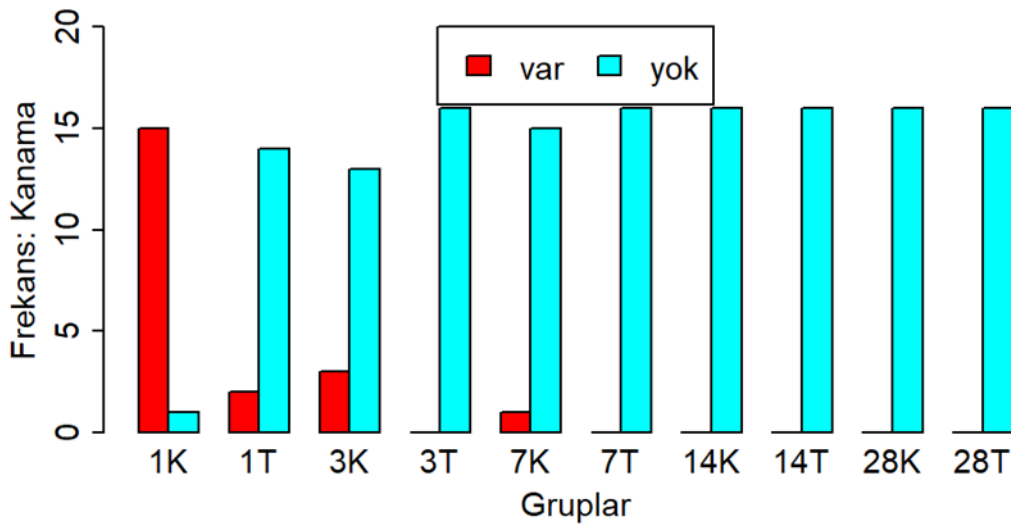
14. ve 28.günlerde hiçbir hastada kanama varlığı gözlemlenmedi. Kontrol ve test gruplarında Kanama dağılımları ise (Şekil 4.13.)’ de verilmiştir.

Tablo 4.6. Kanama için farklı günlerde kontrol ve test guruplarına ait tanıtıcı istatistikler. Değerler: Frekanslar (birey sayısı).

Günler	Kanama		Odds oranı	%95 güven aralığı	P değeri [§]
	var	yok			
1.gün (K/T)	15/2	1/14	105.00	8.54-1290.16	<0,001
3.gün (K/T)	3/0	13/16	8.55	0.405-180.52	0,168
7.gün (K/T)	1/0	15/16	3.19	0.1208-84.43	0,487
14.gün (K/T)	0/0	16/16	-	-	
28.gün (K/T)	0/0	16/16	-	-	

K: Kontrol gurubu, T: Test gurubu.

§: P değeri odds oranı testi ile elde edildi.



Şekil 4.13 Çalışma grupları ve zamana göre Kanama dağılımına ait sütun grafiği

5. TARTIŞMA

Bu randomize kontrollü klinik çalışmanın amacı, polivinilpirolidon sodyum hyaluronat jelin serbest diş eti grefti cerrahisi sonrası palatinal yara iyileşmesi, ağrı ve kanama üzerine etkisinin değerlendirilmesidir. Literatürde PVP sodyum hyaluronat jelin periodontal plastik cerrahi sonrası palatal yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Sekonder iyileşmeye bırakılan palatal donör bölgede yara iyileşmesini desteklemesi, hasta morbiditesini azaltması ve kanamayı engellemesini beklediğimiz PVP sodyum hyaluronat jel ile yaptığımız bu klinik çalışmada yara iyileşmesini WHI ve H₂O₂ testi ile, ağrıyı VAS ölçeğiyle, postoperatif kanamayı klinik muayene ile değerlendirdik. Çalışmamızın sonucunda PVP sodyum hyaluronat jelin yara iyileşmesini hızlandırdığı, epitelizasyonu artırdığı, hastaların damak bölgesinde hissettiği ağrıyı ve kanamayı 1.günden itibaren önemli ölçüde azalttığı görüldü.

Serbest diş eti grefti (SDG), keratinize diş eti miktarını arttırmak için en güvenilir ve en sık kullanılan yöntemlerden biridir. SDG, diş eti çekilmesinin ilerlemesini önlemek ve tedavi etmek, estetik problemleri ortadan kaldırmak, vestibül derinliği arttırmak, dişlerin ve implantların çevresinde inflamasyonu engellemek için sağlıklı keratinize diş eti oluşturmak amacıyla sıklıkla başvuru alan mukogingival cerrahi işlemlerdendir (302). Otojen karakteri, keratinizasyonun korunması, teknik kolaylığı ve bir grup dişe greft yapılabilme olanağı ile birlikte cerrahi sonuçların yüksek oranda tahmin edilebilir olması, SDG'nin yapışık diş eti genişliğini arttırmak için altın standart olarak kabul edilmesini sağlamıştır (82). Anatomik avantajları ve ideal doku kalınlığı nedeniyle palatal keratinize mukoza, serbest diş eti grefti için optimum donör bölge olarak önerilmektedir (5). Bu sebeple damak, serbest diş eti grefti elde etmek için en çok tercih edilen bölgedir (93, 102). Fakat SDG cerrahisi sonrası hastalar için en olumsuz durum palatal donör bölge morbiditesidir. Cerrahi sırasında büyük palatin arterinde yaralanma sonucu uzun süreli kanama, nekroz, enfeksiyon ve yara iyileşmesinde gecikme damak bölgesinde görülebilen komplikasyonlardandır (7). Çok sayıda klinik çalışma palatal yara iyileşmesini hızlandırmaya ve hasta rahatsızlığını azaltmaya odaklanmıştır (8, 9, 97, 128, 303, 304). Çalışmalarda ozon terapisi, siyanoakrilat doku yapıştırıcısı, jelatin sünger, fotobiyomodülasyon, flurbiprofen, fenitoin,

simvastatin, plateletten zengin fibrin, eritropoietin ve hyalüronik asit gibi çeşitli biyolojik ajanların palatinal yara bölgesinin iyileşmesindeki yardımcı rolü araştırılmıştır (8, 9, 11, 128, 129, 274-280). Bizim çalışmamızda SDG cerrahisi sonrası palatal donör bölgede görülen komplikasyonları azaltmaya yönelik PVP sodyum hyaluronat içerikli Gelclair® kullanıldı. Viskoz yapıda olan bu jelin içeriğinde temel olarak polivinilpirolidon (PVP), hyaluronik asit (HA) ve glisiretinik asit bulunmaktadır.

Kullandığımız jelin içeriğinde bulunan sodyum hyaluronat bir çeşit hyaluronik asit (HA) tuzudur. HA, periodontal ligament ve diş eti dokusunda bulunan bakteriyostatik, anti-inflamatuar ve antioksidan özellikler gösteren bir bağ dokusu bileşenidir (12). HA belirgin nemlendirme, retansiyon ve viskoelastisite kapasitesi ile önemli yapısal, reolojik, fizyolojik ve biyolojik fonksiyonlara katkıda bulunur. Periodontal yara iyileşmesini destekleyen antiimmünojenik ve nontoksik özelliği ile rekonstrüktif periodontal yumuşak doku cerrahisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (13).

Yara iyileşmesinin gerçekleşmesi için birçok adım gereklidir, bunlar arasında; hücre farklılaşması, çoğalma, göç ve kollajen birikimi yer alır. (HA) yara iyileşme sürecinin tüm adımlarında yer almaktadır. HA, ekstraselüler matrisin (ECM) ana bileşeni olan glikozaminoglikanların (GAG) bir üyesidir ve inflamasyonu azaltarak, vaskülarizasyonu ve kollajen sentezini artırarak yara iyileşmesini pozitif etkiler (305-307). Yapılan in vitro ve hayvan çalışmaları, HA'nın granülasyon dokusunun çekme dayanımını önemli ölçüde artırdığını (285), pıhtı oluşumunu uyardığını (286), anjiyogenezi başlattığını ve osteogenezi artırdığını bulmuştur (287).

Yapılan çalışmalarda palatinal yaralarda hyaluronik asit (HA) jelinin topikal olarak uygulanmasının yara iyileşmesinde hızlanma sağladığı görülmüştür (9, 308-311). Ratlarda yapılan bir hayvan çalışmasında, palatinal yara bölgelerine HA jel uygulanan test grubunda 7. günde kontrollere kıyasla daha fazla fibroblast, 3. ve 7. günlerde kontrollerden daha az inflamatuvar hücre bulunduğu gösterilmiştir. Test grubunda kontrol grubuna göre TGF- β ve IGF düzeylerinin daha az olduğu görülmüştür. Tip I ve Tip III kolajen düzeyleri 3. gün HA grubunda kontrollere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (308). Diyabetik ratlarda sekonder damak

yarasının iyileşmesi üzerine topikal olarak uygulanan (HA) gargarasının klinik etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada yara alanlarının fotoğraf ölçümleri yoluyla yapılan kıyaslamasında topikal HA kullanılan ratlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıkla daha küçük yara alanları olduğu ve HA'nın sekonder yara iyileşmesini etkili bir şekilde iyileştirdiği görülmüştür (309). Ratlarla yapılan bir başka hayvan çalışmasında oral yara iyileşmesi üzerinde HA film yapısının klinik, histolojik değerlendirme ve PCR analizi ile etkileri araştırıldığında HA film kullanımının kontrole kıyasla önemli ölçüde daha yüksek yara iyileşme oranları ile inflamasyonda azalma ve reepitelizasyonda artış gösterdiği bununla birlikte yara iyileşme biyobelirteçleri açısından, daha düşük düzeyde COL1 α 1 ekspresyonu gösterdiğini bulmuşlardır (310).

Jel bazlı malzemelerin topikal uygulanmasında, hızlı bozunmaları ve zayıf yapışkan özelliklere sahip olması gibi bazı dezavantajlar vardır (312). HA jelinin topikal uygulanması, tükürük akışkanlığı ve ağız ortamındaki dinamik değişiklikler nedeniyle ağız içinde yeterli etkinliğe sahip olamayabilir (311). Lazer Doppler Flowmetre (LDF) ile SDG cerrahisi sonrası hem verici hem de alıcı bölgelerde HA uygulamasının doku vaskülarizasyonu üzerine etkisinin değerlendirildiği randomize kontrollü bir klinik çalışmanın sonucunda HA ve kontrol grupları arasında palatinal bölgenin LDF değerlerinde herhangi bir fark bulunamamıştır. Donör sahada HA'nın palatal yara yüzeyinde tutulması mümkün olamayabileceği için; HA'nın, fizyolojik fonksiyonlarını yerine getirmek için yeterli zaman bulamadan donör sahada biyolojik olarak parçalanmış olabileceği ve bu nedenle donör sahada HA uygulamasının etkinliğini sürdürmek için HA bazlı membran yapılarının kullanımı önerilmektedir (313). Yapılmış bir in vitro çalışmada gösterildiği gibi, film formu suyla temas ettiğinde yapışmayı artırır; HA'nın dokulara kolayca nüfuz etmesini ve işlevlerinin dokuda uzun süreli etkisini destekler (310).

HA tıpta ve diş hekimliğinde birçok farklı formda kullanılmaktadır. Doku mühendisliği ve ilaç taşıma için hidrojel formunda (314), dermatolojik uygulamalarda topikal jeller ve kremler olarak (315), osteoartritte eklem kayganlaştırıcı olarak ve kozmetik prosedürlerde dermal dolgu maddesi olarak enjekte edilebilir formlarda (316), kanser tedavisi ve rejeneratif tıpta özellikle

faydalı olan hedefe yönelik ilaç taşıma sistemleri için nanopartiküller ve nanojeller halinde (317), ilaç taşıma etkinliğini artırmak amacıyla biyoaktif moleküllerle birleştirilen biyokonjugatlar olarak kullanılmaktadır (318). Bizim çalışmamızda taşıyıcı olarak PVP ve HA film yapısına sahip olan Gelclair® kullanılmıştır. Polivinilpirolidon, kimyasal ve biyolojik olarak inert olan, suda çözünebilen, higroskopik, film oluşturma yeteneğine sahip olan, iyi yapışkanlık gösteren, biyouyumlu, nontoksik, kimyasal ve termal kararlılığa sahip, suda ve birçok organik çözücünde mükemmel çözünürlük özellikleri gösteren bir polimerdir. İlaç sektöründe farmasötik tablet bağlayıcısı olarak, sert ve aynı zamanda parlak şeffaf film oluşturma özelliğiyle kozmetik ürünlerde, teknik uygulamalarda yapıştırıcı olarak, emülsiyonlarda biyokimyasalları ve doğal bileşenleri karıştırmak ve çözebilmek amacıyla kullanılmaktadır (291-294). HA ve PVP film yapısının tek başına HA ile kıyaslanarak analiz edildiği bir çalışmada mekanik özelliklerin (çekme dayanımı, kopma uzaması ve elastikiyet), sadece HA içerikli olanlara kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. HA/PVP karışımlarının reolojik yapısının, yara iyileştirme ve doku mühendisliği gibi biyomedikal uygulamalar için kullanılabilir olduğu önerisinde bulunulmuştur (319). Literatür taramasında bugüne kadar sadece bir çalışmada ratlarda oluşturulan damak yaralarında film yapısı oluşturan HA bazlı bir materyalin yara iyileşmesine etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda HA film yapısının hem klinik hem de histolojik olarak damak yarasının iyileşmesini desteklediği gösterilmiştir (311).

PVP sodyum hyaluronat jel (Gelclair®), ağırlı oral lezyonların tedavisinde kullanılan biyolojik olarak yapışkan bir oral jeldir. Viskoz yapıda olan bu jelin içeriğinde temel olarak polivinilpirolidon (PVP), hyaluronik asit (HA) ve glisiretinik asit bulunmaktadır. PVP'nin kimyasal yapısı, jelin mukozaya yapışmasını ve koruyucu film oluşturmalarını sağlar. HA belirgin nemlendirme, retansiyon kapasitesi ve viskoelastisitesi ile doku kayganlaştırıcı ve hidrasyonu artırıcı özellik gösterir. Glisiretinik asit anti- inflamatuvar özellikleri vasıtasıyla yara iyileşmesine katkı sağlar. PVP sodyum hyaluronat jelde bulunan bu üç temel bileşen oral kavitede bulunan hasarlı dokuda, sinir uçlarının fiziksel uyarılmaya maruz kalmasını önleyerek hidrasyon ve lubrikasyon sağlamaktadır (15). Bu özelliklerinden dolayı PVP sodyum hyaluronat jelin SDG sonrası damak donör bölgesinde görülebilen ağrı, kanama, yara iyileşmesinde gecikme gibi

komplasyonlar üzerine etkisi olacağı düşünülmüştür. şimdiye dek diş hekimliği alanında PVP sodyum hyaluronat jel ile ilgili yapılan çalışmalarda; ağrılı oral mukozitisler üzerine etkisi (16), CO₂ lazer ile oral mukozada yumuşak doku eksizyonu sonrası ağrı düzeyine etkisi (17), oral mukoza biyopsisi sonrası ağrı değerlendirmesi (18) ve gömülü 3.molar diş çekimi sonrası ağrı ve dem üzerine klinik etkisi araştırılmıştır (19). Mevcut literatür taramasında bugüne kadar PVP sodyum hyaluronat jelin SDG cerrahisi sonrası damak yara iyileşmesi, ağrı ve kanama üzerine klinik etkisinin değerlendirilmemiş olduğu görülmektedir.

Çalışmamızın birincil değerşkeni olan H₂O₂ testi, yara iyileşmesinde tam epitelizeasyonu değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. Epitelizasyon sürecinin değerlendirilmesinde hidrojen peroksit sıklıkla kullanılmaktadır (8, 276, 278, 320). Uygulama sırasında doku üzerinde kabarcıklanmanın olmaması, hidrojen peroksitin bağ dokusuna nüfuz edemediğini ve oksijeni serbest bırakamadığını gösterir; bu da tam epitelizeasyonun mevcut olduğu anlamına gelmektedir. Bu testte elde edilen yüksek köpürme verileri yara epitelizeasyonunun daha az olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda test grubunda kontrol grubuna göre tüm günlerde daha düşük köpürme yüzdeleri bulunmuştur. Çalışmamızın bulgusuna uyumlu olarak, farklı in vitro ve in vivo modellerde yapılmış bir çalışmada, PVP sodyum hyaluronatın fibroblastlar ve keratinositler ile biyouyumlu olduğu ve in vitro yara modelinde keratinosit çoğalmasında artış sağladığı hem sağlıklı hem de diyabetik farelerde yara kapanmasını hızlandırdığı ve histolojik analizde diyabetik yara modelinde uygun cilt rejenerasyonu sağladığı gösterilmiştir (20). Ratlarda yapılan bir başka hayvan çalışmasında PVP sodyum hyaluronat jelin yara iyileşme sürecine yardımcı olabileceğini belirtmişlerdir (321). Köpeklerde yapılmış bir hayvan çalışmasında trakeal yaralarda kontrol, HA ve kollajen-PVP kullanılan gruplara kıyasla HA-kollajen-PVP ile tedavi yapılan grupta, alınan histolojik doku örneklerinin incelemesinde neovaskülarizasyonda artış, tip I ve III kollajen birikimiyle artmış yara iyileşmesi gözlenmiştir (322).

PVP sodyum hyaluronat jelin yara iyileşmesindeki olumlu etkisini gösteren çalışmalara benzer olarak, bizim çalışmamızda da yara iyileşmesi indeksi (WHI) ile operasyon sonrası 3.,7.,14. ve 28. günlerde yaptığımız değerlendirmelerde test grubunda kontrol grubuna göre bütün günlerde istatistiksel olarak daha iyi yara

iyileşme skorları elde edilmiştir. PVP sodyum hyaluronat jelin yara iyileşmesindeki etkisinin içeriğindeki biyolojik olarak aktif maddeler olduğu kadar, aynı zamanda jelin fiziksel olarak mukoza üzerinde film tabakası oluşturan adeziv yapısı ile (15), yara yüzeyini dış ortamdan izole ederek doğal yara iyileşmesi aşamalarının devam etmesine katkıda bulunduğu söylenebilir.

Spesifik olarak dokudaki değişimlerden, yara epitelizasyonunu değerlendirdiğimiz H_2O_2 testi açısından; kullanılan jelin yara iyileşmesi üzerindeki etkisi kontrol grubuna göre ilk günden itibaren daha iyi olsa da, kontrol grubuna göre anlamlı farklılık 7. günde görülmeye başlamıştır. PVP sodyum hyaluronat jelin postoperatif 1. günden itibaren kanamayı azalttığı açıkça görülmektedir. Bu sebeple yara bölgesi görsel olarak daha az kanamalı daha iyi bir tablo sunmaktadır. Doku rengi ve palpasyonda kanama parametrelerini değerlendirdiğimiz WHI’de H_2O_2 testinden farklı olarak 3. günden itibaren farklılık görmemizin nedeni WHI’in görsel değerlendirmeye dayanan bir indeks olmasından kaynaklanıyor olabilir. Yara iyileşmesini WHI ve H_2O_2 testiyle değerlendirdiğimiz çalışmamızın sonucunda test grubunun kontrol grubuna göre 3.günde WHI, 7.günde H_2O_2 testi verilerinin daha iyi olduğu görülmüştür. Damak yara iyileşmesinin değerlendirilmesinde çalışmamız ile benzer testleri kullanan bir çalışmada, titanyumla hazırlanmış trombosit zengin fibrin (T-TZF) ve düşük doz lazer (DDL) uygulamaları sonrasında H_2O_2 testinde 7., 14. ve 28. günlerde kontrol ve test grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulmuşlardır. WHI ile yara iyileşmesi değerlendirmesinde 3. ve 7. günde kontrol grubu ve DDL grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulurken; 14. ve 21. günlerde hem kontrol grubu ve DDL grubu arasında hem de kontrol ve T-TZF grubu arasında farklılık bulmuşlardır (278). SDG cerrahisi sonrası damak yara iyileşmesinin H_2O_2 testiyle 7., 14., 21. ve 28. günlerde değerlendirildiği bir başka çalışmada, topikal eritropoietin (EPO) ancak 21. günde epitelizasyon üzerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermiştir (276). Çalışmamıza benzer şekilde damak yara iyileşmesinin WHI ile değerlendirildiği bir başka çalışmada trombosit zengin plazma (PRP) kullanımında 2., 4., 7., 10. ve 14. günlerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu bildirilmiştir (261). SDG sonrası palatal bölgeye A-PRF uygulamasının yara iyileşmesine etkisinin görsel muayene ile değerlendirildiği bir başka çalışmada, yara kapanmasında 2. günde farklılık gözlenmezken 7., 14. ve 30.

günlerde A-PRF uygulanan grupta kontrol grubuna göre önemli ölçüde yara yüzey alanında daha büyük bir azalma yüzdesi olduğu bulunmuştur (323). Damak yara iyileşmesinde çalışmamıza benzer şekilde HA kullanan bir klinik çalışmada %0,2 ve %0,8 HA jelleri kullanılan test gruplarının kontrol grubuyla kıyaslandığında HA'nın topikal uygulamasının postoperatif ağrı ve yanma hissini azalttığını, epitelizasyon ve renk uyumu açısından damak yara iyileşmesini hızlandırdığını göstermişlerdir (9). Palatal donör alanda postoperatif morbidite ve yara iyileşmesi üzerine HA, hipokloröz asit (HOCl) ve flurbiprofenin karşılaştırıldığı bir diğer klinik çalışmada; HA, 7., 14. ve 21. günlerde diğer gruplara göre daha iyi WHI değerleri göstermiştir. Bizim çalışmamızda PVP sodyum hyaluronat kullanılan test grubunda 3. günden itibaren WHI değerlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur. Bu çalışmada 7. günde HA grubunda kontrol, HOCl ve flurbiprofen gruplarından daha az H₂O₂ kabarcıklanması olduğu; 14. ve 21. günlerde HA, HOCl ve flurbiprofen gruplarına göre H₂O₂ testinde anlamlı farklılıklar gösterdiği sonuçlar, çalışmamızın sonucunda 7. günden itibaren H₂O₂ testinde kontrol grubuna göre ortaya çıkan anlamlı farklılıkla uyumludur (303). Bunun yanı sıra çalışmamızın sonucundan farklı olarak; yeşil çay özütü ve HA içeren bir jelin SDG cerrahisi sonrası palatal bölgede ağrı ve yara iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirildiği bir klinik çalışmanın sonucunda, tam yara epitelizasyonu H₂O₂ testi ile değerlendirilmiş ve kontrol grubuna göre anlamlı farklılık elde edilememiştir. Yara alanlarının boyutları standardize klinik fotoğraflar üzerinden yapılan ölçümlerle değerlendirilmiş ve anlamlı farklılık bulunamamıştır. (304).

SDG operasyonu sonrası hastaların postoperatif dönemde damak bölgesinde rahatsızlık hissettiği bilinmektedir (257, 260, 324). SDG donör bölgelerinde algılanan en yüksek ağrı seviyesi, SDG ameliyatından sonraki ilk gün yaşanmakta ve ameliyat sonrası yaklaşık 2 hafta içinde ameliyat öncesi seviyelere inmektedir (6). Hastaların postoperatif dönemde hissettikleri ağrı, çiğnemedeki rahatsızlık ve damaktaki yanma hissi yaşam kalitesini düşürmektedir. PVP sodyum hyaluronat jelin oral mukozitis, oral ülserler, yara iyileşmesi ve aftöz ülserlerle ilişkili ağrının giderilmesindeki etkinliğini değerlendirmek için çeşitli klinik çalışmalar yapılmıştır. Rektum, akciğer, mide ve baş-boyun kanserleri dahil olmak üzere çeşitli tümörler için kemoterapi alan 30 hastayı inceledikleri prospektif bir çalışmada, 3 günlük PVP sodyum hyaluronat jel tedavisinden sonra hastaların oral

mukozitis şiddetinde iyileşme (%57), ağrı seviyelerinde azalma (%83) ve yeme-içme kabiliyetinde iyileşme (%83) yaşadıklarını tespit etmişlerdir (16). Akut lenfoblastik lösemi hastalarındaki kemoterapi kaynaklı oral mukozitis tedavisinde PVP sodyum hyaluronat ve verbascoside içeren bir solüsyonun etkinliğinin değerlendirildiği bir başka çalışmada, plasebo grubuna göre ağrı azalmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir (325). Ağız ve orofarenkste ağırlı inflamatuvar ve ülseratif durumları olan 30 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada PVP sodyum hyaluronat jel kullanılmış ve oral mukozitis ağrısının şiddeti 1 ile 10 arasında VAS ölçeği ile değerlendirilmiştir. Hastalarda PVP sodyum hyaluronat jelin ilk dozundan 5-7 saat sonra ortalama ağrı skorlarında %92 azalma meydana gelmiştir. Hastaların %40'ı bir doz PVP sodyum hyaluronat jelin optimal etkisinin 2-3 saat sürdüğünü ve %57'si ağrı kesici etkinin 3 saatten daha uzun sürdüğünü bildirmiştir. 1 haftalık tedaviden sonra, hastaların %87'si yiyecek, sıvı ve tükürük yutarken ağrı ve rahatsızlıkla ilgili başlangıç skorlarına göre iyileşme bildirmiştir. Genel olarak, hastalar PVP sodyum hyaluronat jelin kullanımının kolay olduğunu ve iyi tolere edildiğini bildirmişlerdir (326). PVP sodyum hyaluronat jelin etkinliğinin ve güvenliğinin nonsteroidal bir anti-inflamatuvar ilaç olan benzidamin ile karşılaştırıldığı ağız ve farenksi içeren radyasyona bağlı oral mukozitis ile ilişkili semptomların yönetimi ve ağrının kontrolünün 61 hasta üzerinde değerlendirildiği bir çalışmada; PVP sodyum hyaluronat jel uygulanan hastaların konuşma ve yutma nedeniyle daha az şiddetli ağrı çektiği gösterilmiştir. PVP sodyum hyaluronat jel, benzidamine kıyasla önemli ölçüde daha az ağrıya, daha az opioid ilaç kullanma ihtiyacına ve daha az nazogastrik tüplerle yapay beslenme ihtiyacına neden olmuştur. Genel olarak, PVP sodyum hyaluronat jelin en az benzidamin kadar etkili olduğu ve kanser hastalarında oral mukozitis ile ilişkili ağrıdan korunmada anti-inflamatuvar ilaç olan benzidamin ile mevcut tedaviye uygun ve geçerli bir alternatif oluşturduğu gösterilmiştir (327). Bir vaka çalışmasında opioidlerle birlikte kullanılan PVP sodyum hyaluronat jelin oral mukozitis ağrısını VAS ölçeğinde 10'dan 4-5'e düşürdüğü bildirilmiştir. Bu vaka raporu, şiddetli oral mukozitisten muzdarip hastalar için kombinasyon tedavisine olan ihtiyacı desteklemektedir (328). Bir çalışmada PVP sodyum hyaluronat jelin, oral lezyonların CO₂ lazer ile ekstirpasyonu ve/veya buharlaştırılması yoluyla cerrahi tedavi gören hastalarda postoperatif ağrıya etkisi incelenmiştir. Ameliyattan sonra, 60 hastaya (30 kontrol grubu ve 30 deney grubu) 4 gün boyunca günde 3 kez 600 mg ibuprofen reçete

edilmiştir. Çalışma grubunda 1 hafta boyunca yemeklerden 1 saat önce olmak üzere günde 3 kez 5 ml PVP sodyum hyaluronat jel doğrudan yara üzerine uygulanmıştır. Spontan ağrı ve yutkunma sırasındaki ağrı, müdahaleden 24 saat ve 7 gün sonra VAS skalası kullanılarak değerlendirilmiştir. Deney grubunda 24. saatte ve 1. haftada daha az spontan ağrı, müdahaleden sonra 24. saatte ve 1. haftada yutma sırasında daha az ağrı olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar, PVP sodyum hyaluronat kullanımının oral CO₂ lazer ile müdahale edilen hastaların ameliyat sonrası ağrı deneyimini azalttığı sonucuna varmıştır (17). Yapılan bir başka çalışmada alt gömülü 3.molar dişin cerrahi çekimi sonrası PVP sodyum hyaluronat jel ile klorheksidin glukonat gargaranın postoperatif dönemde oluşan ağrı üzerine etkisini VAS skalası ile incelediklerinde, PVP sodyum hyaluronatı klorheksidin glukonat içerikli gargaraya göre ağrı kontrolünde daha üstün bulmuşlardır (19). Bir başka çalışmada; oral mukozada yapılan punch biyopsisi sonrası ağrı düzeylerinin VAS skalası ile klinik değerlendirmesinde, PVP sodyum hyaluronat jel ağrıyı azaltmada %0,2 klorheksidin glukonat jeline göre daha iyi bulunmuştur (18). Sonuç olarak bu jelin oral bölgede yapılan cerrahi işlemler sonrasında iyileşmeye sağladığı katkılarının yanı sıra ağrıyı azaltmada da pozitif faydalar sağladığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda da yapılan çalışmalara benzer olarak; 1., 3., 7. ve 14. günlerde hastaların damak bölgesinde hissettikleri ağrı, yanma ve çiğnemedeki rahatsızlık düzeylerini ölçmek için kullandığımız VAS skorlamasında, tüm günlerde test grubundaki hastalarda anlamlı derecede daha düşük ağrı seviyeleri olduğu bulunmuştur. SDG cerrahisi sonrası palatal bölgeye lokal HA uygulamasının VAS ile değerlendirilen ağrı skorlarını azalttığını gösteren birçok farklı klinik çalışma bulunmaktadır (9, 97, 303). Sadece bir çalışmada, HA içerikli jelin SDG cerrahisi sonrası VAS ölçeğiyle değerlendirilen ağrı skorları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (304).

HA'nın birçok farklı çalışmada proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , IL-8, TNF- α , IL-6) seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (329-332). PVP sodyum hyaluronat jelin yara iyileşmesinin inflamasyon fazına etkisi olduğunu gösteren bir çalışmada PVP sodyum hyaluronat varlığında, periferik kan mononükleer hücrelerinden proinflamatuvar mediyatörlerin (TNF- α , IL-6 ve IL-1 β) salınımında önemli ölçüde azalma gözlenmiştir (20). Akut ağrının oluşumu için belirli sitokinlerin yüksek olmasının gerekliliği göz önüne alındığında (333) PVP sodyum

hyaluronatın bu mekanizmalar yoluyla hastalarda ağrı algısını azalttığı düşünülebilir. Allojenik kök hücre transplantasyonuna bağlı oluşmuş oral mukozitisi bulunan hastalar üzerinde, PVP sodyum hyaluronat içerikli jelin oral mikrobiyal kolonizasyon ve ağrı kontrolündeki etkisini, diğer ağız gargaraları ile kıyaslamışlardır. Aktif oral mukozitisi bulunan 22 hastaya HA içerikli çalkalama solüsyonu uygulanmış; 15 hastadan oluşan kontrol grubunda ise klorheksidin, benzidamin ve adaçayı içerikli gargaralar ile etkileri karşılaştırılmıştır. Mikrobiyal analiz amacıyla haftada bir oral kaviteden sürüntü örneği alınmıştır. Araştırmaların sonucunda, ağrı kontrolünde PVP sodyum hyaluronatta etki süresinin diğer ajanlara göre daha uzun olduğunu; ayrıca ağız ortamında Enterococcus faecalis ve Candida albicans kolonizasyonunda önemli düşüş görüldüğünü belirtmişlerdir. PVP sodyum hyaluronat içerikli topikal solüsyonların ağız içi yaraların iyileşmesinde faydalı ve güvenli bir tedavi protokolü olduğunu vurgulamışlardır (334).

SDG cerrahisi sonrası donör bölgenin postoperatif kanaması, ameliyat sırasında palatin arterin zarar görmesi, ameliyattan hemen sonra tam hemostazın sağlanamaması, deepitelize mukozanın yetersiz bakımı, ameliyat sonrası travma maruziyeti nedeniyle ortaya çıkabilen yaygın bir komplikasyondur (7). Çalışmamızda postoperatif kanama verilerinin değerlendirilmesi sonucu 1.günde kontrol grubunda test grubuna göre kanamanın 105 kat daha fazla olduğu gözlemlendi ($p<0,01$). Çalışmamızda kullandığımız jel ile benzer içeriğe sahip olan; poliakrilik asit, PVP ve HA kompleksinden oluşan süngerlerin antitrombik ilaç kullanan hastalarda diş çekiminden sonraki hemostatik etkisini değerlendirmek için yapılan bir klinik çalışmada tüm vakalarda, süngerin çekim soketine yerleştirilmesinden hemen sonra tam hemostaz sağlanmıştır ve hiçbir hastada postoperatif kanama gözlenmemiştir (335). PVP ve iyot solüsyonunun diş çekimi sonrası hemostatik etkisinin incelendiği diğer bir çalışmada test grubundaki alveolar soketlerde %2 PVP-Iyot ile, kontrol grubundakilerde salinle irrigasyon yapılmıştır. Test grubunda ortalama kanama kontrol süresi $135,72 \pm 11,348$ saniye, salin grubunda ise $168,78 \pm 23,661$ saniye olarak tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. PVP-Iyot, salinle yıkamaya kıyasla kanamayı önemli ölçüde kontrol ettiği gösterilmiş ve PVP-Iyot irrigasyonunun hemostatik etki gösterdiği sonucuna varılmıştır (336).

Literatür incelendiğinde çalışmamızda kullandığımız PVP sodyum hyaluronat jelin hemostaz ve kanama kontrolüne etkisini değerlendiren bir klinik çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın sonucunda postoperatif 1. günde PVP sodyum hyaluronat jel kullanılan test grubunda damak donör bölgesinde 105 kat daha az kanama olduğu bulunmuştur. 1. günde kontrol grubundaki 16 hastanın 15'inde kanama gözlenirken, test grubunda 16 hastanın yalnızca 2'sinde kanama vardı. Kontrol grubundaki 3 hasta 3. günde devam eden postoperatif kanama varlığı gösterirken, test grubundaki hiçbir hastada 1.günden sonra kanama görülmedi. Dış hekimliğinde, kanama kontrolünde kullanılan biyomateryallerin kanama bölgesini tam örterek fiziksel olarak kanamayı durdurması beklenmektedir (335). Yapılan bir çalışmada PVP sodyum hyaluronatın kırmızı kan hücreleriyle temastan sonra hemolitik etki göstermediği gözlenmiştir (20). Bununla birlikte HA'nın kan ile etkileşime geçerek, pıhtı oluşumunu stimüle ettiği ve anjiyogenezin uyarılmasıyla birlikte pıhtı lizisini engellediği düşünülmektedir (286, 287). Ayrıca yüksek molekül ağırlıklı HA' nın güçlü su emici ve nemlendirici özelliği olması, kan ve yara eksüdasını kolayca emebilmesi özelliğinden dolayı birçok hemostatik ürün içeriğinde kullanıldığı bilinmektedir (337-339). Çalışmamızda kullandığımız PVP sodyum hyaluronat içerikli jelin mukoza üzerinde film tabakası oluşturan adeziv yapısıyla yara yüzeyini fiziksel olarak kaplayarak travmadan koruması, pıhtı oluşumunu stimüle etmesi ve HA'nın kendi ağırlığından daha fazla sıvı çekmesi özelliğinin kanamayı önlediği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalar, PVP sodyum hyaluronat jelin oral mukozit ve ağırlı oral lezyonlar bağlamında kullanımını tartışırken, spesifik olarak hemostaz veya kanama kontrolüne değinmemektedir. Çalışmamız PVP sodyum hyaluronat jelin kanama yönetimindeki etkinliğine ilişkin literatürdeki ilk klinik araştırma olması nedeniyle önem arz etmektedir. PVP sodyum hyaluronat jelin hemostaz ve kanama yönetimindeki rolünü aydınlatmak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

SDG cerrahisi sonrası sekonder iyileşmeye bırakılan damak donör bölgesinde iyileşmeye yardımcı herhangi bir ajan kullanılmadığında epitelizasyon ortalama 4-8 hafta içinde tamamlanmaktadır (167-169). Amaç, erken dönem yara iyileşmesinde görülme ihtimali yüksek olan komplikasyonların önüne geçerek yara

iyileşmesinde gecikme, nekroz, kalıcı hasar, skar izi ve duyu kaybını engellemeye yardımcı olarak hastaların postoperatif dönemde hissettikleri ağrıyı azaltmak ve işlemin hastalar tarafından toleransını artırmayı sağlamaktır.

VAS, nesnel bir parametre olmaktan ziyade ağrı, çiğneme ve yanma hissinin öznel bir değerlendirmesini sağlar. Çalışmamızın sonucunda gruplar arasında VAS skorları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Bu farklılık test grubundaki hastaların klorheksidin gargaraya ilaveten bir terapötik ajan daha kullanırken, kontrol grubuna ekstra bir plasebo verilmemiş olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu durum çalışmamızın limitasyonu olarak gösterilebilir. Yaş ve cinsiyet gibi hasta özelliklerindeki farklılıklar postoperatif ağrı düzeylerini ve morbiditeyi etkileyebilir. Fakat çalışmamızda test ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Yapılan çalışmalarda PVP sodyum hyaluronat jel ve içeriğindeki maddelerin ayrı ayrı yara iyileşmesinin tüm fazlarında bir etkisi olduğu gösterilmiştir (20, 286, 287, 309, 310, 335, 336). Klinik olarak elde edilen bu veriler ile PVP sodyum hyaluronat jelin yara iyileşme mekanizmasına olası etkisinin doğrulandığı söylenebilir. PVP sodyum hyaluronat jelin hem fiziksel hem de biyolojik olarak damak yara iyileşmesi üzerine olumlu etkisini yara iyileşmesinin sırasıyla tüm fazlarında (başlangıç fazı, eksuda veya kan pıhtısı oluşumu (0-3 gün); ikinci faz, vaskülarizasyon ve epitelyal hücre proliferasyonu (4-10 gün); üçüncü faz, bağ dokusunda yeni oluşan bir damar sisteminin ortaya çıkması ve epitel tabakasının bölgeyi kaplayarak keratin tabakasına dönüşmesi (11-42 gün) (6) göstermesine kanıt olarak çalışmamızda gruplar arası anlamlı farklılıklar 1. günde kanamada, 3.günde WHI, 7.günde H₂O₂ testinde elde edilmiştir. Bu sonuçlar; PVP sodyum hyaluronat jelin yara iyileşme mekanizmasına olan etkisinin klinik yansımaları göstermektedir. Klinik olarak elde edilen bu veriler ile PVP sodyum hyaluronat jelin yara iyileşme mekanizmasına olası etkisinin doğrulandığı söylenebilir.

Sonuç olarak çalışmamızda; palatinal eksizyonel yaralarda PVP sodyum hyaluronat jel uygulamasının yara iyileşmesi açısından klinik fayda sağladığı ve hasta geri bildirimlerinden elde edilen sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu jelin farklı yara türleri ve klinik senaryolarda yara iyileşmesini desteklemedeki

etkinliğini kesin olarak belirlemek için daha fazla araştırmaya, özellikle de iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın amacı, SDG operasyonları sonrasında damaktaki yara iyileşmesini hızlandırmak, hasta morbiditesini azaltmak ve komplikasyonların önüne geçerek farklı biyomateryallerin kullanıldığı yöntemler arasında en uygun yöntemin belirlenmesine yardımcı olmaktır. Tek merkezli, randomize kontrollü bu klinik çalışmada sistemik olarak sağlıklı 32 hastada başlangıç periodontal tedavilerin tamamlanması sonrası, SDG cerrahisini takiben bütün hastalara klorheksidin gargara, test grubundaki hastalara klorheksidine ek olarak PVP sodyum hyaluronat jel verildi. Hastalarda 1., 3., 7., 14. ve 28. gün kontrollerde VAS, postoperatif kanama, WHI, H₂O₂ testi değerleri kaydedildi ve analiz yapıldı. Elde edilen bulgulara göre;

1. Çalışma sonucunda değerlendirilen parametreler arasında H₂O₂ köpürme testi, Yara İyileşme İndeksi (WHI), VAS ve kanama açısından test grubu kontrol grubuna göre takip edilen tüm zamanlarda daha iyi sonuçlar ortaya koymuştur.
2. H₂O₂ testinde 3. günde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı.
3. 7., 14. ve 28. günlerde test grubunda H₂O₂ değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulundu.
4. 3., 7., 14. ve 28. günlerde WHI değerleri test grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu.
5. Hastaların operasyon sonrası VAS skorlamasıyla damak bölgesinde hissettikleri ağrı, yanma ve çiğnemede rahatsızlık şikayetlerinin 1., 3., 7. ve 14. günlerde test grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulundu.
6. Postoperatif kanamanın 1. günde test grubunda kontrol grubuna göre 105 kat daha az olduğu görüldü.
7. 3. ve 7. günlerde kanama açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

8. PVP sodyum hyaluronat jelin SDG cerrahisi sonrası postoperatif uygulaması herhangi bir komplikasyona veya istenmeyen duruma sebep olmamıştır.

Bu çalışmanın sınırları dahilinde, SDG cerrahisi sonrası palatal donör bölgede PVP sodyum hyaluronat jelin hastalarda herhangi bir rahatsızlığa veya istenmeyen bir duruma neden olmadan yara iyileşmesini hızlandırabileceği, epitelizasyonu artırabileceği, ağrı ve kanamayı azaltmaya katkı sağlayabileceği söylenebilir. Bilgilerimiz dahilinde bu çalışma, SDG cerrahisi sonrası palatal donör bölgede PVP sodyum hyaluronat jelin etkinliğinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Palatal donör bölgedeki yara iyileşmesini daha objektif yöntemlerle değerlendirmek için dijital taramalar yapıp görüntüleme yazılımıyla analiz edilerek hacimsel değişiklikler hesaplanabilir. PVP sodyum hyaluronat jelin tek başına HA jele göre üstünlüğünün olup olmadığının değerlendirilmesi ve farklı terapötik ajanlarla karşılaştırıldığı çalışmalar dizayn edilebilir. SDG cerrahisi sonrası palatal donör bölgede PVP sodyum hyaluronat jel kullanımının uzun dönem etkilerini mikrobiyolojik ve biyokimyasal yöntemlerle destekleyen, daha geniş hasta popülasyonunda yapılmış, farklı yara türleri ve klinik senaryolarda, randomize, kontrollü ilave klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

(Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.)

1. Tavelli L, Barootchi S, Ravidà A, Oh T-J, Wang H-L. What is the safety zone for palatal soft tissue graft harvesting based on the locations of the greater palatine artery and foramen? A systematic review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2019;77(2):271. e1-. e9.
2. Chambrone L, Tatakis DN. Periodontal soft tissue root coverage procedures: a systematic review from the AAP Regeneration Workshop. *Journal of periodontology*. 2015;86:S8-S51.
3. Wang RE, Lang NP. Ridge preservation after tooth extraction. *Clinical oral implants research*. 2012;23:147-56.
4. Thoma DS, Naenni N, Figuero E, Hämmerle CH, Schwarz F, Jung RE, Sanz - Sánchez I. Effects of soft tissue augmentation procedures on peri - implant health or disease: a systematic review and meta - analysis. *Clinical oral implants research*. 2018;29:32-49.
5. Sanz M, Simion M, Abbas F, Aroca S, Artzi Z, Burkhardt R, et al. Surgical techniques on periodontal plastic surgery and soft tissue regeneration: consensus report of Group 3 of the 10th European Workshop on Periodontology. *Journal of clinical periodontology*. 2014;41:S92-S7.
6. Burkhardt R, Hämmerle CH, Lang NP, Biology RGoOST, Healing W. Self - reported pain perception of patients after mucosal graft harvesting in the palatal area. *Journal of Clinical Periodontology*. 2015;42(3):281-7.
7. Tavelli L, Barootchi S, Stefanini M, Zucchelli G, Giannobile WV, Wang HL. Wound healing dynamics, morbidity, and complications of palatal soft - tissue harvesting. *Periodontology* 2000. 2023;92(1):90-119.
8. Ustaoglu G, Ercan E, Tunalı M. The role of titanium-prepared platelet-rich fibrin in palatal mucosal wound healing and histoconduction. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2016;74(7):558-64.
9. Yıldırım S, Özener HÖ, Doğan B, Kuru B. Effect of topically applied hyaluronic acid on pain and palatal epithelial wound healing: An examiner - masked, randomized, controlled clinical trial. *Journal of periodontology*. 2018;89(1):36-45.
10. Lektemur Alpan A, Torumtay Cin G. PRF improves wound healing and postoperative discomfort after harvesting subepithelial connective tissue graft from palate: a randomized controlled trial. *Clinical oral investigations*. 2020;24:425-36.
11. Isler SC, Eraydin N, Akkale H, Ozdemir B. Oral flurbiprofen spray for mucosal graft harvesting at the palatal area: A randomized placebo - controlled study. *Journal of Periodontology*. 2018;89(10):1174-83.
12. Dahiya P, Kamal R. Hyaluronic acid: a boon in periodontal therapy. *North American journal of medical sciences*. 2013;5(5):309.
13. Chong BF, Blank LM, Mclaughlin R, Nielsen LK. Microbial hyaluronic acid production. *Applied microbiology and biotechnology*. 2005;66:341-51.
14. Pirnazar P, Wolinsky L, Nachnani S, Haake S, Pilloni A, Bernard GW. Bacteriostatic effects of hyaluronic acid. *Journal of periodontology*. 1999;70(4):370-4.
15. Buchsel PC, Murphy PJ. Polyvinylpyrrolidone-sodium hyaluronate gel (Gelclair®): A bioadherent oral gel for the treatment of oral mucositis and other painful oral lesions. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2008;4(11):1449-54.
16. De Cordi M, D'andrea P, Giorgiutti E, Martina S, editors. Gelclair, potentially an efficacious treatment for chemotherapy-induced mucositis. Italian tumour league III congress for professional oncology nurses, Conegliano; 2001.
17. Hita-Iglesias P, Torres-Lagares D, Gutiérrez-Pérez J. Evaluation of the clinical behaviour of a polyvinylpyrrolidone and sodium hyaluronate gel (Gelclair®) in patients subjected to surgical treatment with CO2 laser. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2006;35(6):514-7.

18. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Martínez-Canovas A. Clinical evaluation of Polyvinylpyrrolidone sodium hyaluronate gel and 0.2% chlorhexidine gel for pain after oral mucosa biopsy: a preliminary study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010;68(9):2159-63.
19. Kadyrov M. Sodyum hyaluronat içeren antiseptik gargaranın, klorheksidin glukonat içeren antiseptik gargara ile alt gömülü 3. molar diş operasyonunda postoperatif dönemde kıyaslamalı olarak etkilerinin araştırılması.
20. Contardi M, Summa M, Picone P, Brancato OR, Di Carlo M, Bertorelli R, Athanassiou A. Evaluation of a multifunctional polyvinylpyrrolidone/hyaluronic acid-based bilayer film patch with anti-inflammatory properties as an enhancer of the wound healing process. *Pharmaceutics*. 2022;14(3):483.
21. Bartold PM, Walsh LJ, Narayanan AS. Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontology 2000*. 2000;24(1):28-55.
22. Klokkevold Carranza NT. *Clinical Periodontology* 13 ed 2019.
23. Schluger S, Yuodelis RA, Page RC. *Periodontia: fenomenos basicos, tratamenmto e inter-relações oclusais e restauradoras: Interamericana*; 1981.
24. Carranza F, Newman M, Takei H. *Periodontia clínica*, Ed. Ed Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. 2004.
25. HASSELL TM. Tissues and cells of the periodontium. *Periodontology 2000*. 1993;3(1):9-38.
26. Mehta P, Lim LP. The width of the attached gingiva—Much ado about nothing? *Journal of dentistry*. 2010;38(7):517-25.
27. Dale BA. Periodontal epithelium: a newly recognized role in health and disease. *Periodontol 2000*. 2002;30:70-8.
28. Jan Lindhe NPL, Thorkild Karring. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry 5th Edition*, 2 Volumes-Wiley-Blackwell 2008.
29. Boyde A, Oksche A, Vollrath L. *Handbook of microscopic anatomy*. V/6, A Oksche and L Vollrath (eds)(Springer-Verlag 1989) p. 1989;309.
30. Papic M, Glickman I. Keratinization of the human gingiva in the menstrual cycle and menopause. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1950;3(4):504-16.
31. Miller SC, Soberman A, Sigmund Stahl S. A study of the cornification of the oral mucosa of young male adults. *Journal of Dental Research*. 1951;30(1):4-11.
32. Biolcati E, Carranza Jr F, Cabrini R. Variaciones y Alterciones De La Queratinizacion En Encias Humanas Clinicamente Sana. *Rev Asoc Odontol Argent*. 1953;41:446.
33. Cabrini R, Cabrini R, Carranza Jr F. Estudio histológico de la queratinización del epitelio gingival y de la adherencia epitelial. *Rev Asoc Odontol Argent*. 1953;41:212.
34. Weinmann J, Meyer J. Types of keratinization in the human gingiva. *J invest Derm*. 1959;32(87-94):16-29.
35. Dwarakanath CD. *Carranza's Clinical Periodontology-E-Book: Second South Asia Edition*: Elsevier Health Sciences; 2016.
36. Loe H, Karring T. Mitotic activity and renewal time of the gingival epithelium of young and old rats. *Journal of Periodontal research Supplement*. 1969(4):18-9.
37. Loe H, Karring T. A quantitative analysis of the epithelium-connective tissue interface in relation to assessments of the mitotic index. *Journal of Dental Research*. 1969;48(5):634-40.
38. Meyer J, Marwah AS, Weinmann JP. Mitotic rate of gingival epithelium in two age groups. *Journal of investigative Dermatology*. 1956;27(4):237-47.
39. Barakat NJ, Toto PD, Choukas NC. Aging and cell renewal of oral epithelium. *Journal of Periodontology - Periodontics*. 1969;40(10):599-602.
40. Pöllänen MT, Salonen JI, Uitto VJ. Structure and function of the tooth–epithelial interface in health and disease. *Periodontology 2000*. 2003;31(1):12-31.
41. Caffesse RG, Karring T, Nasjleti CE. Keratinizing potential of sulcular epithelium. 1977.
42. Bral MM, Stahl SS. Keratinizing potential of human crevicular epithelium. *Journal of periodontology*. 1977;48(7):381-7.
43. Caffesse R, Nasjleti C, Castelli W. The role of sulcular environment in controlling epithelial keratinization. 1979.
44. Thilander H. Permeability of the gingival pocket epithelium. *Int dent J*. 1964;14:416.

45. Lavelle C. Mucosal seal around endosseous dental implants. *The Journal of oral implantology*. 1981;9(3):357-71.
46. Listgarten M. Changing concepts about the dento-epithelial junction. *Journal of the Canadian Dental Association*. 1970;36(2):70-5.
47. Chavrier C. Elastic fibers of healthy human gingiva. *J Periodontol*. 1990;9(1):29-34.
48. CHO MI, Garant PR. Development and general structure of the periodontium. *Periodontology 2000*. 2000;24(1):9-27.
49. Nanci A. *Ten cate's oral histology-pageburst on vitalsource: development, structure, and function*: Elsevier Health Sciences; 2007.
50. Soehren SE, Allen AL, Cutright DE, Seibert JS. Clinical and histologic studies of donor tissues utilized for free grafts of masticatory mucosa. *Journal of Periodontology*. 1973;44(12):727-41.
51. Zuhr O, Bäumer D, Hürzeler M. The addition of soft tissue replacement grafts in plastic periodontal and implant surgery: critical elements in design and execution. *Journal of clinical periodontology*. 2014;41:S123-S42.
52. Cho K-H, Yu S-K, Lee M-H, Lee D-S, Kim H-J. Histological assessment of the palatal mucosa and greater palatine artery with reference to subepithelial connective tissue grafting. *Anatomy & cell biology*. 2013;46(3):171-6.
53. Naung NY, Duncan W, Silva RD, Coates D. Localization and characterization of human palatal periosteum stem cells in serum - free, xeno - free medium for clinical use. *European journal of oral sciences*. 2019;127(2):99-111.
54. Heil A, Schwindling FS, Jelinek C, Fischer M, Prager M, Lazo Gonzalez E, et al. Determination of the palatal masticatory mucosa thickness by dental MRI: a prospective study analysing age and gender effects. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2018;47(2):20170282.
55. Studer SP, Allen EP, Rees TC, Kouba A. The thickness of masticatory mucosa in the human hard palate and tuberosity as potential donor sites for ridge augmentation procedures. *Journal of periodontology*. 1997;68(2):145-51.
56. Müller HP, Heinecke A, Schaller N, Eger T. Masticatory mucosa in subjects with different periodontal phenotypes. *Journal of clinical periodontology*. 2000;27(9):621-6.
57. Song JE, Um YJ, Kim CS, Choi SH, Cho KS, Kim CK, et al. Thickness of posterior palatal masticatory mucosa: the use of computerized tomography. *Journal of periodontology*. 2008;79(3):406-12.
58. Maynard Jr JG, Ochsenbein C. Mucogingival problems, prevalence and therapy in children. *Journal of periodontology*. 1975;46(9):543-52.
59. Sullivan H. Free autogenous gingival grafts. III. Utilization of grafts in the treatment of gingival recession. *Periodontics*. 1968;6:152.
60. Nabers J. Extension of the vestibular fornix utilizing a gingival graft-case history. *Periodontics*. 1966;4:77-9.
61. Bowers GM. A study of the width of attached gingiva. *The Journal of Periodontology*. 1963;34(3):201-9.
62. Corn H. Periosteal separation—its clinical significance. *The Journal of Periodontology*. 1962;33(2):140-53.
63. Lang NP, Löe H. The relationship between the width of keratinized gingiva and gingival health. *Journal of periodontology*. 1972;43(10):623-7.
64. Friedman N. Mucogingival surgery: The apically repositioned flap. *The Journal of Periodontology*. 1962;33(4):328-40.
65. de Trey E, Bernimoulin JP. Influence of free gingival grafts on the health of the marginal gingiva. *Journal of clinical periodontology*. 1980;7(5):381-93.
66. Andlin - Sobocki A, Bodin L. Dimensional alterations of the gingiva related to changes of facial/lingual tooth position in permanent anterior teeth of children: A 2 - year longitudinal study. *Journal of Clinical Periodontology*. 1993;20(3):219-24.
67. Bimstein E, Machtei E, Becker A. The attached gingiva in children: diagnostic, developmental and orthodontic considerations for its treatment. *ASDC Journal of Dentistry for Children*. 1988;55(5):351-6.
68. Nabers CL. Repositioning the attached gingiva. *Journal of periodontology*. 1954;25(1):38-9.
69. Ochsenbein C. Newer concepts of mucogingival surgery. *The journal of periodontology*. 1960;31(3):175-85.

70. Friedman N, Levine HL. Mucogingival surgery: Current status. *The Journal of Periodontology*. 1964;35(1):5-21.
71. Miyasato M, Crigger M, Egelberg J. Gingival condition in areas of minimal and appreciable width of keratinized gingiva. *Journal of clinical Periodontology*. 1977;4(3):200-9.
72. Grevers A. Width of attached gingiva and vestibular depth in relation to gingival health: Universiteit van Amsterdam; 1977.
73. Wennström J, Lindhe J. Role of attached gingiva for maintenance of periodontal health: healing following excisional and grafting procedures in dogs. *Journal of clinical periodontology*. 1983;10(2):206-21.
74. Sterrett JD, Oliver T, Robinson F, Fortson W, Knaak B, Russell CM. Width/length ratios of normal clinical crowns of the maxillary anterior dentition in man. *Journal of clinical periodontology*. 1999;26(3):153-7.
75. Stetler KJ, Bissada NF. Significance of the width of keratinized gingiva on the periodontal status of teeth with submarginal restorations. *Journal of periodontology*. 1987;58(10):696-700.
76. Friedman N. Mucogingival surgery. *Tex Dent J*. 1957;75:358-62.
77. Gottsegen R. Frenum position and vestibule depth in relation to gingival health. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1954;7(10):1069-78.
78. F. A. Carranza Jr. JJC. *Mucogingival Techniques in Periodontal Surgery*. 1970.
79. Tavelli L, Barootchi S, Avila - Ortiz G, Urban IA, Giannobile WV, Wang HL. Peri - implant soft tissue phenotype modification and its impact on peri - implant health: a systematic review and network meta - analysis. *Journal of periodontology*. 2021;92(1):21-44.
80. Bjorn H. Fri transplantation av gingival propria. *Tidn*. 1963;55:84.
81. Brackett RC, Gargiulo AW. Free gingival grafts in humans. *Journal of periodontology*. 1970;41(10):581-6.
82. Karring T, Östergaard E, Loe H. Conservation of tissue specifically after heterotopic transplantation of gingiva and alveolar mucosa. *Journal of Periodontal Research*. 1971;6(4):282-93.
83. Orban B. *Oral Histology and Embryology*. St Louis: C V Mosby Co. 1957:57.
84. Pfeifer JS. The growth of gingival tissue over denuded bone. *The Journal of Periodontology*. 1963;34(1):10-6.
85. Ivancie GP. Experimental and histological investigation of gingival regeneration in vestibular surgery. *The Journal of Periodontology*. 1957;28(4):259-63.
86. Bradley RE, Grant JC, Ivancie GP. Histologic evaluation of mucogingival surgery. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1959;12(10):1184-99.
87. Haggerty P. The use of a free gingival graft to create a healthy environment for full crown preparation. Case history. *Periodontics*. 1966;4(6):329-31.
88. SULLIVAN HC, ATKINS JH. The role of free gingival grafts in periodontal therapy. *Dental Clinics of North America*. 1969;13(1):133-48.
89. Hawley CE, Staffileno H. Clinical evaluation of free gingival grafts in periodontal surgery. *Journal of periodontology*. 1970;41(2):105-12.
90. Edel A. Clinical evaluation of free connective tissue grafts used to increase the width of keratinised gingiva. *Journal of clinical periodontology*. 1974;1(4):185-96.
91. Wei PC, Laurell L, Geivelis M, Lingen MW, Maddalozzo D. Acellular dermal matrix allografts to achieve increased attached gingiva. Part 1. A clinical study. *Journal of periodontology*. 2000;71(8):1297-305.
92. Harris RJ. Clinical evaluation of 3 techniques to augment keratinized tissue without root coverage. *Journal of periodontology*. 2001;72(7):932-8.
93. Wessel JR, Tatakis DN. Patient outcomes following subepithelial connective tissue graft and free gingival graft procedures. *Journal of periodontology*. 2008;79(3):425-30.
94. Del Pizzo M, Modica F, Bethaz N, Priotto P, Romagnoli R. The connective tissue graft: A comparative clinical evaluation of wound healing at the palatal donor site: A preliminary study. *Journal of clinical periodontology*. 2002;29(9):848-54.
95. Brasher WJ, Rees TD, Boyce WA. Complications of free grafts of masticatory mucosa. *Journal of periodontology*. 1975;46(3):133-8.
96. Farnoush A. Techniques for the protection and coverage of the donor sites in free soft tissue grafts. *Journal of periodontology*. 1978;49(8):403-5.

97. Khalil S, Habashneh RA, Alomari S, Alzoubi M. Local application of hyaluronic acid in conjunction with free gingival graft: a randomized clinical trial. *Clinical Oral Investigations*. 2022;1-10.
98. Lang NP, Lindhe J. *Clinical periodontology and implant dentistry*, 2 Volume Set: John Wiley & Sons; 2015.
99. Cohen ES. *Atlas of cosmetic and reconstructive periodontal surgery*: PMPH-USA; 2007.
100. Sato N. *Periodontal surgery: a clinical atlas*. (No Title). 2000.
101. Klaus H, Wolf H. *Color atlas of periodontology*. New York: Thieme Inc; 2005.
102. Shanmugam M, Kumar T, Arun K, Arun R, Karthik SJ. Clinical and histological evaluation of two dressing materials in the healing of palatal wounds. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2010;14(4):241-4.
103. Langer B, Langer L. Subepithelial connective tissue graft technique for root coverage. *Journal of periodontology*. 1985;56(12):715-20.
104. Rocuzzo M, Bunino M, Needleman I, Sanz M. Periodontal plastic surgery for treatment of localized gingival recessions: a systematic review. *Journal of clinical periodontology*. 2002;29:178-94.
105. Borghetti A, Glise JM, Monnet - Corti V, Dejou J. Comparative clinical study of a bioabsorbable membrane and subepithelial connective tissue graft in the treatment of human gingival recession. *Journal of periodontology*. 1999;70(2):123-30.
106. Bouchard P, Malet J, Borghetti A. Decision - making in aesthetics: Root coverage revisited. *Periodontology 2000*. 2001;27(1):97-120.
107. Sobrino FF. *Histological Differences of Gingival Autografts of Various Donor Sites and Clinical Results in Mucogingival Surgery*: Universidade Fernando Pessoa (Portugal); 2020.
108. Pennel BM, Tabor JC, King KO, Towner JD, Fritz BD, Higgason JD. Free masticatory mucosa graft. *Journal of Periodontology - Periodontics*. 1969;40(3):162-6.
109. Mörmann W, Schaer F, Firestone AR. The relationship between success of free gingival grafts and transplant thickness: revascularization and shrinkage—a One Year Clinical Study. *Journal of Periodontology*. 1981;52(2):74-80.
110. Ward V. A clinical assessment of the use of the free gingival graft for correcting localized recession associated with frenal pull. *Journal of periodontology*. 1974;45(2):78-83.
111. Klosek SK, Rungruang T. Anatomical study of the greater palatine artery and related structures of the palatal vault: considerations for palate as the subepithelial connective tissue graft donor site. *Surgical and radiologic anatomy*. 2009;31:245-50.
112. Drake R, Vogl AW, Mitchell AW. *Gray's anatomy for students E-book*: Elsevier Health Sciences; 2009.
113. Reiser GM, Bruno JF, Mahan PE, Larkin LH. The subepithelial connective tissue graft palatal donor site: anatomic considerations for surgeons. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 1996;16(2).
114. Monnet - Corti V, Santini A, Glise JM, Fouque - Deruelle C, Dillier FL, Liébart MF, Borghetti A. Connective tissue graft for gingival recession treatment: assessment of the maximum graft dimensions at the palatal vault as a donor site. *Journal of periodontology*. 2006;77(5):899-902.
115. Yu SK, Lee MH, Park BS, Jeon YH, Chung YY, Kim HJ. Topographical relationship of the greater palatine artery and the palatal spine. Significance for periodontal surgery. *Journal of Clinical Periodontology*. 2014;41(9):908-13.
116. Greenstein G, Cavallaro J, Tarnow D. Practical application of anatomy for the dental implant surgeon. *Journal of periodontology*. 2008;79(10):1833-46.
117. Nabers JM. Free gingival graft. *Periodontics*. 1966;4:243-5.
118. Rossmann JA, Rees TD. A comparative evaluation of hemostatic agents in the management of soft tissue graft donor site bleeding. *Journal of periodontology*. 1999;70(11):1369-75.
119. Kim S, Tramontina V, Papalexiou V, Luczszyn S, De Lima A, Do Prado A. Bismuth subgallate as a topical haemostatic agent at the palatal wounds: a histologic study in dogs. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2012;41(2):239-43.
120. Carnio J, Hallmon WW. A technique for augmenting the palatal connective tissue donor site: clinical case report and histologic evaluation. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2005;25(3).

121. Yen CA, Griffin TJ, Cheung WS, Chen J. Effects of platelet concentrate on palatal wound healing after connective tissue graft harvesting. *Journal of periodontology*. 2007;78(4):601-10.
122. Ayvazyan A, Morimoto N, Kanda N, Takemoto S, Kawai K, Sakamoto Y, et al. Collagen-gelatin scaffold impregnated with bFGF accelerates palatal wound healing of palatal mucosa in dogs. *Journal of Surgical Research*. 2011;171(2):e247-e57.
123. Hammad H, Hammad M, Abdelhadi I, Khalifeh M. Effects of topically applied agents on intra - oral wound healing in a rat model: a clinical and histomorphometric study. *International journal of dental hygiene*. 2011;9(1):9-16.
124. Thoma DS, Sancho - Puchades M, Ettlin DA, Hämmerle CH, Jung RE. Impact of a collagen matrix on early healing, aesthetics and patient morbidity in oral mucosal wounds—a randomized study in humans. *Journal of clinical periodontology*. 2012;39(2):157-65.
125. Kozlovsky A, Artzi Z, Hirshberg A, Israeli - Tobias C, Reich L. Effect of local antimicrobial agents on excisional palatal wound healing: a clinical and histomorphometric study in rats. *Journal of clinical periodontology*. 2007;34(2):164-71.
126. Patel PV, Kumar S, Vidya G, Patel A, Holmes JC, Kumar V. Cytological assessment of healing palatal donor site wounds and grafted gingival wounds after application of ozonated oil: an eighteen-month randomized controlled clinical trial. *Acta cytologica*. 2012;56(3):277-84.
127. Ozcan M, Ucak O, Alkaya B, Keceli S, Seydaoglu G, Haytac MC. Effects of Platelet-Rich Fibrin on Palatal Wound Healing After Free Gingival Graft Harvesting: A Comparative Randomized Controlled Clinical Trial. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2017;37(5).
128. Yildiz MS, Gunpinar S. Free gingival graft adjunct with low-level laser therapy: a randomized placebo-controlled parallel group study. *Clinical oral investigations*. 2019;23:1845-54.
129. Parlak HM, Durmaz MH, Bayrak H, Yilmaz BT, Keceli HG. Cyanoacrylate and hyaluronic acid combination on palatal donor site management after de - epithelialized graft harvesting. *Journal of Periodontology*. 2023;94(4):519-28.
130. Chiu T-S, Chou H-C, Kuo P-J, Liang J-Y, Chiu H-C. A novel design of palatal stent to reduce donor site morbidity in periodontal plastic surgery. *Journal of Dental Sciences*. 2020;15(2):136-40.
131. Eltas A, Eltas ŞD, Uslu MÖ, Ersöz M. Evaluation of patient discomfort at the palatal donor site following free gingival graft procedures: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Advanced Periodontology & Implant Dentistry*. 2014;6(2):47-53.
132. Petersen JK, Krogsgaard J, Nielsen KM, Nørgaard EB. A comparison between 2 absorbable hemostatic agents: gelatin sponge (Spongostan®) and oxidized regenerated cellulose (Surgicel®). *International journal of oral surgery*. 1984;13(5):406-10.
133. Matthew I, Browne R, Frame J, Millar B. Tissue response to a haemostatic alginate wound dressing in tooth extraction sockets. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1993;31(3):165-9.
134. Staffileno Jr H, Levy S. Histologic and clinical study of mucosal (gingival) transplants in dogs. *Journal of Periodontology - Periodontics*. 1969;40(6):311-9.
135. Gargiulo AW, Arrocha R. Histo-clinical evaluation of free gingival grafts. *Periodontics*. 1967;5(6):285-91.
136. Azzi R, Etienne D, Sauvan J-L, Miller PD. Root coverage and papilla reconstruction in Class IV recession: a case report. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 1999;19(5).
137. Grupe HE. Modified technique for the sliding flap operation. *The Journal of Periodontology*. 1966;37(6):491-5.
138. Janson WA, Ruben M, Kramer G, Bloom A, Turner H. Development of the blood supply to split-thickness free gingival autografts. *Journal of periodontology*. 1969;40(12):707-16.
139. Caffesse R, Carraro J, Carranza F. Injertos gingivales libres en perros, estudio clínico-histológico. *Rev Asoc Odontol Argent*. 1972;465-70.
140. Oliver RC, Loe H, Karring T. Microscopic evaluation of the healing and revascularization of free gingival grafts. *Journal of periodontal research*. 1968;3(2):84-95.
141. Broome WC, Taggart Jr EJ. Free autogenous connective tissue grafting: Report of two cases. Wiley Online Library; 1976.
142. Donn Jr BJ. The free connective tissue autograft: a clinical and histologic wound healing study in humans. *Journal of Periodontology*. 1978;49(5):253-60.

143. Gordon H. Free autogenous gingival grafts. II. Supplemental findings-histology of the graft site. *Periodontics*. 1968;6:130-3.
144. Lepekhn E, Grøn B, Berezin V, Bock E, Dabelsteen E. Differences in motility pattern between human buccal fibroblasts and periodontal and skin fibroblasts. *European journal of oral sciences*. 2002;110(1):13-20.
145. Toma AI, Fuller JM, Willett NJ, Goudy SL. Oral wound healing models and emerging regenerative therapies. *Translational Research*. 2021;236:17-34.
146. Liu J, Bian Z, Kuijpers - Jagtman A, Von den Hoff J. Skin and oral mucosa equivalents: construction and performance. *Orthodontics & craniofacial research*. 2010;13(1):11-20.
147. Iglesias-Bartolome R, Uchiyama A, Molinolo AA, Abusleme L, Brooks SR, Callejas-Valera JL, et al. Transcriptional signature primes human oral mucosa for rapid wound healing. *Science translational medicine*. 2018;10(451):eaap8798.
148. Squier CA, Kremer MJ. Biology of oral mucosa and esophagus. *JNCI Monographs*. 2001;2001(29):7-15.
149. Arda O, Göksügür N, Tüzün Y. Basic histological structure and functions of facial skin. *Clinics in dermatology*. 2014;32(1):3-13.
150. Losquadro WD. Anatomy of the skin and the pathogenesis of nonmelanoma skin cancer. *Facial Plastic Surgery Clinics*. 2017;25(3):283-9.
151. Squier CA, Kremer MJ, Wertz PW. Effect of ethanol on lipid metabolism and epithelial permeability barrier of skin and oral mucosa in the rat. *Journal of oral pathology & medicine*. 2003;32(10):595-9.
152. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clinical microbiology reviews*. 2000;13(4):547-58.
153. Baltch AL, Pressman HL, Schaffer C, Smith RP, Hammer MC, Shayegani M, Michelsen P. Bacteremia in patients undergoing oral procedures: study following parenteral antimicrobial prophylaxis as recommended by the American Heart Association, 1977. *Archives of Internal Medicine*. 1988;148(5):1084-8.
154. Politis C, Schoenaers J, Jacobs R, Agbaje JO. Wound healing problems in the mouth. *Frontiers in physiology*. 2016;7:507.
155. Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L. Anaerobic bacteremia and fungemia in patients undergoing endodontic therapy: an overview. *Annals of Periodontology*. 1998;3(1):281-7.
156. Thoden van Velzen S, Abraham - Inpijn L, Moorer W. Plaque and systemic disease: a reappraisal of the focal infection concept. *Journal of clinical periodontology*. 1984;11(4):209-20.
157. Okuda K, Ebihara Y. Relationships between chronic oral infectious diseases and systemic diseases. *The Bulletin of Tokyo Dental College*. 1998;39(3):165-74.
158. Whitby DJ, Ferguson MW. The extracellular matrix of lip wounds in fetal, neonatal and adult mice. *Development*. 1991;112(2):651-68.
159. Chen L, Arbieva ZH, Guo S, Marucha PT, Mustoe TA, DiPietro LA. Positional differences in the wound transcriptome of skin and oral mucosa. *BMC genomics*. 2010;11:1-15.
160. Szpaderska A, Zuckerman J, DiPietro L. Differential injury responses in oral mucosal and cutaneous wounds. *Journal of dental research*. 2003;82(8):621-6.
161. Turabelidze A, Guo S, Chung AY, Chen L, Dai Y, Marucha PT, DiPietro LA. Intrinsic differences between oral and skin keratinocytes. *PloS one*. 2014;9(9):e101480.
162. Brand HS, Ligtenberg AJ, Veerman EC. Saliva and wound healing. *Saliva: secretion and functions*. 2014;24:52-60.
163. Boink MA, van den Broek LJ, Roffel S, Nazmi K, Bolscher JG, Gefen A, et al. Different wound healing properties of dermis, adipose, and gingiva mesenchymal stromal cells. *Wound Repair and Regeneration*. 2016;24(1):100-9.
164. Sattar M, Sayed OM, Lane ME. Oral transmucosal drug delivery—current status and future prospects. *International journal of pharmaceuticals*. 2014;471(1-2):498-506.
165. Nagy G. Role of saliva, salivary glands and epidermal growth factor (EGF) on oral wound healing. *Fogorvosi Szemle*. 2003;96(1):17-20.
166. Kahnberg K-E, Thilander H. Healing of experimental excisional wounds in the rat palate:(I) Histological study of the interphase in wound healing after sharp dissection. *International journal of oral surgery*. 1982;11(1):44-51.
167. Sherris DA KE. The Wound. In *Basic Surgical Skills*, Mayo Foundation for medical

Education and research, Rochester. 1999:8-12.

168. A. B. Wound healing. Schwartz's Principles of Surgery. Mc Graw Hill Eight edition. 2005:223.
169. F ODS. Yara İyileşmesi. Temel Klinik Bilimler. Güneş Kitabevi LtdŞti, Ankara. 1989:635-6.
170. Wang M, Hao H, Leeper NJ, Zhu L. Thrombotic regulation from the endothelial cell perspectives. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2018;38(6):e90-e5.
171. desJardins-Park HE, Mascharak S, Chinta MS, Wan DC, Longaker MT. The spectrum of scarring in craniofacial wound repair. Frontiers in physiology. 2019;10:322.
172. Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. Science translational medicine. 2014;6(265):265sr6-sr6.
173. George Broughton I, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. Plastic and reconstructive surgery. 2006;117(7S):12S-34S.
174. Broughton G, Janis J. AC. Wound healing: an overview. Plast Reconstr Surg.117(7 Suppl).
175. Gale AJ. Continuing education course# 2: current understanding of hemostasis. Toxicologic pathology. 2011;39(1):273-80.
176. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. Indian journal of anaesthesia. 2014;58(5):515.
177. Triplett DA. Coagulation and bleeding disorders: review and update. Clinical chemistry. 2000;46(8):1260-9.
178. Schalm OW, Jain NC, Carroll EJ. Veterinary hematology: Lea & Febiger.; 1975.
179. Van Pelt DR, Miller E, Martin LG, Hackett TB. Hematologic emergencies. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 1994;24(6):1139-72.
180. Huebsch LB, Harker LA. Disorders of platelet function: mechanisms, diagnosis and management. Western Journal of Medicine. 1981;134(2):109.
181. SHATTIL SJ, BENNETT JS. Platelets and their membranes in hemostasis: physiology and pathophysiology. Annals of Internal Medicine. 1981;94(1):108-18.
182. Broos K, Feys HB, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H. Platelets at work in primary hemostasis. Blood reviews. 2011;25(4):155-67.
183. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 1998;91(10):3527-61.
184. Kirchhofer D, Nemerson Y. Initiation of blood coagulation: the tissue factor/factor VIIa complex. Current opinion in biotechnology. 1996;7(4):386-91.
185. Dahlbäck B. Blood coagulation. The Lancet. 2000;355(9215):1627-32.
186. Falati S, Gross P, Merrill-Skoloff G, Furie BC, Furie B. Real-time in vivo imaging of platelets, tissue factor and fibrin during arterial thrombus formation in the mouse. Nature Publishing Group US New York; 2002.
187. Narayanan S. Multifunctional roles of thrombin. Annals of Clinical & Laboratory Science. 1999;29(4):275-80.
188. Rau J, Beaulieu L, Huntington J, CHURCH FC. Serpins in thrombosis, hemostasis and fibrinolysis. Journal of thrombosis and haemostasis. 2007;5:102-15.
189. Quinsey NS, Greedy AL, Bottomley SP, Whisstock JC, Pike RN. Antithrombin: in control of coagulation. The international journal of biochemistry & cell biology. 2004;36(3):386-9.
190. Pallister C, Watson M. Haematology: Scion Publishing Ltd; 2010.
191. McMichael M. Primary hemostasis. Journal of veterinary emergency and critical care. 2005;15(1):1-8.
192. Boon GD. An overview of hemostasis. Toxicologic pathology. 1993;21(2):170-9.
193. Monroe DM, Hoffman M. The coagulation cascade in cirrhosis. Clinics in liver disease. 2009;13(1):1-9.
194. Malik A, Rehman FU, Shah KU, Naz SS, Qaisar S. Hemostatic strategies for uncontrolled bleeding: A comprehensive update. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. 2021;109(10):1465-77.
195. Glim JE, Beelen RH, Niessen FB, Everts V, Ulrich MM. The number of immune cells is lower in healthy oral mucosa compared to skin and does not increase after scarring. Archives of oral biology. 2015;60(2):272-81.
196. Funato N, Moriyama K, Baba Y, Kuroda T. Evidence for apoptosis induction in myofibroblasts during palatal mucoperiosteal repair. Journal of dental research. 1999;78(9):1511-7.

197. Olczyk P, Mencner Ł, Komosinska-Vassev K. The role of the extracellular matrix components in cutaneous wound healing. *BioMed research international*. 2014;2014.
198. Schröder J-M. The role of keratinocytes in defense against infection. *Current opinion in infectious diseases*. 2010;23(2):106-10.
199. Fox S, Leitch AE, Duffin R, Haslett C, Rossi AG. Neutrophil apoptosis: relevance to the innate immune response and inflammatory disease. *Journal of innate immunity*. 2010;2(3):216-27.
200. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *New England journal of medicine*. 1999;341(10):738-46.
201. Zhang J-M, An J. Cytokines, inflammation and pain. *International anesthesiology clinics*. 2007;45(2):27.
202. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front biosci*. 2004;9(1):283-9.
203. Wietecha MS, DiPietro LA. Therapeutic approaches to the regulation of wound angiogenesis. *Advances in wound care*. 2013;2(3):81-6.
204. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic - Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound repair and regeneration*. 2008;16(5):585-601.
205. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *The FASEB journal*. 1999;13(1):9-22.
206. Martin A, Komada MR, Sane DC. Abnormal angiogenesis in diabetes mellitus. *Medicinal research reviews*. 2003;23(2):117-45.
207. Glim JE, van Egmond M, Niessen FB, Everts V, Beelen RH. Detrimental dermal wound healing: what can we learn from the oral mucosa? *Wound Repair and Regeneration*. 2013;21(5):648-60.
208. Darby IA, Hewitson TD. Fibroblast differentiation in wound healing and fibrosis. *International review of cytology*. 2007;257:143-79.
209. Darby IA, Laverdet B, Bonté F, Desmoulière A. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2014:301-11.
210. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *Journal of international medical research*. 2009;37(5):1528-42.
211. McCarty SM, Percival SL. Proteases and delayed wound healing. *Advances in wound care*. 2013;2(8):438-47.
212. Schultz GS, Wysocki A. Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. *Wound repair and regeneration*. 2009;17(2):153-62.
213. Lobmann R, Schultz G, Lehnert H. Proteases and the diabetic foot syndrome: mechanisms and therapeutic implications. *Diabetes care*. 2005;28(2):461-71.
214. Greenhalgh DG. The role of apoptosis in wound healing. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 1998;30(9):1019-30.
215. Xue M, Jackson CJ. Extracellular matrix reorganization during wound healing and its impact on abnormal scarring. *Advances in wound care*. 2015;4(3):119-36.
216. Szpaderska A, Walsh C, Steinberg M, DiPietro L. Distinct patterns of angiogenesis in oral and skin wounds. *Journal of dental research*. 2005;84(4):309-14.
217. Silva CO, Ribeiro EDP, Sallum AW, Tatakis DN. Free gingival grafts: graft shrinkage and donor - site healing in smokers and non - smokers. *Journal of periodontology*. 2010;81(5):692-701.
218. Guo Sa, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *Journal of dental research*. 2010;89(3):219-29.
219. Larjava H. *Oral wound healing: cell biology and clinical management*: John Wiley & Sons; 2012.
220. Fahimipour F, Mahdian M, Houshmand B, Asnaashari M, Sadrabadi AN, Farashah SEN, et al. The effect of He-Ne and Ga-Al-As laser light on the healing of hard palate mucosa of mice. *Lasers in medical science*. 2013;28:93-100.
221. Tavelli L, Ravidà A, Saleh MH, Maska B, Del Amo FS-L, Rasperini G, Wang H-L. Pain perception following epithelialized gingival graft harvesting: a randomized clinical trial. *Clinical Oral Investigations*. 2019;23:459-68.
222. Bishop A. Role of oxygen in wound healing. *Journal of wound care*. 2008;17(9):399-402.

223. Rodriguez PG, Felix FN, Woodley DT, Shim EK. The role of oxygen in wound healing: a review of the literature. *Dermatologic surgery*. 2008;34(9):1159-69.
224. Tandara AA, Mustoe TA. Oxygen in wound healing—more than a nutrient. *World journal of surgery*. 2004;28:294-300.
225. Edwards R, Harding KG. Bacteria and wound healing. *Current opinion in infectious diseases*. 2004;17(2):91-6.
226. Menke NB, Ward KR, Witten TM, Bonchev DG, Diegelmann RF. Impaired wound healing. *Clinics in dermatology*. 2007;25(1):19-25.
227. Şenol M. Yara iyileşmesi. *T Klin J Dermatol*. 1995;5:49-53.
228. Gosain A, DiPietro LA. Aging and wound healing. *World journal of surgery*. 2004;28:321-6.
229. Keylock KT, Vieira VJ, Wallig MA, DiPietro LA, Schrementi M, Woods JA. Exercise accelerates cutaneous wound healing and decreases wound inflammation in aged mice. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2008;294(1):R179-R84.
230. Swift ME, Burns AL, Gray KL, DiPietro LA. Age-related alterations in the inflammatory response to dermal injury. *Journal of Investigative Dermatology*. 2001;117(5):1027-35.
231. Karamanos E, Osgood G, Siddiqui A, Rubinfeld I. Wound healing in plastic surgery: does age matter? An American college of surgeons national surgical quality improvement program study. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015;135(3):876-81.
232. McDaniel JC, Massey K, Nicolaou A. Fish oil supplementation alters levels of lipid mediators of inflammation in microenvironment of acute human wounds. *Wound repair and regeneration*. 2011;19(2):189-200.
233. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet: the omega-6/omega-3 ratio and the brain. *Molecular neurobiology*. 2011;44(2):203-15.
234. Roy S, Das A, Sen CK. Disorder of localized inflammation in wound healing: a systems perspective. *Complex Systems and Computational Biology Approaches to Acute Inflammation*. 2013:173-83.
235. Jung MK, Callaci JJ, Lauing KL, Otis JS, Radek KA, Jones MK, Kovacs EJ. Alcohol exposure and mechanisms of tissue injury and repair. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2011;35(3):392-9.
236. Shafer WG, Hine MK, Levy BM. A textbook of oral pathology. A textbook of oral pathology 1963. p. xv, 768-xv, .
237. Sørensen LT. Wound healing and infection in surgery: the pathophysiological impact of smoking, smoking cessation, and nicotine replacement therapy: a systematic review. *Annals of surgery*. 2012;255(6):1069-79.
238. Anstead GM. Steroids, retinoids, and wound healing. *Advances in Skin & Wound Care*. 1998;11(6):277-86.
239. Dietrich E, Antoniadou K. Molecularly targeted drugs for the treatment of cancer: oral complications and pathophysiology. *Hippokratia*. 2012;16(3):196.
240. Dunda SE, Bozkurt A, Pallua N, Krapohl BD. Reconstructive surgery in immunocompromised patients: evaluation and therapy. *GMS Interdisciplinary Plastic and Reconstructive Surgery DGPW*. 2015;4.
241. Jacobsen C, Kruse A, Lübbers HT, Zwahlen R, Studer S, Zemmann W, et al. Is mandibular reconstruction using vascularized fibula flaps and dental implants a reasonable treatment? *Clinical implant dentistry and related research*. 2014;16(3):419-28.
242. Dormand EL, Banwell PE, Goodacre TE. Radiotherapy and wound healing. *International wound journal*. 2005;2(2):112-27.
243. Gieringer M, Gosepath J, Naim R. Radiotherapy and wound healing: principles, management and prospects. *Oncology reports*. 2011;26(2):299-307.
244. Haubner F, Ohmann E, Pohl F, Strutz J, Gassner HG. Wound healing after radiation therapy: review of the literature. *Radiation oncology*. 2012;7:1-9.
245. Rodriguez - Merchan E. Surgical wound healing in bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012;18(4):487-90.
246. Griffin TJ, Cheung WS, Zavras AI, Damoulis PD. Postoperative complications following gingival augmentation procedures. *Journal of periodontology*. 2006;77(12):2070-9.

247. Little JW, Miller CS, Henry RG, McIntosh BA. Antithrombotic agents: implications in dentistry. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2002;93(5):544-51.
248. Malamed SF. *Handbook of Local Anesthesia-Inkling Enhanced E-Book: Handbook of Local Anesthesia-E-Book*: Elsevier health sciences; 2019.
249. Saroff SA, Chasens AI, Eisen SF, Levey SH. Free soft tissue autografts: Hemostasis and protection of the palatal donor site with a microfibrillar collagen preparation. *Journal of periodontology*. 1982;53(7):425-8.
250. Curtis Jr JW, Hutchinson RA. Mucous extravasation phenomenon of the hard palate following periodontal surgery. *Journal of periodontology*. 1981;52(12):750-2.
251. Adcock JE, Spence D. Unusual wound healing following removal of donor tissue for soft tissue graft. *Journal of periodontology*. 1984;55(10):589-91.
252. Otero - Cagide FJ, Singer DL, Hoover JN. Exostosis associated with autogenous gingival grafts: a report of 9 cases. *Journal of periodontology*. 1996;67(6):611-6.
253. Echeverria JJ, Montero M, Abad D, Gay C. Exostosis following a free gingival graft. *Journal of Clinical Periodontology: Case Report*. 2002;29(5):474-7.
254. Petrungaro P. Using platelet-rich plasma to accelerate soft tissue maturation in esthetic periodontal surgery. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ: 1995)*. 2001;22(9):729-32, 34, 36 passim; quiz 46.
255. Broome WC, Hutchinson RA, Mays EE. Histoplasmosis of the gingiva. Report of a case. *Journal of Periodontology*. 1976;47(2):95-7.
256. Tavelli L, Barootchi S, Di Gianfilippo R, Kneifati A, Majzoub J, Stefanini M, et al. Patient experience of autogenous soft tissue grafting has an implication for future treatment: a 10 - to 15 - year cross - sectional study. *Journal of Periodontology*. 2021;92(5):637-47.
257. Wyrębek B, Górski B, Górski R. Patient morbidity at the palatal donor site depending on gingival graft dimension. *Dental and Medical Problems*. 2018;55(2):153-9.
258. Taşdemir Z, Alkan BA, Albayrak H. Effects of ozone therapy on the early healing period of deepithelialized gingival grafts: a randomized placebo - controlled clinical trial. *Journal of periodontology*. 2016;87(6):663-71.
259. Keceli HG, Aylikci BU, Koseoglu S, Dolgun A. Evaluation of palatal donor site haemostasis and wound healing after free gingival graft surgery. *Journal of clinical periodontology*. 2015;42(6):582-9.
260. Zucchelli G, Mele M, Stefanini M, Mazzotti C, Marzadori M, Montebugnoli L, De Sanctis M. Patient morbidity and root coverage outcome after subepithelial connective tissue and de - epithelialized grafts: a comparative randomized - controlled clinical trial. *Journal of clinical periodontology*. 2010;37(8):728-38.
261. Samani MK, Saberi BV, Tabatabaei SA, Moghadam MG. The clinical evaluation of platelet-rich plasma on free gingival graft's donor site wound healing. *European journal of dentistry*. 2017;11(04):447-54.
262. Bahammam MA. Effect of platelet-rich fibrin palatal bandage on pain scores and wound healing after free gingival graft: a randomized controlled clinical trial. *Clinical oral investigations*. 2018;22:3179-88.
263. Kızıltoprak M, Uslu MÖ. Comparison of the effects of injectable platelet-rich fibrin and autologous fibrin glue applications on palatal wound healing: a randomized controlled clinical trial. *Clinical oral investigations*. 2020;24:4549-61.
264. Maino GN, Valles C, Santos A, Pascual A, Esquinas C, Nart J. Influence of suturing technique on wound healing and patient morbidity after connective tissue harvesting. A randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018;45(8):977-85.
265. Tavelli L, Barootchi S, Namazi SS, Chan HL, Brzezinski D, Danciu T, Wang HL. The influence of palatal harvesting technique on the donor site vascular injury: A split - mouth comparative cadaver study. *Journal of Periodontology*. 2020;91(1):83-92.
266. Kulkarni MR, Shettar LG, Bakshi PV, Thakur SL. A novel clinical protocol for the greater palatine compression suture: a case report. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2018;22(5):456-8.

267. Powell CA, Mealey BL, Deas DE, McDonnell HT, Moritz AJ. Post - surgical infections: prevalence associated with various periodontal surgical procedures. *Journal of periodontology*. 2005;76(3):329-33.
268. Jeyaseelan N, Gupta M. Canals for the greater palatine nerve and vessels in the hard palate. *Journal of anatomy*. 1988;156:231.
269. Harris RJ, Miller R, Miller LH, Harris C. Complications with surgical procedures utilizing connective tissue grafts: a follow-up of 500 consecutively treated cases. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2005;25(5).
270. Buff LR, Bürklin T, Eickholz P, Mönting JS, Ratka-Krüger P. Does harvesting connective tissue grafts from the palate cause persistent sensory dysfunction? A pilot study. *Quintessence International*. 2009;40(6).
271. Katsaros T, Mayer E, Palaiologou A, Romero-Bustillos M, Evans GH, Lallier TE, Maney P. Effect of different concentrations of commercially available mouthwashes on wound healing following periodontal surgery: a randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Investigations*. 2020;24:3587-95.
272. Gunsolley JC. A meta-analysis of six-month studies of antiplaque and antigingivitis agents. *The journal of the American dental association*. 2006;137(12):1649-57.
273. Gunsolley JC. Clinical efficacy of antimicrobial mouthrinses. *Journal of dentistry*. 2010;38:S6-S10.
274. Femminella B, Iaconi MC, Di Tullio M, Romano L, Sinjari B, D'Arcangelo C, et al. Clinical comparison of platelet - rich fibrin and a gelatin sponge in the management of palatal wounds after epithelialized free gingival graft harvest: a randomized clinical trial. *Journal of periodontology*. 2016;87(2):103-13.
275. Isler SC, Uraz A, Guler B, Ozdemir Y, Cula S, Cetiner D. Effects of laser photobiomodulation and ozone therapy on palatal epithelial wound healing and patient morbidity. *Photomedicine and laser surgery*. 2018;36(11):571-80.
276. Yaghobee S, Rouzmeh N, Aslroosta H, Mahmoodi S, Khorsand A, Kharrazifard MJ. Effect of Topical Erythropoietin (EPO) on palatal wound healing subsequent to Free Gingival Grafting (FGG). *Brazilian oral research*. 2018;32:e55.
277. Heidari M, Paknejad M, Jamali R, Nokhbatolfoghahaei H, Fekrazad R, Moslemi N. Effect of laser photobiomodulation on wound healing and postoperative pain following free gingival graft: A split-mouth triple-blind randomized controlled clinical trial. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2017;172:109-14.
278. Ustaoglu G, Ercan E, Tunali M. Low-level laser therapy in enhancing wound healing and preserving tissue thickness at free gingival graft donor sites: a randomized, controlled clinical study. *Photomedicine and laser surgery*. 2017;35(4):223-30.
279. Doshi A, McAuley JW, Tatakis DN. Topical phenytoin effects on palatal wound healing. *Journal of Periodontology*. 2021;92(3):409-18.
280. Madi M, Kassem A. Topical simvastatin gel as a novel therapeutic modality for palatal donor site wound healing following free gingival graft procedure. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2018;76(3):212-9.
281. Villa O, Wohlfahrt JC, Mdla I, Petzold C, Reseland JE, Snead ML, Lyngstadaas SP. Proline - rich peptide mimics effects of enamel matrix derivative on rat oral mucosa incisional wound healing. *Journal of periodontology*. 2015;86(12):1386-95.
282. Jonke E, Gemperli AC, Zhang T, Özdemir B, Dard M, Rausch-Fan X, Andrukhov O. Effect of tyrosine-rich amelogenin peptide on behavior and differentiation of endothelial cells. *Clinical Oral Investigations*. 2016;20:2275-84.
283. Ben Amara H, Thoma DS, Schwarz F, Song HY, Capetillo J, Koo KT. Healing kinetics of oral soft tissue wounds treated with recombinant epidermal growth factor: translation from a canine model. *Journal of clinical periodontology*. 2019;46(1):105-17.
284. Pharmacopoeia E. European directorate for the quality of medicines & healthcare. *European Pharmacopoeia*. 2010;1.
285. Vanttinen E, Viljanto J, editors. Tensile strength of new connective tissue formed in pretreated viscose cellulose implants. *Annales Medicinae Experimentalis et Biologiae Fenniae*; 1965.

286. Scully MF, Kakkar VV, Goodwin CA, O'Regan M. Inhibition of fibrinolytic activity by hyaluronan and its alcohol ester derivatives. *Thrombosis research*. 1995;78(3):255-8.
287. West DC, Hampson IN, Arnold F, Kumar S. Angiogenesis induced by degradation products of hyaluronic acid. *Science*. 1985;228(4705):1324-6.
288. Casale M, Moffa A, Vella P, Sabatino L, Capuano F, Salvinelli B, et al. Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2016;29(4):572-82.
289. Pilloni A, Schmidlin PR, Sahrman P, Sculean A, Rojas MA. Effectiveness of adjunctive hyaluronic acid application in coronally advanced flap in Miller class I single gingival recession sites: a randomized controlled clinical trial. *Clinical oral investigations*. 2019;23:1133-41.
290. Genovesi A, Barone A, Toti P, Covani U. The efficacy of 0.12% chlorhexidine versus 0.12% chlorhexidine plus hyaluronic acid mouthwash on healing of submerged single implant insertion areas: a short - term randomized controlled clinical trial. *International journal of dental hygiene*. 2017;15(1):65-72.
291. Lobo B, Veena G. Experimental investigations on nano-titania incorporated polyvinyl alcohol-polyvinyl pyrrolidone composite films. *Polymer-Plastics technology and materials*. 2021;60(15):1697-717.
292. Teodorescu M, Bercea M, Morariu S. Biomaterials of PVA and PVP in medical and pharmaceutical applications: Perspectives and challenges. *Biotechnology advances*. 2019;37(1):109-31.
293. Hasan A, Waibhaw G, Tiwari S, Dharmalingam K, Shukla I, Pandey LM. Fabrication and characterization of chitosan, polyvinylpyrrolidone, and cellulose nanowhiskers nanocomposite films for wound healing drug delivery application. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2017;105(9):2391-404.
294. Lim JI, Kang MJ, Lee W-K. Lotus-leaf-like structured chitosan-polyvinyl pyrrolidone films as an anti-adhesion barrier. *Applied surface science*. 2014;320:614-9.
295. Gelclair. [Available from: www.gelclair.net.
296. Bastow E, Byers S, Golub S, Clarkin C, Pitsillides A, Fosang A. Hyaluronan synthesis and degradation in cartilage and bone. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2008;65:395-413.
297. Digenis G, Wells D, Ansell J, Blecher L. Disposition of [14C] povidone after oral administration to the rat. *Food and chemical toxicology*. 1987;25(3):241-3.
298. Zaleski KJ, Kolodka T, Cywes-Bentley C, McLoughlin RM, Delaney ML, Charlton BT, et al. Hyaluronic acid binding peptides prevent experimental staphylococcal wound infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(11):3856-60.
299. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Research in nursing & health*. 1990;13(4):227-36.
300. Landry RG. Effectiveness of benzydamine HC1 in the treatment of periodontal post-surgical patients: Faculty of Dentistry, University of Toronto; 1985.
301. R Core Team (2023). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <<https://www.R-project>.
302. Camargo PM, Melnick PR, Kenney EB. The use of free gingival grafts for aesthetic purposes. *Periodontology 2000*. 2001;27(1).
303. Alpan AL, Cin GT. Comparison of hyaluronic acid, hypochlorous acid, and flurbiprofen on postoperative morbidity in palatal donor area: a randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Investigations*. 2023;27(6):2735-46.
304. Oliveira JA, da Silveira MI, de Oliveira Alves R, Bezerra FJB, de Oliveira GJPL, Pigossi SC. Effect of a gel containing green tea extract and hyaluronic acid on palate pain scores and wound healing after free gingival graft: a quasi-randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Investigations*. 2023;27(11):6735-46.
305. Aya KL, Stern R. Hyaluronan in wound healing: rediscovering a major player. *Wound repair and regeneration*. 2014;22(5):579-93.
306. Frenkel JS. The role of hyaluronan in wound healing. *International wound journal*. 2014;11(2):159-63.
307. Kasuya A, Tokura Y. Attempts to accelerate wound healing. *Journal of dermatological science*. 2014;76(3):169-72.

308. Taskan MM, Balci Yuce H, Karatas O, Gevrek F, Isiker Kara G, Celt M, Sirma Taskan E. Hyaluronic acid with antioxidants improve wound healing in rats. *Biotechnic & Histochemistry*. 2021;96(7):536-45.
309. Akce E, Delipinar SD, Kuru L, Yildirim HS. Evaluation of the Clinical Effect of Hyaluronic Acid Mouthwash on Palatal Secondary Wound Healing in Diabetic Rats. *Clinical and Experimental Health Sciences*. 2023;13(4):748-52.
310. Lee JH, Lee KE, Nam OH, Chae YK, Lee M-H, Kweon D-K, et al. Orodispersible hyaluronic acid film delivery for oral wound healing in rats. *Journal of Dental Sciences*. 2022;17(4):1595-603.
311. Lee JH, Lee KE, Kang SW, Park SH, Chae YK, Lee MH, et al. Effect of orodispersible hyaluronic acid film on palatal mucosa wound healing. *Oral Diseases*. 2024;30(2):518-27.
312. Simões D, Miguel SP, Ribeiro MP, Coutinho P, Mendonça AG, Correia JJ. Recent advances on antimicrobial wound dressing: A review. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*. 2018;127:130-41.
313. Çankaya ZT, Gürbüz S, Bakırarar B, Kurtiş B. Evaluation of the Effect of Hyaluronic Acid Application on the Vascularization of Free Gingival Graft for Both Donor and Recipient Sites with Laser Doppler Flowmetry: A Randomized, Examiner-Blinded, Controlled Clinical Trial. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2020;40(2).
314. Ding Y-W, Zhang X-W, Mi C-H, Qi X-Y, Zhou J, Wei D-X. Recent advances in hyaluronic acid-based hydrogels for 3D bioprinting in tissue engineering applications. *Smart Materials in Medicine*. 2023;4:59-68.
315. Brown MB, Jones SA. Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2005;19(3):308-18.
316. Fakhari A, Berkland C. Applications and emerging trends of hyaluronic acid in tissue engineering, as a dermal filler and in osteoarthritis treatment. *Acta biomaterialia*. 2013;9(7):7081-92.
317. Trombino S, Servidio C, Curcio F, Cassano R. Strategies for hyaluronic acid-based hydrogel design in drug delivery. *Pharmaceutics*. 2019;11(8):407.
318. Mero A, Campisi M. Hyaluronic acid bioconjugates for the delivery of bioactive molecules. *Polymers*. 2014;6(2):346-69.
319. Lewandowska K, Szulc M. Characterisation of hyaluronic acid blends modified by poly (N-vinylpyrrolidone). *Molecules*. 2021;26(17):5233.
320. Mutallibli A, Sağlam M. Comparison of the effect of A-PRF and L-PRF application to the palatal donor sites on quality of life and wound healing after free gingival graft surgery. *Quintessence International (Berlin, Germany)*. 1985; 2024:0-.
321. Hakim RF, Fakhrurrazi F, Zamzami FS. Comparison of the effect of guava leaf extract (*Psidium guajava* L.) with polyvinylpyrrolidone-sodium hyaluronate on the number fibroblasts (study on white rats [*Rattus norvegicus*]). *Odonto: Dental Journal*. 10(1):61-8.
322. Olmos-Zuñiga JR, Baltazares-Lipp M, Hernández-Jiménez C, Jasso-Victoria R, Gaxiola-Gaxiola M, Silva-Martínez M, et al. Treatment with Hyaluronic Acid and Collagen - Polyvinylpyrrolidone Improves Extracellular Matrix Assembly for Scarring after Tracheal Resection. *BioMed Research International*. 2020;2020(1):3964518.
323. Sousa F, Machado V, Botelho J, Proença L, Mendes JJ, Alves R. Effect of A-PRF application on palatal wound healing after free gingival graft harvesting: a prospective randomized study. *European journal of dentistry*. 2020;14(01):063-9.
324. Zucchelli G, Mounssif I, Mazzotti C, Montebugnoli L, Sangiorgi M, Mele M, Stefanini M. Does the dimension of the graft influence patient morbidity and root coverage outcomes? A randomized controlled clinical trial. *Journal of clinical periodontology*. 2014;41(7):708-16.
325. Bardellini E, Amadori F, Schumacher RF, D'Ippolito C, Porta F, Majorana A. Efficacy of a solution composed by verbascoside, polyvinylpyrrolidone (PVP) and sodium hyaluronate in the treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2016;38(7):559-62.
326. Innocenti M, Moscatelli G, Lopez S. Efficacy of gelclair in reducing pain in palliative care patients with oral lesions: preliminary findings from an open pilot study. *Journal of pain and symptom management*. 2002;24(5):456-7.

327. Flook C, Calman F, Mant M, Subramanian R, O'Connell M. Gelclair vs Benzydamine in a randomised controlled study in patients with oral mucositis due to radical radiotherapy. *Support Care Cancer*. 2005;13:443-4.
328. Cawley MM, Benson LM. Current trends in managing oral mucositis. *Clinical journal of oncology nursing*. 2005;9(5).
329. TAKAHASHI K, GOOMER RS, HARWOOD F, KUBO T, HIRASAWA Y, AMIEL D. The effects of hyaluronan on matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), interleukin-1 β (IL-1 β), and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) gene expression during the development of osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 1999;7(2):182-90.
330. Wang C-T, Lin Y-T, Chiang B-L, Lin Y-H, Hou S-M. High molecular weight hyaluronic acid down-regulates the gene expression of osteoarthritis-associated cytokines and enzymes in fibroblast-like synoviocytes from patients with early osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2006;14(12):1237-47.
331. Campo GM, Avenoso A, Nastasi G, Micali A, Prestipino V, Vaccaro M, et al. Hyaluronan reduces inflammation in experimental arthritis by modulating TLR-2 and TLR-4 cartilage expression. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2011;1812(9):1170-81.
332. Austin JW, Gilchrist C, Fehlings MG. High molecular weight hyaluronan reduces lipopolysaccharide mediated microglial activation. *Journal of neurochemistry*. 2012;122(2):344-55.
333. Shubayev VI, Kato K, Myers RR. Cytokines in pain. *Translational pain research: from mouse to man*. 2010.
334. Vokurka S, Skardova J, Hruskova R, Kabatova-Maxova K, Svoboda T, Bystricka E, et al. The effect of polyvinylpyrrolidone-sodium hyaluronate gel (Gelclair) on oral microbial colonization and pain control compared with other rinsing solutions in patients with oral mucositis after allogeneic stem cells transplantation. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2011;17(10):CR572.
335. Ito T, Yamaguchi S, Soga D, Yoshimoto T, Koyama Y. Preparation of a bioadhesive Poly (Acrylic Acid)/Polyvinylpyrrolidone complex gel and its clinical effect on dental hemostasis. *Gels*. 2022;8(8):462.
336. Soodan KS, Iyer N, Priyadarshni P, Khajuria V. Polyvinylpyrrolidone-iodine 2% as hemostyptic agent in routine dental extraction. *international journal of stomatology & occlusion medicine*. 2016;8:37-9.
337. Wang Y, Liu G, Wu L, Qu H, Song D, Huang H, et al. Rational design of porous starch/hyaluronic acid composites for hemostasis. *International journal of biological macromolecules*. 2020;158:1319-29.
338. Fan P, Dong Q, Yang J, Chen Y, Yang H, Gu S, et al. Flexible dual-functionalized hyaluronic acid hydrogel adhesives formed in situ for rapid hemostasis. *Carbohydrate Polymers*. 2023;313:120854.
339. Weng H, Jia W, Li M, Chen Z. New injectable chitosan-hyaluronic acid based hydrogels for hemostasis and wound healing. *Carbohydrate polymers*. 2022;294:119767.

8. EKLER

EK 1: Bilgilendirilmiş Hasta Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı ‘‘Polivinilpirolidon ve sodyum hyaluronat jelin palatinal yara iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi’’dır. Bu araştırmanın amacı, klorheksidin diglukonat gargaraya ek olarak polivinilpirolidon ve sodyum hyaluronat jel uygulamasının damak yara iyileşmesi ve operasyon sonrası ağrı üzerindeki etkisinin değerlendirilmesidir.

Bu araştırmada size serbest dişeti grefti ameliyatı olarak adlandırdığımız üst çene damak bölgenizden alacağımız dişeti dokusu, ağız içerisinde dişeti dokusu yetersiz olan bölgelere uygulanacaktır. Bu cerrahi işlemin yapılmasını gerektirebilecek durumlar şunlardır:

- 1.Yetersiz yapışık dişeti olduğu belirlenen bölgeler (diş ve implant çevresinde)
- 2.Yapılması gereken diğer diş hekimliği müdahaleleri sonrasında dişeti çekilmesi beklenen bölgelere (ortodonti, protetik tedavi öncesinde)
- 3.Dişeti çekilmelerinin durdurulmasında, kısmi veya tam anlamıyla örtülmesi maksadıyla
- 4.Dental implant uygulamaları öncesinde implant uygulanacak bölgenin daha istikrarlı bir yapıya kavuşturulması
- 3.Total protez hastalarında protezin retasyonu amacıyla serbest dişeti greftine ihtiyaç duyabilirler.

Bu operasyonlar lokal anestezi altında bölge uyuşturularak yapılacaktır. İşlem sonrası size ağrı kesici ilaç ve iltihap önleyici gargara reçete edilecektir. Sonrasında tüm hastalarımıza ağız bakımlarını nasıl yapmaları gerektiği ve ağız bakımlarını yapmadıkları takdirde ilerde nelerle karşılaşabilecekleri, ilaçların kullanım talimatları, ameliyat sonrası dikkat edilmesi gereken hususlar konusunda bilgilendirileceklerdir. Bu araştırmada yer almanız öngörülen süre 1 ay olup, araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 40 ‘tır. Bu araştırma ile ilgili olarak önerilere uyarak ağız bakımını sağlamak sizin sorumluluklarımızdır.

Bu araştırmada ameliyat esnasında; damak bölgesinde damar yaralanmalarına bağlı şiddetli kanamalar, yumuşak doku yaralanmaları, sinir hasarı oluşabilir. Ameliyat sonrası ağrı, devam eden kanama, ödem, enfeksiyon, hassasiyet, dişeti çekilmesi, dişin kaybı gözlenebilir. Gelişebilecek herhangi bir komplikasyonda gerekli müdahaleler yapılacaktır. Ağız bakımı yeterli olmazsa tedavi sonuçları olumsuz etkilenir ve ameliyat sonuçları fayda sağlamayabilir. Hasta doktorunun önerdiği takip seanslarına uymak zorundadır. Sizin için beklenen yararlar ise yetersiz dişeti dokularının yerine getirilmesiyle beraber diş ve implantlarınızın sağ kalımı sağlanarak sağlıklı dişeti dokuları elde edilmesidir.

Her aşamada elde edilen bilgiler sizinle paylaşılacak ve sağlıklı bir ağız yapısına sahip olması için gerekli önlemlerin alınması ile sağladığımız fayda konusunda bilgilendirileceksiniz.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da

Çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğerk rahatsızlıklarınız için 05557153767 no.lu telefondan Dr. Öğr. Üyesi Nuray ERCAN’a başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağılı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma BAİBU Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmektedir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğimize bağılıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırıcı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Açıklamaları yapan araştırmacının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza: