

T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**PALATAL BÖLGEDEN ALINAN YUMUŞAK DOKU
GREFTİ SONRASI PROBİYOTİK KULLANIMININ YARA
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dt. Ali YÜKSEK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMANI
Prof. Dr. Onur UÇAK TÜRER

ADANA-2021

T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

PALATAL BÖLGEDEN ALINAN YUMUŞAK DOKU GREFTİ SONRASI PROBİYOTİK KULLANIMININ YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dt. Ali YÜKSEK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMANI
Prof. Dr. Onur UÇAK TÜRER

Bu proje Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeler Birimi tarafından TDH-2021-13591 No' lu proje olarak desteklenmiştir.

ADANA-2021

KABUL VE ONAY

Uzmanlık Programı Çerçevesinde yürütölmüş olan
“Palatal Bölgeden Alınan Yumuşak Doku Grefti Sonrası Probiyotik Kullanımının
Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi” adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak
kabul edilmiştir.

Tarihi: 24/ 09/ 2021

TEZ SINAV JÜRİSİ

Başkan

Ç.Ü. Diş Hek. Fak.
Periodontoloji A.B.D.
İMZA

Üye

Ç.Ü. Diş Hek. Fak.
Periodontoloji A.B.D.
İMZA

Üye

Ç.Ü. Diş Hek. Fak.
Periodontoloji A.B.D.
İMZA

Üye

Ç.Ü. Diş Hek. Fak.
Periodontoloji A.B.D.
İMZA

Üye

Gazi Diş Hek. Fak.
Periodontoloji A.B.D.
İMZA

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun 29/09/2021 tarih ve 34 / 3 sayılı kararı
ile kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca benden desteğini ve bilgisini esirgemeyen, her zaman sevgilerini ve desteklerini hissettiğim, insani ve ahlaki değerleri ile kendime örnek edindiğim, öğrencileri olmaktan gurur duyduğum üzerimde büyük emekleri olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Onur UÇAK TÜRER, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. M. Cenk HAYTAÇ, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÖZCAN ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Bahar ALKAYA başta olmak üzere;

Periodontoloji anabilim dalında birlikte çalışmaktan keyif duyduğum değerli asistan arkadaşlarım Dt. Hatice Selen YILDIZ, Dt. Hamza Gökhan KAYHAN, Dt. Gökçe ARÇAY, Dt. Furkan DEMİRBİLEK, Dt. Bedii Ender TOPÇU' ya büyük bir mutlulukla birlikte çalıştığım, çok güzel anılar paylaştığım, destek ve sevgileriyle yanımda olan Dt. Seda CİRİTÇİ KABAKLI, Dt. Latife BİŞKİN ve Dt. Bahar ANDAÇ URAL' a ve Dt. Seren SÜRMELİ BARAN, Dt. Gizem ÜNAL ÇELİK, Dt. Ada Gizem DÜLGAR' a

Eğitim sürem boyunca bir aile ortamında çalıştığımı hissettiren, Sevil ESENKURT, Ebru DAĞ, Gül KURTAR, Nergis KÜÇÜKBEY ve Aslıhan BAŞTAŞ' a

Beni her koşulda destekleyen, sonsuz sevgi ve emekleriyle bugünlere gelmemi sağlayan sevgili annem Semire YÜKSEK ve babam Gazi YÜKSEK' e, her zaman yanımda olan biricik kardeşlerim Hülya YÜKSEK, Sevda BAL, Hakan YÜKSEK ve Alev YÜKSEK' e

Sevgi, saygı ve tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Periodonsiyum	3
2.2. Diş Eti	3
2.3. Diş Eti Çekilmesi	5
2.3.1. Diş eti çekilmesi prevelansı	5
2.3.2. Diş eti çekilmesi mekanizmaları	5
2.3.3. Diş eti çekilmesi etiyolojisi	6
2.3.4. Diş eti çekilmesinin sınıflandırılması	12
2.4. Diş Eti Çekilmesinin Cerrahi Tedavisi	16
2.4.1. Periodontal plastik cerrahi teknikler	16
2.4.1.1. Serbest diş eti grefti (SDG)	18
2.5. Yara İyileşmesi	20
2.5.1. Palatal bölgenin greft alımı sonrası yara iyileşmesi safhaları	20
2.5.2. Palatal bölgeden greft alınması sonrası yara iyileşmesi komplikasyonları	22
2.6. Yara İyileşmesinin Hızlandırılması İçin Kullanılan Ajanlar	23
2.6.1. Düşük doz lazer terapisi	23
2.6.2. Hyalüronik asit uygulaması	24
2.6.3. Trombositten zengin fibrin uygulaması	24
2.6.4. Hemostatik ajanlar	25

2.6.5. Antimikrobiyal ajanlar	25
2.6.6. Probiyotikler	26
2.6.6.1. Probiyotiklerin etki mekanizmaları	27
2.6.6.1.1. Probiyotiklerin ağız sağlığı üzerine etkileri	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM	34
3.1. Hasta Seçimi.....	34
3.1.1. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri	34
3.1.2. Hastaların çalışmadan çıkarılma kriterleri	34
3.2. Çalışma grupları ve randomizasyon.....	35
3.3. Tedavi protokolü	35
3.3.1. Değerlendirme Parametreleri	35
3.3.2. Cerrahi girişim	36
3.4. Post operatif bakım	38
3.5. Ürün Bilgisi.....	39
3.6. İstatistiksel Analiz.....	40
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	66
KAYNAKÇA	67
EKLER	77
Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	77
Ek 2. Sağlık Bakanlığı Onayı.....	79
Ek 3. VAS- Ağrı Ölçeği	81
Ek 4. VAS- Estetik Ölçeği	83
Ek 5. Sözel Tanımlama Ölçeği	84
ÖZGEÇMİŞ	85

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Diş eti bölgeleri.....	4
Şekil 2. Norland ve Tarnow diş eti çekilmesi sınıflandırması.....	13
Şekil 3. Nordland ve Tarnow sınıflandırmasına ait klinik görseller: a) Sınıf 1. b) Sınıf 2. c) Sınıf 3.....	14
Şekil 4. Miller'in diş eti çekilme sınıflandırması.....	15
Şekil 5. Kök kapanma yöntemlerinin şematik gösterimi.....	18
Şekil 6. Probiyotiklerin oral kavite içerisindeki varsayımsal mekanizmaları.	28
Şekil 7. Probiyotiklerin yara iyileşmesi üzerine etkisi.	32
Şekil 8. a) Donör bölgeden greft alınmadan önceki görünüm. b) Donör bölgenin süturlanmasından sonraki görünümü.	37
Şekil 9. a) Alıcı sahanın işlem öncesi görünümü. b) Greftin alıcı sahaya süturlanmasından sonraki görünüm.	38
Şekil 10. Sırasıyla kontrol ve çalışma grubundaki birer hastaya ait işlem sonrası palatal yara iyileşme görüntüleri..	39

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge No</u>	<u>Sayfa No</u>
Çizelge 1. Çalışma Zaman Çizelgesi	36
Çizelge 2. Çalışmaya ait demografik veriler.	41
Çizelge 3. Çalışmadaki H ₂ O ₂ ile değerlendirilen epitelizasyona ait istatistiksel veriler.....	41
Çizelge 4. VAS skalası kullanılarak değerlendirilen renk parametresine ait veriler	42
Çizelge 5. VAS skalası kullanılarak değerlendirilmiş olan ağrı parametresine ait veriler.....	42
Çizelge 6. Hastalar tarafından kullanılan ağrı kesici miktarlarına ait istatistiksel veriler.	43
Çizelge 7. STÖ kullanılarak değerlendirilmiş olan Duyarlılık Kaybına ait istatistiksel veriler.	44
Çizelge 8. Post- operatif donör bölge iyileşmesinde kullanılan materyallerin değerlendirilmesi.	52
Çizelge 9. Probiyotiklerin yara iyileşmesinde kullanıldığı insan çalışmaları	60

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

BC	: Bütil- SiyanoAkrilat
BLE	: Kanama
BOP	: Sondalamada Kanama
CBL	: Krestal Kemik Kaybı
CHX	: Klorheksidin
CM	: Renk Uyumu
DDLT	: Düşük Doz Lazer Terapisi
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
EP	: Epitelizasyon
FAO	: Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HA	: Hyalüronik Asit
IL-8	: İnterlökin-8
ISAPP	: Uluslararası Probiyotikler ve Prebiyotikler Bilimsel Birliği
LGG	: Laktobasillus Rhamnosus GG
LPS	: Lipopolisakkarit
MPE	: Tıbbi Bitki Ekstraktı
MSB	: Mine- Sement Birleşimi
PD	: Sondalama Derinliği
PDGF	: Trombositten Türetilmiş Büyüme Faktörü
PGE2	: Prostaglandin- E2
PI	: Plak İndeksi
RAS	: Tekrarlayan Aftöz Stomatit
SCTG	: Sub-Epitelial Bağ Dokusu Grefti
SDG	: Serbest Diş eti Grefti
SL	: Duyarlılık Kaybı
STÖ	: Sözel Tanımlama Ölçeği
TGF	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktörü- α

TZF	: Trombositten Zengin Fibrin
VAS	: Görsel Analog Skala
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WG	: Islak Gazlı Bez
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü



ÖZET

Palatal Bölgeden Alınan Yumuşak Doku Grefti Sonrası Probiyotik Kullanımının Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi

Bu çalışmanın amacı; sistemik ve oral sağlık üzerine olumlu etkileri bilinen Laktobasil içeren probiyotiklerin, palatinal bölgedeki greft operasyonu sonrasında açık yara yüzeyine uygulanmasının yara iyileşmesi üzerine etkilerinin değerlendirilmesidir.

Çalışma 18-55 yaş arası sistemik olarak sağlıklı, mandibula anteriorda lokalize diş eti çekilmesi olan 24 hasta üzerinde randomize, çift kör ve plasebo kontrollü olarak yapılmıştır. Bireyler probiyotik veya plasebo (Serum fizyolojik) şeklinde gruplandırılmıştır. Palatal bölgeden epitelize greft alınması sonrası tüm bireyler 10 gün boyunca günde 2 defa olmak üzere topikal probiyotik veya serum fizyolojisi damaktaki yara bölgelerine 1 damla (2.10^7 aktif liyofilize *L. reuteri*) olacak şekilde uygulamışlardır. İşlem sonrası epitelize H₂O₂ yöntemi ile değerlendirilmiştir. Renk ve ağrının değerlendirilmesi amacıyla VAS skalası ve Duyarlılığın değerlendirilmesi amacıyla Sözel Tanımlama Ölçeği (STÖ), 7-14-21 ve 28. günler ve 6.ayda olmak üzere kullanılmıştır.

Çalışmanın sonuçlarına göre; 14 ve 21. günlerde VAS-renk, çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Epitelizasyon ve VAS- Ağrı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışma grubunda 28. günde duyarlılık kaybının daha az olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Bu bulgulara göre palatal bölgeden greft alınması sonrası topikal probiyotik uygulamasının renk uyumu ve duyarlılık açısından olumlu etkileri gözlenmiştir. Ancak uygulamanın etkinliğini arttırmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Serbest diş eti greft'i, Palatal yara iyileşmesi, Probiyotikler

ABSTRACT

The Effects of Probiotic Use on Wound Healing of Palatal Region After Soft Tissue Graft

The aim of this study was to evaluate the effects of probiotics solution containing *Lactobacillus reuteri*, whose positive effects on systemic and oral health are known, on the healing of open wound surface in the palatal region after the free gingival graft operation.

The study was conducted on 24 systemically healthy patients aged between 18-55 years with localized gingival recession in the anterior mandible in a randomized, double-blind, and placebo-controlled design. Individuals were grouped into probiotics or placebo (Sterile saline). After the epithelialized graft was taken from the palatal region, all individuals applied topical probiotic or serum physiology 1 drop (2.107 active lyophilized *L. reuteri*) to the wound area on the palate twice a day for 10 days. Post-procedure epithelialization was evaluated with the H₂O₂ method. The VAS scale was used to evaluate color and pain, and the Verbal Description Scale (SDS) was used to evaluate sensitivity at 7th-14th-21st and 28th days and 6 months.

The results of the study showed that VAS-color was found to be statistically significantly higher in the study group on the 14th and 21st days ($p<0.05$). There was no significant differences between the groups in terms of epithelialization and VAS- Pain. It was observed that the loss of sensitivity was less on the 28th day in the study group ($p<0.05$).

According to these findings, positive effects of topical probiotic application in terms of color-match and sensitivity were observed after graft removal from the palatal region. However, further studies are needed to increase the effectiveness of the application.

Keywords: Free gingival graft, Palatal wound healing, Probiotics

1. GİRİŞ

Diş eti çekilmesi, gingival marjinin kök yüzeyini açıkta bırakacak şekilde apikale doğru yer değiştirmesidir[1]. Diş eti çekilmelerinin ve mukogingival deformitelerin tedavisinde periodontal plastik cerrahi işlemler uzun zamandır kullanılmaktadır[2]. Periodontal plastik cerrahi; diş etlerindeki anatomik, gelişimsel, travmatik veya hastalığa bağlı defektleri önleme ve düzeltme amacıyla yapılan cerrahi işlemler olarak tanımlanmıştır[1]. Mukogingival deformitelerin düzeltilmesi ve kök yüzeyi kapama işlemleri için çok sayıda teknik geliştirilmiştir ve bu işlemlerden biri de serbest diş eti greft işlemidir(SDG)[3]. SDG operasyonu: yetersiz yapışık diş eti miktarının plak kontrolünü zorlaştırdığı, plak kontrolüne rağmen çekilme ve iltihabın devam ettiği durumlarda, vestibül derinliğin yetersizliğinde, diş eti çekilmesinin önlenmesinde, diğer kök yüzeyi örtme operasyon teknikleri (yana kaydırılan veya çift papil flep operasyonları) yapışık diş eti miktarı yetersizliği veya fenestrasyon, dehiscens, kemik rezorbsiyonu nedeniyle kullanılamıyorsa uygulanabilir. Cerrahi sonucun tahmin edilebilir olması, tekniğin basitliği ve birçok diş grubunu içeren geniş operasyon alanlarında uygulanabilir olması nedeniyle yapışık diş eti genişliğini arttırmada SDG oldukça başarılıdır.[4].

Palatinaldeki keratinize doku, açık yara yüzeyine bağlı olarak gelişen morbiditeye rağmen gingival augmentasyon amacıyla en çok kullanılan donör bölgedir. Damaktan greft alımından sonra ağrı kaynaklı rahatsızlık, postoperatif kanama ve enfeksiyon, damakta kalan dokunun nekrotize olma riski gibi çeşitli komplikasyonlar nedeniyle damaktaki yara bölgesi için bazı iyileşme prosedürleri uygulanmaktadır[5].

Palatinal bölgeden greft alındıktan sonra epitelden yoksun bağ dokusu ve hatta kemiğe kadar uzanan bir açık yara yüzeyi oluşturulmaktadır. Bu açık yara yüzeyinin iyileşme sürecinde çok fazla doku formasyonuna ihtiyacı vardır[6].

Çeşitli antimikrobiyal ajanlar iyileşme sürecini hızlandırmak için uzun zamandır kullanılmaktadır. Mikroorganizmalar zamanla metabolizmalarını bu anti-mikrobiyal ajanlara direnç olacak şekilde değiştirebilmektedir. Bunların üstesinden gelebilmek için son yıllarda yara yüzeyine uygulanarak iyileşme sürecine katkıda bulunacak farklı materyaller denenmektedir[7]. Bu materyallerden biri olan probiyotiklerin sistemik sağlık üzerine etkileri iyi bir şekilde bilinmektedir[8]. Probiyotiklerin yara iyileşmesi üzerine etkileri ilgili yapılan çalışmada granülasyon dokusunun hızlandırılmış olgunlaşmasına

ve kollajen birikimine, sıkıştırılmış klasik yara onarım kaskadı ve son olarak yara iyileşme sürecinin hızlanmasına yol açtığı bulunmuştur[9, 10].

Çalışmamızda, sistemik ve oral sağlık üzerine olumlu etkileri bilinen probiyotiklerin, palatinal bölgedeki greft operasyonu sonrasında açık yara yüzeyine uygulanmasının yara iyileşmesi üzerine etkileri incelenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodonsiyum

Periodonsiyum dişı destekleyen ve etrafını saran diş eti, periodontal ligament, sement ve alveolar kemikten oluşmaktadır. Periodonsiyum yaşla birlikte değişikliğe uğrayan dinamik bir yapıya sahiptir[11].

Diş eti çenelerin alveolar kemiğinin üzerini örten ve dişlerin boyun kısmını yaka gibi saran oral mukozanın bir parçasıdır[11].

Oral mukoza 3 bölümden oluşmaktadır:

- 1.Çiğneyici Mukoza: Diş eti ve sert damağın üzerine örter
- 2.Özelleşmiş Mukoza: Dil sırtını örten mukoza
- 3.Örtücü Mukoza: Oral kavitenin geri kalan bölümlerinden oluşmaktadır[12].

2.2. Diş Eti

Diş eti alveolar kemik ve dişin kök yüzeyini mine-sement seviyesinde örten, periodontal ligament, sement, kemikle bağlantı aparatı oluşturan mukoz membrandır.

Diş eti anatomik olarak marjinal, yapışık ve interdental olmak üzere 3 bölüme ayrılmıştır[11].

Marjinal diş eti

Marjinal veya serbest diş eti, dişin etrafını yaka gibi saran diş etinin uç kenarı veya sınırındaki diş etidir. Bitişigindeki yapışık diş etinden serbest diş eti oluğu vasıtasıyla ayrılmaktadır. Yaklaşık 1mm genişliğe sahip olmakla birlikte gingival sulkusun yumuşak duvarını oluşturmaktadır[13].

Yapışık diş eti

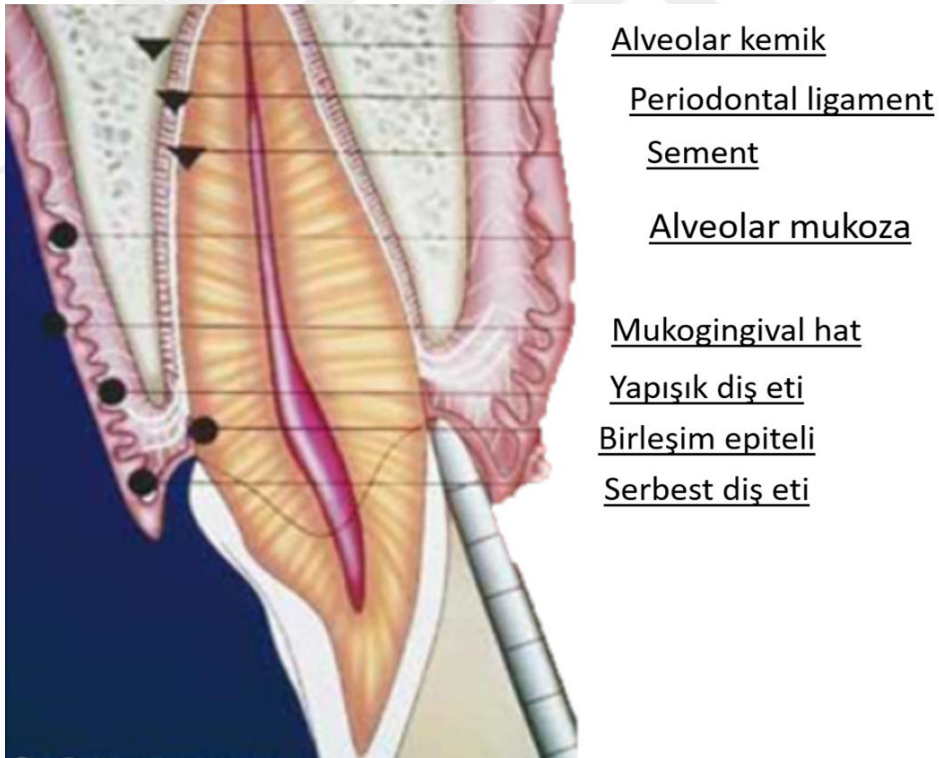
Yapışık diş eti serbest diş etinin devamıdır. Sağlam, esnek ve alveol kemiğin periostuna sıkı bir şekilde bağlıdır. Yapışık diş etinin fasiyal görüntüsü hareketli kısım olan alveolar mukozaya kadar uzanmakta ve mukogingival hat ile ayrılmaktadır.

Yapışık diş etinin genişliği klinik olarak önemli bir parametredir. Mukogingival hat ile gingival sulkus veya cebin tabanının arasındaki mesafedir. Keratinize diş eti ile karıştırılmamalıdır çünkü: keratinize diş eti marjinal diş etini de içermektedir[14].

Yapışık diş etinin genişliği üst ve alt çenede farklılık gösterebilmektedir. Genellikle kesici dişler bölgesinde en geniş (maxillada 3.5- 4.5 mm mandibulada 3.3- 3.9 mm); arka dişler bölgesi de en dar olduğu kısımdır (maxiller premolarlarda 1.9 mm ve mandibular 1.premolarlarda 1.8mm)[13].

İnterdental diş eti

Dişlerin kontak noktaları arasındaki alanı dolduran piramit veya üçgen şeklindeki diş etidir. İnterdental diş eti kesici diş bölgesinde daha çok üçgen şeklindeyken; arka bölgelerde fasiyal ve lingual yüzeyler ve aralarındaki hafif çökük, keratinize olmayan "col" adı verilen yapının birleşiminden oluşmaktadır[15].



Şekil 1. Diş eti bölgeleri[3].

2.3. Diş Eti Çekilmesi

Diş eti çekilmesi, diş etinin marjinal kısmının mine-sement bağlantısının apikale, kök yüzeyini açıkta bırakacak şekilde yer değiştirmesidir. Normal klinik durumlarda mine-sement bağlantısını klinikte tespit etmek zordur; bu yüzden diş eti çekilmesi olduğunda tespiti kolaylaşmaktadır[16].

Diş eti çekilmeleri lokalize veya generalize hatta bir dişin bir veya birden fazla yüzeyinde olabilmektedir. Diş eti çekilmeleri sonucunda hastalarda kök yüzey çürüğü, hassasiyet ve estetik problemler olabilmektedir[17].

2.3.1. Diş eti çekilmesi prevalansı

Diş eti çekilmeleri sıklıkla oral hijyeni iyi düzeyde olan toplumlarda, genellikle bukkal diş eti bölgesinde, kama şekilli bir defektle ilişkili bir veya birden fazla diş etikleyecek şekilde görülmektedir[18]. Oral hijyeni kötü olan ve periodontitisli kişilerde sadece bukkal değil diğer diş eti yüzeylerinde de çekilmeler görülmektedir[19]. Amerika Birleşik Devletlerinde, 30 ve 90 yaşları arasında 9689 kişi ile yapılmış bir çalışmada, 1mm veya daha fazla diş eti çekilmesinin görülme oranı %58 olarak bulunmuştur[20]. Bu çalışmayla maxiller 1.molar diş ve mandibular santral kesici diş ve bu dişlerin bukkal diş eti yüzeylerinin daha fazla etkilendiği ve çekilmenin görülme sıklığının yaşla birlikte arttığı görülmüştür[20].

2.3.2. Diş eti çekilmesi mekanizmaları

Diş eti çekilme mekanizması hala tam olarak açıklanamamıştır. Yapılan hayvan çalışmalarında plak ve inflamatuvar hücreler olmamasına rağmen apikale doğru birleşim epiteli migrasyonu olabilmektedir[21]. Diş eti iltihabı ve çekilmeler arasında olmasa da, yaş ile marjinal diş etinin apikale migrasyonu arasında bir ilişki bulunmuştur. Dişlerin okluzal kapanış kompanze etmek için yaşla birlikte sürekli bir erüpsiyon göstermesi ve buna bağlı olarak birleşim epiteli hücrelerinin apikale migrasyonu ile diş eti çekilmesinin gerçekleştiğine dair teoriyi desteklemektedir. Sonraki yapılan çalışmalarda dişlerin pasif erüpsiyonunun, periodonsuyunun sağlıklı olması durumunda diş eti çekilmesine neden olmayacağı hatta yapışık diş eti genişliğini artırabildiği görülmüştür. Bu bağlamda insanlarda görülen diş eti çekilmelerinin inflamasyonun farklı senaryoları ile ilişkili olduğu düşünülmüştür[22].

Plağa bağlı periodontal hastalıklarda, doku yıkımı bakteriyel toksin, nötrofillerden salgılanan enzim ve sitokininler gibi birçok mekanizma sonucunda olabilmektedir. Epitelin apikale doğru migrasyonu ve periodonsiyumun yıkılması, kemik yıkımı ile birlikte görölmektedir. Diş eti çekilmesi hastalığın bu evresinde olabilmektedir.

Periodontal tedaviye cevap olarak dokuların iyileşmesi, şişliğin ve inflamasyonun azalması ile kızarıklık görünümünün kaybolması şeklinde olmaktadır. Cep derinliği, dokuların büzülmesi, gingival yakanın sıkılaşması ve uzun birleşim epiteli oluşumu ile azalmaktadır. Diş eti çekilmesi bir iyileşme süreci sonunda da olabilmektedir[16].

Diş fırçalamasıyla ilişkili aşınma veya diş eti çekilmesi görölen bölgelerin histolojik durumunu Smukler ve Landsberg incelemiştir[23]. Fırça travmasının tetiklediği yaralanma olan diş eti bölümlerinde aktif bir şekilde proliferasyon, akantotik oral epitel ve belirgin inflame bağ dokusu gösterilmiştir. Geniş diş eti çekilmesi olan bölgelerde dentogingival epitelin, lamina propriyaya yoğun perivasküler inflamatuvar eksüda ile penetrasyonu görölmüştür. Epitelyal penetrasyon, oral ve dentogingival epitel arasındaki bağ dokusunun tamamen işgal edene kadar devam etmektedir. Bu araya giren bağ dokusunun tahrip edilmesinin, çoğalan dentogingival ve oral epitelin birleşmesine izin verdiği hipotezini destekler. Genişlemiş epitelde doğru beslenmenin kaybedilmesi bağlanmayı etkileyebilir, desquamasyonu veya fiziksel uzaklaştırmayı teşvik edebilir[24].

İnce diş eti profiline sahip olan hastalarda, diş eti profili daha kalın olanlara göre plak birikimiyle birlikte çekilme olasılığı daha yüksektir. Bunun nedeni büyük olasılıkla ince bir serbest diş etinde iltihaplı lezyonun bağ dokusunun tüm bölgesini işgal etmesi ve bozarak çökmesine neden olmasıdır[24]

2.3.3. Diş eti çekilmesi etiyolojisi

Diş eti çekilmesinin etiyolojik faktörlerinin sınıflandırılması[1, 25].

1. Anatomik faktörler
2. Fizyolojik faktörler
3. Patolojik faktörler
 - 3.a. Periodontal rahatsızlık ve tedavisi
 - 3.b. İatrojenik restoratif ve operatif tedaviler
 - 3.c. Hatalı oral hijyen uygulamaları (hatalı diş ipi, fırça kullanımı vb.)

- 3.d. Diğer kendi kendine olan yaralanmalar(oral piercing)
- 3.e. Malokluzyon ile ilişkili direkt travma
- 3.f. Herpes simplex virüs
- 3.g. Mikrobiyal dental plak ve diş taşı

1. Anatomik faktörler

Diş eti çekilmesiyle ilgili anatomik faktörler; alveolar kemikteki fenestrasyon ve dehisens, anormal diş pozisyonu, dişin ark üzerindeki anormal sürme yolu, diş şekli ve profili ile ilişkilendirilmiştir[26]. Bu anatomik faktörler alveolar kemiğin ince olmasına ve takiben rezorpsiyona yatkınlığa neden olabilmektedir. Anatomik olarak bir dişte dehisens, dişin sürme yolu veya başka gelişimsel problemlere bağlı olarak oluşabilmektedir[27]. Ayrıca dehisens, kökün kalınlığı krestal kemikle aynı ya da daha fazla olduğunda da oluşabilir. Dişin alveolar süreçten çıktığı pozisyon, diş çevresinde oluşacak diş eti miktarını etkiler. Diş mukogingival hatta yakın sürerse, labial keratinize doku çok az veya hiç olmayabilir ve lokalize çekilme meydana gelebilir. Çocuklarda, dişlerin sürmesi aşamasında alt kesici dişlerin bukkale doğru yer değiştirmesi yaygındır ve sıklıkla diş eti çekilmesi ile ilişkilidir. Takip çalışmaları, çocuk olgunlaştıkça bu çekilmenin kendiliğinden tersine döndüğünü ortaya koymaktadır[1].

2.Fizyolojik faktörler

Fizyolojik faktörlerin başında dişleri labial veya lingual alveolar plak dışındaki konumlara çeken ortodontik kuvvetler gelir ve bu da labial ve lingual diş etinin çekilmesine yol açabilmektedir[28, 29].

Ortodontik kuvvetlere bağlı diş eti çekilmesi, evde ağız hijyeninin gerçekleştirilmesinin çok zor olduğu ve bakteriyel veya viral enfeksiyon için dişin periapikal çevresine ulaşabilen; yeterli derinlikte bir bukkal sonda cebi oluşumuna neden olabilen 'Stillman yarığına' benzer şekilde derin ve dar bir lezyon olarak görülebilir. Fasiyal bölgedeki yumuşak doku hacmi, aktif ortodontik tedavi sırasında veya sonrasında diş eti çekilmesinin meydana gelip gelmeyeceğini tahmin etmede bir faktör olabilir. İnce bir diş eti, plak kaynaklı iltihaplanma veya diş fırçalama travması varlığında ilerleme için daha büyük bir risk faktörü olabilir. Bu nedenle dişlerin alveol kemiği dışında aktif ortodontik hareketi etiyolojik bir faktör olarak düşünülebilir.

Post-ortodontik retansiyon evresinde geniş ve derin diş eti çekilmeleri oluştuğunda dişin yanlış pozisyonu (bukkal dislokasyon) sonucu incelenmiş diş eti dokusu üzerinde diş fırçalama travması etiyolojik bir faktör görevi görmektedir. Bu tür klinik durumlarda, ortodontik tedavi diş eti çekilmesi için bir predispozan faktör görevi görür. Bazen ortodontik tedaviden birkaç yıl sonra alt kesici dişlerde izole derin diş eti çekilmeleri oluşur. Bu diş eti sorunlarında ortak özellikler, kanin-kanin arası yuvarlak telli lingualde bir tutucunun varlığı, etkilenen dişin bitişik kesici dişlere göre farklı bir eksensel (fasiyal-lingual) eğimi ve kök yüzeyi açığa çıkmış dişin bitişikindeki dişte iltihaplı dokunun varlığıdır. Böyle bir durumda etiyolojik faktör, hastanın tırnak ısırma, parmak emme veya kalem, kurşun kalem veya kürdan gibi nesnelerin emilmesi gibi kronik alışkanlıklarında, etkilenen dişin okluzal kenarına sürekli baskı uygulamasıyla da ortaya çıkabilmektedir. Herhangi bir lingual-kron hareketi, yuvarlak telle bağlanmış lingual tutucu tarafından engellenebilmekte ve gelen kuvvetler kökün bukkale doğru yer değiştirmesine ve diş eti çekilmesine yol açabilmektedir[1].

3. Patolojik faktörler

a. Periodontal rahatsızlık ve tedavisi

Edinilmiş alveolar kemik kaybı en yaygın olarak periodontal hastalığın bir sonucu olarak oluşmaktadır. Periodontitiste kemik yıkımı, bağ dokusu ataçmanının kaybı ve bağlantı epitelinin apikale migrasyonu ile birlikte meydana gelecektir. Ortaya çıkan ataçman kaybı, öncelikle cep derinleşmesi veya diş eti çekilmesi olarak ifade edilebilir[30]. Periodontal hastalık ile ilişkili çekilme, dişler arası veya çevresel alveolar kemik kaybı ile bağlantılı olarak dişin tüm yüzeylerinde görülebilir. Dişler daha uzun görünür ve hasta, dişlerin konumu değişmemiş olsa bile dişler arasında görünen boşlukları fark edebilir. Bu, dar kök açığa çıktıkça meydana gelir ve bu durum, bitişik dişler arasında siyah üçgenler gibi görünebilen daha geniş interdental boşlukların gelişmesine neden olur[16].

Diş eti çekilmesi, diş eti hastalığının bir işareti olarak düşünübilse de, periodontitisin tedavisi çoğu kez diş eti çekilmesi ve dişlerin klinik kron boylarının uzamasıyla sonuçlanacaktır[31]. İyileştirilmiş ağız hijyeni uygulamaları ile diş eti dokularının iltihaplanmasının ortadan kaldırılması, dokuların büzülmesine ve bu da bir dereceye kadar çekilmeye neden olabilir. Kök yüzey düzleştirme işleminin neden olduğu doku travma-

sı, kök yüzeyinin ağız ortamına bir miktar açılmasına ve diş eti çekilmesine neden olmaktadır. Cerrahi olmayan tedavi sonrası iyileşme, cerrahi olarak açılmamış dokular olgunlaştıkça ve altta yatan alveolar kemik remodelasyonu ile sıklıkla genel bir diş eti çekilmesi ile sonuçlanır. Periodontal hastalık tedavisi için cerrahi teknikler, cerrahi olmayan tedaviye göre daha fazla çekilmeye yol açar, ancak indüklenen çekilme miktarı cerrahi tekniğin seçimine bağlıdır[32]. Modifiye Widman flebi ve papil koruyucu flep gibi teknikler, çekilmeyi en aza indirmek ve ameliyat sonrası iyi bir estetik sağlamak için dokuyu koruyucudur [33].

b. İatrojenik restoratif ve operatif tedaviler

Subgingival restorasyonlar, plak birikimini, diş eti iltihabını ve alveolar kemik kaybını artırabilir[34, 35]. Daha önce açıklandığı gibi iltihabi lezyon, daha kalın bir bölgeye göre ince serbest diş etini tamamen işgal eder ve bu nedenle ilişkili tüm bağ dokusunu bozar. Örtücü yumuşak doku kalınlığındaki artışın, diş eti iltihabı ve subgingival restorasyon sınırları varlığında çekilme riskini azaltıp azaltmadığı net değildir[16].

Yetersiz tasarlanmış veya bakımı yapılmış kısmi protezler, sadece diş etine doğrudan travma ile değil, aynı zamanda lokal plak tutma faktörleri gibi davranarak diş eti çekilmesine neden olma potansiyeline sahiptir[36]. Desteksiz doku kaynaklı protezler, dokulara batma eğilimi gösterebilir[16].

c. Hatalı oral hijyen uygulamaları

Hatalı diş fırçalama

Hatalı diş fırçalama, genellikle diş eti çekilmesi ile ilişkilendirilir ve kısmen çekilme bölgelerinde bulunan düşük plak seviyeleri aralarındaki ilişkiyi açıklar[37]. Travmaya, yanlış tekniklerle diş fırçalama veya basınç, zaman, kıl tipi ve kullanılan diş macunu gibi bir dizi değişken neden olabilir[38, 39]. Diş fırçalamanın neden olduğu diş eti çekilmesinin klinik belirtileri, yumuşak doku ülserleri (ağrısız) ve sert doku servikal aşınmalarıdır. Bazen yumuşak doku travması tüm keratinize diş eti dokusunu tahrip edebilir. Servikal aşınmalar, diş eti çekilmesinden sonra da devam eden mekanik travmadan kaynaklanır.

Hatalı diş-ipi kullanımı

Diş ipi travması, diş aşınmasına ve diş eti yaralanmasına sebep olabilir[40, 41]. Bu lezyonlar, genellikle diş ipi kullanma tekniği konusunda gerektiği gibi eğitilmemiş yüksek motivasyonlu hastalarda ortaya çıkar. Bu yaralanmaların teşhisi sıklıkla hastalardan ağız hijyeni prosedürlerini göstermeleri istenerek doğrulanabilir[42]. İlk yaralanma, semptomatik olan akut iltihaplı, ülser lineer veya V şeklinde bir yarık olarak görünebilir[43, 44]. Kronik lezyonlar genellikle asemptomatiktir ve ülser veya klinik olarak iltihaplı görünmeyebilir. Yarıklar, interdental boşluğun genişliğini geçebilir ve bitişik yüz ve lingual diş etlerine uzanabilir. Histolojik düzeyde, diş eti yarıkları genellikle tabakalı skuamöz epitel ile kaplıdır. Yarığın tabanı çatallı bir görünüme sahip olabilir ve değişen derecelerde epitelizasyon sergileyebilir[43]. Çoğunlukla hastalar, diş ipini apikal olarak diş eti aralığına [42] doğru ilerletirken, bir 'testere' hareketi [45] ile diş ipi tekniği kullanır. Diş ipi travması söz konusu olduğunda, yüzeysel diş eti dokusu yarıkları 'kırmızıdır' çünkü yaralanma bağ dokusu ile sınırlıdır. Bu durumda lezyon geri dönüşümlüdür; diş ipi kullanma prosedürleri en az 2 hafta durdurulmalı ve yalnızca kimyasal plak kontrolü yapılmalıdır. Yarık 'beyaz' görünüyorsa, tüm bağ dokusu kalınlığı etkilenir ve radiküler yüzey belirgin hale gelir; bu durumda diş eti lezyonu geri döndürülemez[44].

d. Diğer kendi kendine olan yaralanmalar

Oral piercing

Dil ve perioral bölgelerin delinmesi, vücut sanatı isimli konseptin giderek daha popüler bir ifadesi haline gelmektedir[45, 46]. Dil piercingi, ön alt dişlerin lingual tarafında diş ve diş eti yaralanmaları ile doğrudan ilişkilidir[47, 48] ve dudak piercinginin diş etini travmatize edecek şekilde yerleştirildiği kişilerde bukkal diş eti çekilmesi meydana gelebilir [48]. Sıklıkla lingual diş eti lezyonu dar ve incedir ve plak kontrolü yapmak zordur; lingual çekilme periapikal bölgeye kadar ulaşabilen cep oluşumuna sebep olabilir. Etiyolojik faktörü ortadan kaldırmak için piercingin çıkarılması şarttır[49]. Keratinize doku kaybolduğunda ve periodontal ataçman tehlikeye girdiğinde ileri tedavi (mukogingival cerrahi gibi) gerekli olabilir[50].

e. Malokluzyon ile ilişkili direkt travma

Sınıf II bölüm iki maloklüzyonda derin bir aşırı kapanış ve genellikle üst ön dişlerin retroklinasyonu ile azalmış bir overjet vardır. Bazı ciddi vakalarda bu durum, alt ön dişlerin labial diş etlerinde veya üst ön dişlerin palatal marjinal diş etlerinde doğrudan travmaya ve takiben bu bölgelerde diş eti sıyrılmasına ve çekilmesine neden olabilir[51].

f. Herpes simplex virüs

Diş eti çekilmesi, herpes simpleks virüsü tip 1 ile ilişkili olabilir. Lezyonlar, hızla ülserlere yol açan çok sayıda vezikülden oluşur[52, 53]. Sıklıkla ağrı ve bazen ateş ve bölgesel lenfadenopati ile birlikte görülür. Enfeksiyonun diş fırçalama ile difüzyonu nedeniyle lezyon ağızın her yerinde görülebilir; sıklıkla ilişkili mukokutanöz lezyonlar bulunabilir. Erken dönemde ülserler, diş eti sınırını tutmazlar ve gelişimlerinden diş fırçalamanın sorumlu olduğu ileri sürülmektedir[54]. Virüs kaynaklı diş eti lezyonlarının varlığında diş fırçalama ve diş ipi kullanımı durdurulmalı ve kimyasal plak kontrolü (kloreksidin durulama ile) yapılmalıdır. Cerrahi prosedürler sadece diş eti çekilmesi geri döndürülemez hale geldiğinde endikedir[1].

g. Mikrobiyal dental plak ve diş taşı

Diş eti çekilmesi bakteriyel plağın dişin bukkal yüzeyinde lokalize birikimi sonucunda olabilmektedir[19, 24]. Bakteriyel plak periodontal ataçman kaybına neden olmakta ve bu da klinik olarak sadece bukkal diş eti yüzeyi değil interproximal bölgeyi de etkileyen diş eti çekilmesi olarak gözlenebilir. Bakteriyel plak etkili diş eti çekilmesi plak akümüasyonu dişin bukkal yüzeyinde ciddi bir ataçman kaybı oluşturmada lokalize bir şekilde oluştuğunda, kök kapama prosedürleri ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Plağa bağlı diş eti çekilmesi olan hastalar oral hijyen konusunda motive edilmeli ve mukogingival cerrahi işlemler iyi plak kontrolü sağlanana kadar yapılmamalıdır. Açık kök yüzeyi üzerinde plak olması veya onun işareti olan dişi çevreleyen dokularda inflamasyon olması doğru teşhise ulaşmak için kullanılabilir[1].

2.3.4. Diş eti çekilmesinin sınıflandırılması

Diş eti çekilmeleri ilgili ilk sınıflama, 1960 yılında Sullivan ve Atkins tarafından yapılmıştır. Bu sınıflandırma, çekilme defektlerinin derinliği ve genişliğini temel alınarak yapılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre diş eti çekilmeleri: sığ-dar, sığ-geniş, derin-dar, derin-geniş olmak üzere 4 kategoride incelenmiştir.

Miller tarafından 1985 yılında, hala yaygın bir şekilde kullanılan diş eti sınıflandırması yapılmıştır[55]. Miller, diş eti çekilme defektleri sınıflandırmasını öncelikle iki yönden temel almıştır:

- a) Diş eti çekilmesi defektlerinin boyutu.
- b) Diş eti çekilme defektlerini çevreleyen interdental bölgelerdeki sert ve yumuşak doku kaybının derecesi.

Miller, yukarıdaki kriterlere dayanarak, diş eti çekilmesi defektlerini dört sınıfa ayırmış ve bu kriterlere göre prognozu da incelemiştir. Bunlar;

Sınıf I: Diş eti çekilmesi mukogingival hatta kadar ulaşmaz ve interdental alanda kemik ve/veya yumuşak doku kaybı yoktur. Bu tip çekilme defektleri yapılan cerrahi işlem ile tamamen kapanabilir.

Sınıf II: Diş eti çekilmesi, mukogingival birleşime kadar ulaşmakta veya birleşimi aşabilmektedir; interdental alanda kemik ve yumuşak doku kaybı yoktur. Bu tip çekilme defektleri yapılan cerrahi işlem ile tamamen kapanabilir.

Sınıf III: Diş eti çekilmesi, mukogingival birleşime kadar ulaşmakta veya birleşimi aşabilmektedir bu duruma interdental alanda kemik ve yumuşak doku veya diş malpozisyonu da eşlik etmektedir. Bu tip çekilme defektleri, çekilmenin interproximal doku konturu seviyesine kadar parsiyel olarak kapanabilir.

Sınıf IV: Diş eti çekilmesi mukogingival birleşime kadar ulaşmakta ve birleşimi aşabilmektedir bu duruma interdental alanda şiddetli kemik ve yumuşak doku veya şiddetli diş malpozisyonu eşlik etmektedir. Bu tip defektlerin tedavisinde kök kapanma oranı çok düşük ve öngörülemezken; yardımcı tedaviler daha uygundur[56].

Nordland ve Tarnow 1998 yılında diş eti çekilmelerini papil kaybının yüksekliğine göre sınıflandırmıştır. Sınıflandırma, tanımlanabilir 3 anatomik işaret kullanır: in-

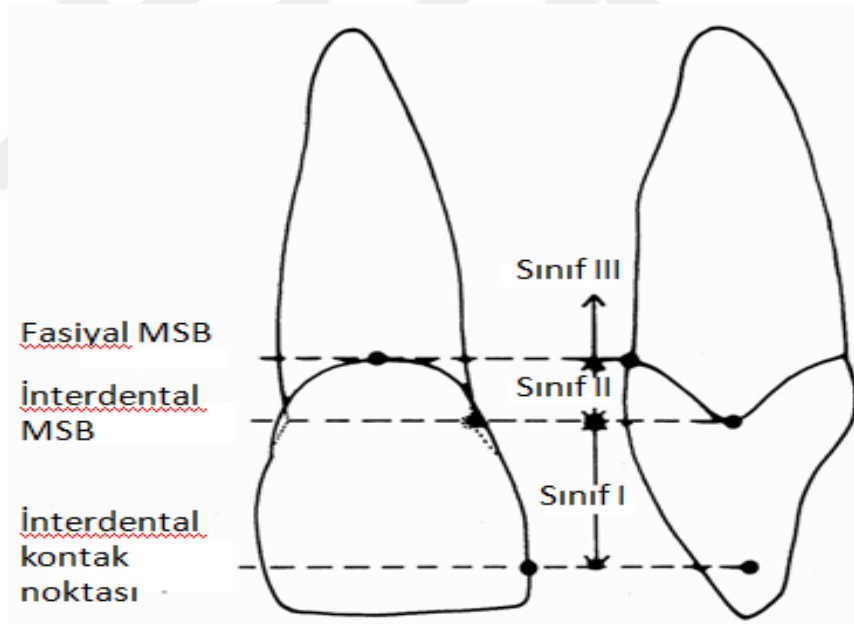
terdental temas noktası, mine-sement birleşiminin(MSB) fasiyal-apikal uzantısı ve MSB'nin interproksimal koronal uzantısı (Şekil 1).

Normal: Interdental papilla, interdental temas noktası alanının apikal kısmına kadar tüm alanı doldurur.

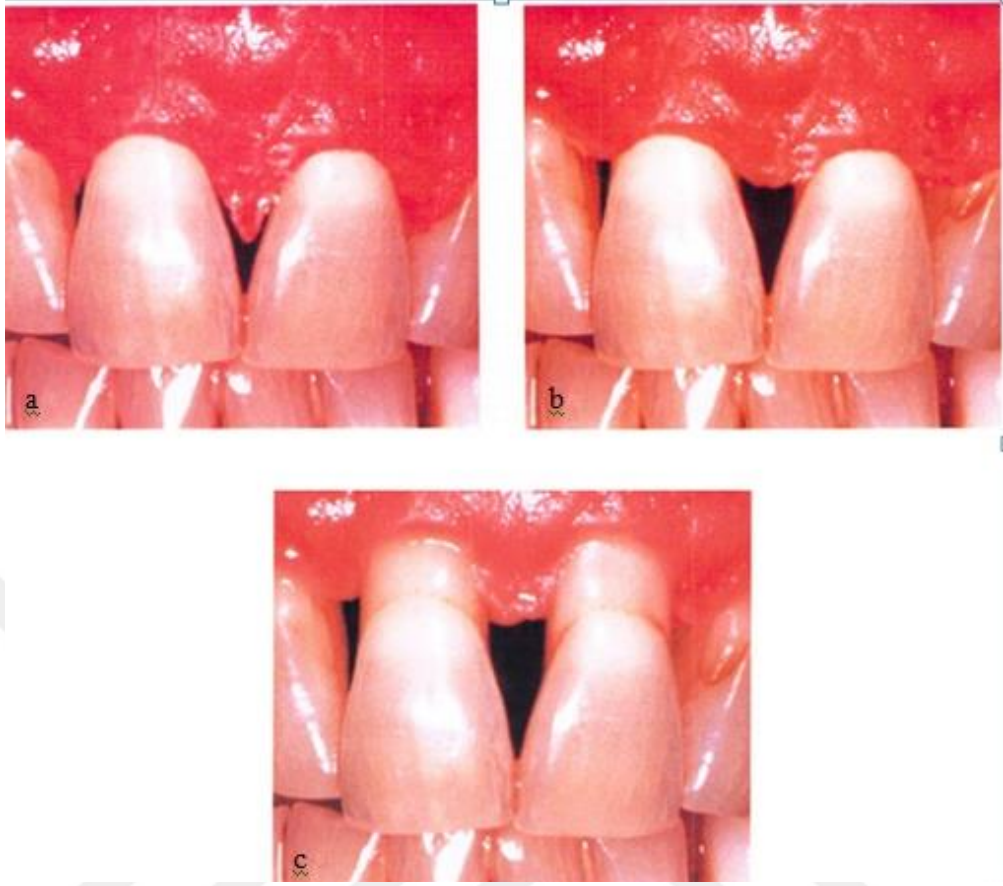
Sınıf I: İnterdental papillanın ucu, interdental temas noktası ile interproksimal MSB' nin en koronal uzantısı arasında yer alır (boşluk mevcuttur, ancak interproksimal MSB görünmez).

Sınıf II: İnterdental papillanın ucu interproksimal MSB' de veya apikalinde bulunur, ancak fasiyal MSB'nin apikal uzantısından daha koronaldedir (interproksimal MSB görünür).

Sınıf III: İnterdental papillanın ucu fasiyal MSB ile aynı seviyede veya bunun apikalindedir [57].



Şekil 2. Norland ve Tarnow diş eti çekilmesi sınıflandırması[57].



Şekil 3. Nordland ve Tarnow sınıflandırmasına ait klinik görseller: a) Sınıf 1. b) Sınıf 2. c) Sınıf 3[57].

Mahajan (2010) Miller'in sınıflandırmasını daha kapsamlı ve son kavramlara göre daha güncel hale getirmek için yeni bir sınıflandırma sistemi oluşturmuştur[56]:

Sınıf I: Mukogingival birleşime kadar uzanmayan çekilme defekti.

Sınıf II: Mukogingival birleşimin ilerisine uzanan çekilme defekti.

Sınıf III: İnterdental alanda kök yüzeyinin servikal 1/3' üne kadar kemik veya yumuşak doku kaybı ve/veya dişlerin malpozisyonu sebebi çekilme defekti.

Sınıf IV: İnterdental alanda kök yüzeyinin servikal 1/3' ünden daha fazla şiddetli kemik veya yumuşak doku kaybı ve/veya dişlerin şiddetli malpozisyonu sebebi çekilme defekti.

Sınıf I ve II' de kalın diş eti profili olması durumunda prognozu en iyi, ince diş eti biyotipine sahip olduğunda prognozu iyi, sınıf III kalın diş eti biyotipinin prognozu orta, sınıf III ve sınıf IV ince diş eti biyotipinin prognozu kötü olarak sınıflandırılmıştır.



Şekil 4. Miller'in diş eti çekilme sınıflandırması[3].

Pini Prato ve arkadaşları (2010) Miller'in sınıflandırmasına göre yalnızca periodontal dokuların değerlendirilmesini değil, aynı zamanda sert diş dokusu koşullarının da değerlendirilmesini gerektiğini savunmuşlardır ve diş eti çekilmesinin ardından sert diş dokularında gözlemlenebilecek iki klinik faktörün değerlendirilmesine dayanan bir sınıflandırma geliştirmişlerdir. Bu sınıflandırmaya göre tanımlanabilir MSB' nin varlığı Sınıf "A" veya yokluğu Sınıf "B" ve diş yüzeyindeki aşınmaların oluşturduğu basamak varlığı Sınıf "+" veya yokluğu Sınıf "-" olarak ifade edilmektedir[58].

Açığa çıkan kök yüzeyi, travmatik diş fırçalama veya orijinal MSB' n kaybolmasıyla birlikte yüzey düzensizliklerinin oluşumuna neden olabilen kök çürükleri ile daha da zarar görebilir. Günlük uygulama rutini sırasında, tanımlanabilir bir MSB' nin veya bir diş yüzeyi düzensizliğinin kaydedilmesi, çekilme derinliğinin ölçülmesi ve tedaviden sonraki sonucun değerlendirilmesi (yani, kısmen veya tamamen kök kapanması) için çok önemlidir[59]. Açığa çıkan kök yüzeyinin durumu, mukogingival cerrahinin prognostik değerlendirmesi için de önemli olabilir. Bu çalışmada yüzey düzensizliği (basamak) aşınmanın en derin noktasında dişin uzun eksenine dik bir periodontal prob ile ölçülür. Kök yüzeyinde 0,5 Mm'den daha büyük bir basamak adımının bulunması durumunda tam kök kapama sağlanabilmesi için flep kalınlığının 0,8 mm'den büyük olması gerektiği savunulmaktadır[58].

Özçelik ve ark.(2015) diş eti çekilmelerinde avasküler açık kök yüzey alanı (AERSA) temel alarak bir sınıflandırma sistemi geliştirmişlerdir. Avasküler açık kök yüzey alanının hesaplanması diş eti çekilme genişliği ve derinliğinin çarpımına göre belir-

lenmiştir. Avasküler açığa çıkmış kök yüzey alanı için 15 mm değerinde bir sınır belirlenmiş (AERSA<15 mm için AERSA I; AERSA>15 mm için AERSA II adlandırılması yapılmış) ve bu değerin üzerinde olan defektler için tam kök kapanma olasılığının düşük olduğu ileri sürülmüştür[60].

2.4. Diş Eti Çekilmesinin Cerrahi Tedavisi

Diş eti dokusunu korumak, anormal kas ve frenilum ataçmanlarının eliminasyonu ve vestibül derinliği artırmak için mukogingival cerrahi terimi ilk kez 1957' de Friedman tarafından tanımlanmıştır[61]. Geleneksel mukogingival cerrahi daha çok yapışık diş etinin korunması ve rekonstrüksiyonuna odaklanmıştır. Gerekçe, periodontal sağlığı korumak, sürekli ataçman kaybını önlemek için “yeterli” miktarda keratinize doku gerekli olduğu sonucuna varan klinik çalışmalara dayanıyordu. Başlangıçta, sık bir vestibül ile birlikte "yetersiz" veya ince diş etinin, subgingival plak birikimini ve gıda parçacığı sıkışmasını destekleyebileceğine ve dolayısıyla ağız hijyeni prosedürlerini engelleyebileceğine inanılıyordu. Goldman ve Ruben, kalın bir marjinal bağ dokusunun plakla ilişkili periodontal lezyonların apikale ilerlemesini önleyebileceğini öne sürmüşlerdir[62].

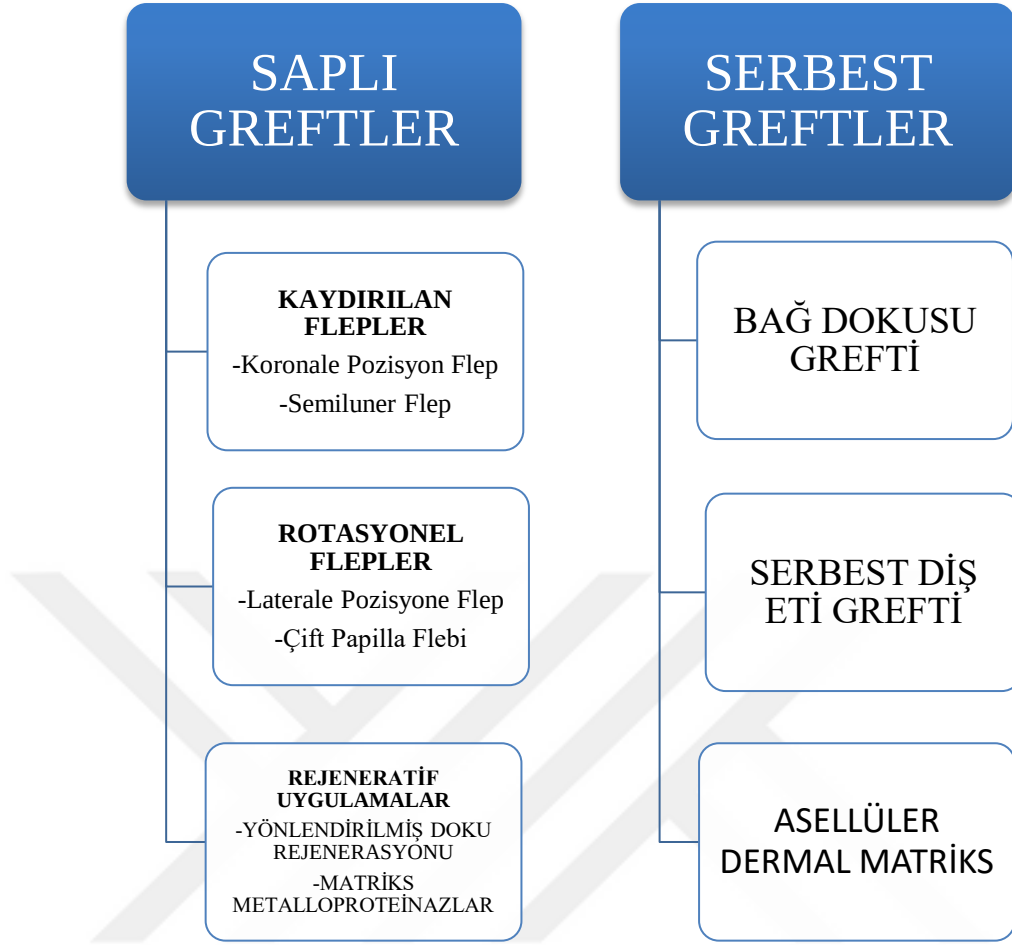
1993 yılında Miller, uluslararası bilim camiası tarafından kabul edilen ve 'anatomik, gelişimsel, travmatik veya hastalığa bağlı diş eti, alveolar mukoza veya kemik kusurlarını önlemek veya düzeltmek için gerçekleştirilen cerrahi prosedürler' olarak tanımlanan 'periodontal plastik cerrahi' terimini tanıttı. Bu tanım: diş eti augmentasyonu, kök kaplaması, implantlarda mukozal kusurların düzeltilmesi, kron uzatma, ektopik diş sürmesinde diş eti koruması, anormal frenilumun giderilmesi, diş çekimi sonrası kret kollapsının önlenmesi ve dişsiz kret augmentasyonu içermektedir[1].

2.4.1. Periodontal plastik cerrahi teknikler

Diş eti çekilmesi, kullanılan tekniğe bakılmaksızın, interdental yumuşak ve sert doku yüksekliğinde kayıp olmaması durumunda; kök yüzey örtünmesinin sağlanması için biyolojik koşulların sağlanması koşuluyla, çeşitli cerrahi yaklaşımlarla başarılı bir şekilde tedavi edilebilir[63]. Bir cerrahi tekniğin diğerine göre seçimi, tedavi edilecek bölgenin lokal anatomik koşullarına, kök kapama dışındaki diğer cerrahi hedeflere ve hastanın taleplerine bağlıdır[64].

Lokal anatomik koşullar hem diş hem de komşu yumuşak dokuları içermektedir. Diş ile ilgili olarak, kök yüzey çekilmesinin boyutu (genişlik ve derinlik), kök yüzey çekilmesi ve onunla ilişkili servikal sert doku kaybının varlığı dikkate alınmalıdır. Kök yüzey çekilmesine komşu yumuşak dokulardan, keratinize dokunun kalitesini (renk, kalınlık ve sondalama derinliği) ve miktarını (Apikal-koronal ve mezial-distal) apikal ve lateral olarak analiz etmek önemlidir. Cerrahi yaklaşımın seçiminde dikkat edilmesi gereken diğer yumuşak doku özellikleri: vestibül derinliği, frenilum ve yumuşak doku sınırına yakın kas bağlantısıdır.

Cerrahi prosedürün seçimi, aynı zamanda, kök yüzey örtünmesi ile birlikte diş eti kalınlığında ve / veya vestibulum derinliğinde bir artış, bukkal keratinize dokunun kalite ve miktarının artışı gibi cerrahi ile elde edilecek diğer hedeflere de bağlıdır. Hastanın estetik talebini karşılama ve hasta morbiditesini azaltma ihtiyacı esas olarak cerrahi tekniğin seçimini etkiler. Çekilme defektine yakın yeterli keratinize doku olduğunda pediküllü(saplı) flep cerrahisi teknikleri (koronal olarak ilerlemiş veya rotasyonel flepler) önerilir[65, 66]. Kök yüzey çekilmesinin apikal veya lateralinde kalan keratinize doku kök kapaması için yeterli olmadığında, serbest diş eti greft prosedürlerinin uygulanması gerekir. Bunlardan Sub-epitelyal bağ dokusu grefti (SCTG) en öngörülebilir kök kapatıcı cerrahi teknik olduğu için tercih edilmelidir[67]. Çekilme defektine eşlik eden elverişsiz koşullar, koronal olarak ilerletilen ve rotasyonel fleplerin hem kök kapama teknikleri olarak hem de bağ dokusu greftinin üzerine örtücü flep olarak kullanılmasını engelleyebilir. Bu, keratinize doku miktar ve kalitesinin yetersiz olması, vestibüler fornikse ulaşan ve / veya derin bukkal sondalama derinliği, yumuşak doku sınırına yakın kas çekmesi veya frenilum bağlantısı ile ilişkili derin diş eti çekilmesi durumudur. Bu şartlar altında, serbest diş eti grefti (epitelize greft) prosedürleri uygulanmalıdır[68].



Şekil 5. Kök kapanma yöntemlerinin şematik gösterimi[69].

2.4.1.1. Serbest diş eti grefti (SDG)

Uzun yıllar boyunca, " yeterli " miktarda keratinize diş eti varlığı periodontal sağlığın sürdürülmesi için bir kilit taşı olarak kabul edildi. Keratinize diş eti hem periodontal hem de peri-implant doku sağlığının korunmasında önemli rol oynayan anahtar faktörlerden biridir[153]. Keratinize diş eti eksikliği periodontal hastalık şiddetinde artışa ve diş eti çekilmesinin ilerlemesine neden olabilir. Yapılan çalışmalarda, iyi koşullar (optimal plak kontrolü) varlığında daha fazla ataçman kaybını önlemek için minimum miktarda keratinize diş etinin gerekli olmadığı ileri sürülmüştür. Ancak ağız hijyeni uygulaması yetersiz olan hastalarda diş eti sağlığının korunması için zorunludur[154]. SDG, damaktan alınan greftin konulduğu bölgede kendi özelliğini koruduğu bilgisine dayanarak, keratinize diş eti genişliğini arttırmaya yönelik olarak, diş eti augmentasyonu için yaygın olarak kullanılan yaklaşımlardan biridir[4].

Gözlemsel bir çalışmada Lang ve Loe, diş yüzeylerinde plak olmamasına rağmen, `` 2,0 mm'den daha az keratinize diş eti bulunan tüm yüzeylerde klinik inflamasyon ve değişen miktarlarda diş eti eksüdası görüldüğünü " bildirmiştir[70].

Bjorn ve Nabers'ın (1966) ilk çalışmaları, mukozal greftlerin vestibüler uzatma prosedürlerine ek olarak ve ayrıca yapışık diş etinin genişliğini artırmaya ve frenulum problemlerini düzeltmeye yönelik tekniklere yardımcı olduğunu kabul etmiştir[62]. Becker (1967), dar bir dentogingival bileşkeye yeterliliği geri kazandırmak için serbest diş eti grefti kullanmıştır ve klinik olarak greft sıfıra yakın sulkus derinliği ile iyileşerek diş yüzeyine belirgin bir tutunma sağlamıştır. Sullivan ve Atkins (1968), serbest diş eti greftlerinin vakaların dikkatlice seçilmesi ve iyi cerrahi prensiplerin takip edilmesi koşuluyla, diş eti çekilmesinin tedavisinde öngörülebilir şekilde başarılı olduğunu bildirmişlerdir[71]. Araştırmacılar tedavi başarısında en önemli kriterlerin, vasküler ve hareketsiz bir alıcı yatak sağlanması ve iyileşme sırasında greftin yeterli şekilde hareketsizleştirilmesi olduğunu vurgulamışlardır[4].

Amerikan Periodontoloji Akademisi, diş eti augmentasyon prosedürleri için endikasyonları; doğal veya ortodontik diş sürmesi sırasında alveolar kemikte dehisens olması durumunda yumuşak doku hasarını önlemek; progresif marjinal diş eti çekilmesini durdurmak; diş ve implant çevresinde plak kontrolünü ve hasta konforunu iyileştirmek; sabit veya hareketli protezle bağlantılı yapışık diş etinin yetersiz boyutunu arttırmak olarak sıralamıştır[70].

Yapışık diş eti yapısal olarak çiğneme fonksiyonu için özelleşmişken, alveolar mukoza ince, hassas ve kemiğe gevşek bir şekilde tutunan bir dokudur. Diş eti grefti, bölgenin çiğnemenin fizyolojik kuvvetlerine dayanmasını sağlayan ek bir yapışık diş eti bölgesi elde etmek için kullanılabilir. Marjinal diş etine uzanan labial veya bukkal frenulum varlığında, SDG prosedürü avantajlı olarak kullanılabilir. Böylelikle, yapışık diş eti bölgesini artırmaya hizmet eder ve aynı anda frenulumu daha apikal bir konuma yerleştirir. Otojen diş eti grefti kullanılarak sıkı bir vestibüler forniks uzatılabilir ve sonuç olarak diş eti marjinine sürekli gıda sıkışması önlenir veya protez uzantısı için alveolar kretin hazırlığı yapılabilir[72].

Epitelize greft işleminde alıcı bölgenin hazırlığı, mukogingival çizgi boyunca bir bisturi ile yapılan yatay bir kesi ile başlatılır. Kesi, istenen yapışık diş etinin uzunluğuna yaklaşan bir mesafeye yanal olarak uzanır. Bir periostal elavatorü ve künt diseksiyon

kullanılarak, alveolar mukoza periosteumu açıkta bırakacak şekilde diseke edilir. Bu diseksiyon, istenilen derinliğe ulaşılan kadar devam eder. Alıcı bölgesinde açığa çıkan periost, daha sonra kanama kontrol edilene kadar salin emdirilmiş gazlı bezle kapatılır. Hemostazın sağlanması, greft başarısızlığının en önemli nedeni olan greftin altındaki kalın hematoma önlenmesi için gereklidir[72].

Sert damak mukozası, dişsiz bölgeler ve başka bir bölgedeki yapışık diş eti donor bölge olarak görev yapabilir. Sert damak mukozası iyi kanlanma ve ulaşım kolaylığı nedeniyle en çok tercih edilen bölgedir. İstenilen doku; sert damağın 1.premolar ve 1. molar arasına denk gelen bölgeden, diş eti marjinin yaklaşık 2-3 mm apikalinden ve çekilmenin mine-sement bölgesindeki genişliğinden 6 mm daha fazla olacak şekilde ve 4 mm uzunluğunda boyutlarındadır[63]. Donör dokunun kalınlığı 1- 1.5 mm olacak şekilde alınmaktadır. Donör doku daha sonra doku pensi ile alıcı bölgeye taşınır ve salin emdirilmiş gazlı bez çıkarıldıktan sonra istenen konuma yerleştirilir. Greftin stabilizasyonu yanlardan basit sütür ve periosttan destek alınarak greftin üzerine denk gelecek şekilde çapraz sütür ile sağlanır.

2.5. Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi; kanama, pıhtılaşma, ilk yaralanmaya akut inflamatuvar yanıtın başlaması, bağ dokusu ve parankima hücrelerinin rejenerasyonu, göçü ve çoğalması ve hücre dışı matris proteinlerinin sentezi dahil olmak üzere, yeni parankima ve bağ dokusunun remodelasyonu ve kolajen birikimi gibi bir dizi karmaşık süreçlerden oluşmaktadır[73].

2.5.1. Palatal bölgenin greft alımı sonrası yara iyileşmesi safhaları

Palatal bölgedeki iyileşme süreci sekonder iyileşme veya granülasyon dokusu oluşumu ile ilerler ve çıkarılan dokunun genişliğine ve kalınlığına bağlı olarak yaklaşık 2 ila 4 hafta sürer[6].

1. İnflamatuvar fazı:

Palatal bölgeden greft alımından sonra doku hasarı kan damarlarının bozulmasına ve kanamaya neden olur. Birkaç saniye içinde pıhtılaşma dizisi başlar ve çok sayıda trombosit içeren fibrinden zengin bir kan pıhtısının oluşmasına yol açar. Bu trombosit-

ler, özellikle nötrofiller ve makrofajlar olmak üzere inflamatuvar hücrelerde çekim yapan dönüştürücü büyüme faktörleri (TGF'ler) ve trombositlerden türetilmiş büyüme faktörü (PDGF) gibi büyüme faktörlerinin salınımından sorumludur. Kan pıhtısı, bu hücrelerin göçü için geçici bir matris oluşturur. Fibronektin, fibrinojen ve vitronektin gibi proteinler, transmembran hücre yüzey reseptörleri olan integrinlerle etkileşimleri sayesinde hücre bağlanmasına ve göçüne izin verir[74]. Nötrofiller ve makrofajlar daha sonra debris ve bakterileri yara yatağından temizler. Ek olarak, yaralanma yerindeki bağıl kan hacmi, çevreleyen dokudaki kılcal damarların genişlemesi ve ayrıca geçirgenliklerinin artmasıyla kızarıklık ve şişmeye neden olarak artar. Bu aşamaya iltihaplanma aşaması denir ve genellikle yaralanmadan birkaç gün sonra azalır[75].

2. Doku formasyon fazı:

Yara kenarındaki doku oluşum aşaması keratinositler, fibroblastlar ve endotelial hücrelerin çoğalmasıyla başlar. Yara yatağına göç ederler ve yeni epiteli ve altta yatan granülasyon dokusunu oluşturmaya başlarlar[76]. Bu aşama, yaralanmadan birkaç gün sonra, inflamasyon aşaması sona ermeden önce başlar. Keratinositler, yara kenarında hücre-hücre temaslarının kısmi kaybı ve epidermal büyüme faktörleri (EGF'ler) ve fibroblast büyüme faktörleri (FGF'ler) gibi yerel olarak üretilen büyüme faktörleri tarafından aktive edilir. Fibroblastlar, endotelial hücreler ve daha fazla makrofaj yara yatağına göç eder. Göçleri ve diğer aktiviteleri, büyüme faktörleri ile karmaşık etkileşimle ve hücre dışı matriks bileşenleri tarafından düzenlenir[74]. Yine integrinler, hücreler ve hücre dışı matriks arasındaki etkileşimde önemli bir rol oynar. İntegrinlerin matriks proteinlerinin bağlanmasının ataçman ve migrasyon için gereklidir ve bu da hücrelere ilave düzenleme sinyallerinin iletilmesine neden olmaktadır[77].

Yaraya göç sırasında, fibroblastlar kademeli olarak daha sentetik bir fenotipe geçer, bu TGF B' nin etkisini içeren bir anahtardır. Fibroblastlar, ana tür olarak kolajen tip III olmak üzere büyük miktarlarda kolajen üretmeye başlar, ancak yarada elastin sentezlenmez. Bu matriks içinde, endotel hücreleri yeni oluşan dokuyu beslemek için çok sayıda kılcal damar oluşturur. Bu sürece neo-anjiyogenez adı verilir ve regülasyonunda FGF'ler, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve diğer birçok büyüme faktörü yer alır[76]. Yara granülasyon dokusu ile doldurulduğunda ve neo-epidermis oluştu-

ğunda, kolajen üretimi azalır. Bu olay, üçüncü ve son aşama olan yeniden şekillenme aşamasının başlangıcını işaret ediyor.

3. Remodalasyon fazı:

Yeniden şekillenme aşaması, yaralanmadan sonraki 1 hafta içinde başlar ve nihayetinde skar dokusu oluşumuna yol açar. Hücre dışı matriks yeniden şekillenmesi esas olarak fibroblastlar tarafından gerçekleştirilir. Matriks metaloproteinazlar tarafından tip III kolajen bozunmasını ve fibroblastlar tarafından tip I kolajenin eşzamanlı birikimini içerir. Yaralanmadan sonraki ikinci haftada, fibroblastlar da proteoglikanlar üretmeye başlar[78]. Yeniden şekillenme aşamasının başlangıcında, granülasyon dokusu içindeki fibroblastların bir kısmı, kasılma özelliklerine sahip olan miyofibroblastlara farklılaşır. Yara büzülmesi, yaranın yüzey alanında hızlı bir azalmaya ve buna eşlik eden kolajen liflerinin yeniden düzenlenmesine neden olur. Bu arada, neo-epidermis tamamen farklılaşmış tabakalı bir epitele dönüşüyor[79]. 1-2 hafta sonra, miyofibroblastları muhtemelen apoptoz nedeniyle kaybolduğu için başka bir büzülme gerçekleşmez. Takip eden birkaç ay içinde, birçok fibroblast, aynı zamanda endotel hücreleri, dokuyu kademeli olarak daha az vaskülarize ve hücreden daha az zengin hale getiren apoptoz ile kaybolur. Skar dokusuna geçişin bir parçası olan kollajen liflerinin kalan fibroblastlar tarafından yavaşça yeniden şekillenmesi uzun süre devam edebilir[75].

2.5.2. Palatal bölgeden greft alınması sonrası yara iyileşmesi komplikasyonları

Palatal bölgeden greft alımından sonra epitelden yoksun bağ dokusu hatta kemiğe kadar uzanabilen bir açık yara yüzeyi yaratılmaktadır. Bu yara dokusu sekonder iyileşme ile birlikte ciddi miktarda yeni doku formasyonuna ihtiyaç duymaktadır. Cerrahi sonrası süreçte mekanik plak kontrolü zorlaşmakta ve bu durum da iyileşme sürecini sekteye uğratmaktadır.

Palatal keratinize diş eti gingival augmentasyon prosedürlerinde greft alımı için yaygın bir şekilde kullanılmaktayken; açık yara yüzeyine bağlı olarak sıklıkla post-operatif morbidite oluşmaktadır. Cerrahi sonrası açık yara yüzeyinde en sık görülen komplikasyonlar, donör bölgede ağrı ve rahatsızlık, işlem sırası veya sonrasında kanama, palatal bölgede kalan dokunun nekroza olması, yanma hissi ve gecikmiş yara iyi-

leşmesidir[80]. Bu sebeplerden dolayı palatal bölgede iyileşme sürecinin hızlandırılması ve hasta konforunun sağlanması amacıyla birçok çalışma gerçekleştirilmiştir.

2.6. Yara İyileşmesinin Hızlandırılması İçin Kullanılan Ajanlar

Genel tıp ve diş hekimliği alanında yara iyileşmesinin hızlandırılması amacıyla günümüze kadar düşük doz lazer terapisi, Hyalüronik asit, trombositten zengin fibrin, hemostatik ajanlar, anti-mikrobiyal ajanlar ve probiyotikler ile çeşitli araştırmalar yapılmıştır.

2.6.1. Düşük doz lazer terapisi

Kapsamlı çalışmalar, düşük seviyeli lazer tedavisinin (DDL T) hücresel düzeyde biyostimülasyon etkilerini göstermiştir[81]. Hücresel düzeyde DDL T 'nin ana etki mekanizması, fotonların belirli ışık dalga boylarında uyarıldığında mitokondriyal solunum zinciri üzerinde etkili olan kromoforlar gibi spesifik moleküler tarafından emilmesine dayanmaktadır. Bu eylem daha sonra hücresel metabolizmada ve proliferasyonda bir artışı teşvik eder[82]. İn vitro ve in vivo çalışmalar, bu tür lazer tedavisinin fibroblast ve keratinosit hareketliliğini uyardığını ve kollajen sentezini, anjiyogenezi ve büyüme faktörlerinin salınımını artırdığını ve böylece iyileşme sürecini kolaylaştırdığını ileri sürmüştür[83].

Ustaoglu ve ark.(2017) SDG sonrası, damaktaki yara yüzeyine DDL T uygulamasının kanama zamanı, yara epitelizasyonu ve post-operatif morbidite üzerine etkisini incelemişlerdir. Kontrol grubundaki hastalara SDG sonrası steril gazlı bezle yara yüzeyine 5 dk baskı uygulanmıştır. Her iki hasta grubunda, yara yüzeyine işlem sonrası akrilik stent yerleştirilmiştir. Kontrol grubundaki tüm hastalarda, DDL T grubundaki hastaların % 52. 9' unda ilk gün damakta kanama bildirilmiştir. İkinci gün kanama prevelansı kontrol grubu için % 66,7 ve DDL T grubu için % 5,9 olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı ve DDL T grubu, 3, 7 ve 14. günlerde kontrol grubuna kıyasla VAS(Visual Analog Scala) ölçek puanlarıyla değerlendirildiğinde daha iyi renk uyumu göstermiştir. Hidrojen Peroksit(H_2O_2) ile yapılan kabarcıklanma testi sonuçlarına göre 14. günde, DDL T grubunda kontrol grubuna göre yara yüzeyinin epitelizasyonu anlamlı derecede daha hızlı gerçekleşmiştir. Yapılan bu çalışmada DDL T

uygulamasıyla yara epitelizasyonunun tamamlanma sürecinin kısaldığı bildirilmiştir[84].

2.6.2. Hyalüronik asit uygulaması

Hyalüronik asit (HA), sinoviyal sıvı, serum, tükürük ve diş eti oluğu sıvısı gibi çeşitli vücut sıvılarında bulunan glikozaminoglikan ailesinin yüksek moleküler ağırlıklı, sülfatlanmamış bir polisakkarit bileşenidir[85]. HA'nın en önemli özelliklerinden biri, biçimsel sertliği korumasına ve suyu tutmasına izin veren higroskopiklikidir. Diğer önemli özellik, dokulara stabilite ve elastikiyet sağlayan, virüs ve bakterilerin penetrasyonunu geciktiren viskoelastisitedir. HA'nın biyouyumlu ve immünojenik olmayan yapısı bakteriyostatik, fungistatik, anti inflamatuvar, anti-ödematöz, osteoindüktif ve proanjyogenetik özelliklere sahiptir ve bu da çeşitli dokularda yara iyileşmesini teşvik eder. Diş hekimliğinde HA, çekim soketlerinde iyileşme sürecinin hızlandırılması, temporomandibular eklem osteoartritinin tedavisi, tekrarlayan aftöz ülserasyon ağrılarının tedavisi için kullanılmaktadır. HA, iltihabı azaltmak ve yara iyileşmesini desteklemek için monoterapi, cerrahi ve / veya cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak savunulmuştur.

Yıldırım ve ark.(2018) tarafından yapılan bir çalışmada, palatal donör yara bölgelerine HA uygulanmasının postoperatif rahatsızlığı azaltma ve epitelizasyonu hızlandırmada, HA uygulaması yararlı ve destekleyici bir yöntem olarak değerlendirilmiştir[86].

2.6.3. Trombositten zengin fibrin uygulaması

Trombosit açısından zengin fibrin (TZF) yüksek yoğunluklu bir fibrin ağında lökositler ve trombositler içeren bir yapıya sahiptir[87]. TZF, kullanımdan sonra hızlı bir şekilde çözünmez, bu da sitokinlerin ömrünün uzamasına ve trombositlerin büyüme faktörlerinin önemli ölçüde gömülmesine yol açar[87, 88]. TZF'nin hızlandırılmış yara iyileşmesi ve hemostaz özellikleri fibrin iskelesi, trombosit, lökosit ve büyüme faktörleri içeriği ile ilgilidir.

Ozcan ve ark. (2017) tarafından yapılan bir çalışmada, epitelize greft alımından sonra palatal donör sahada TZF kullanımının, yara iyileşme parametreleri ve hastaların postoperatif seyri açısından önemli faydalar sağlayabildiği gözlemlenmiştir. Yine bu

çalışmada yalnızca TZF uygulanan hastalarda hemostatik ajanlara ve bütül siyanoakrila-ta kıyasla önemli ölçüde daha iyi kanama zamanı skorlarına, yara iyileşme parametrele-rine ve hasta ağrı algılamalarında daha başarılı sonuçlara ulaşılmıştır[89].

2.6.4. Hemostatik ajanlar

Ferrik sülfat solüsyonu, emilebilir sentetik kollajen, emilebilir jelâtin sünger (Spongostan) veya oksitlenmiş rejenere selüloz (Surgicel) gibi çeşitli hemostatik ajan-lar postoperatif komplikasyonları en aza indirmek için kullanılmaktadır. Tüm bu ajanla-rın etkili olduğu kanıtlanmıştır; ancak her birinin yabancı cisim reaksiyonu veya yaranın gecikmiş iyileşmesi gibi istenmeyen yan etkileri vardır[90]. Bu ürünlerden özellikle Surgicel' in daha önce bakteriyostatik özelliklere sahip olduğu kanıtlanmışken; perio-dontal yara iyileşmesinde de yardımcı tedavi olarak kullanımı üzerine çalışılmıştır. Sur-gicel hemostatik ajanının antibakteriyel aktivitesinin spesifik olmadığı ve çeşitli perio-dontal patojenlere karşı etkili olduğu görülmüştür.

Rossmann ve ark. (1999) tarafından yapılan hemostatik ajanların karşılaştırıldığı bir çalışmada, epitelize greft donör bölgelerine hemostatik ajanların uygulanmasının, sadece gazlı bezle yapılan basınç uygulamasıyla karşılaştırıldığında hemostaz sağlama-da önemli fayda sağladığını göstermektedir. Oksidize rejenere selülozun, emilebilir jelâtin süngere göre daha hızlı hemostaza ulaşma eğilimde olduğu görülmüştür. Surgicel uygulanan hastalarda, daha az post-operatif komplikasyonlar ve 21. günde sadece Sur-gicel uygulanan hastalarda, tüm bölgelerde tam iyileşme olduğu görülmüştür[91].

2.6.5. Antimikrobiyal ajanlar

Periodontal cerrahi sonrası ek kemoterapötik ajanların kullanılması, bakteri plağı birikimini, ameliyat sonrası ağrıyı, şişliği ve doku ödemi azaltır, yara iyileşmesini artırır ve klinik sonuçları iyileştirir[92]. Bu nedenle, acil postoperatif plak kontrolünün gerçekleştirilmesinin zor olduğu kavramına dayanan çoğu protokol, yara iyileşmesini desteklemek için antimikrobiyal ajanların cerrahi sonrası kullanımını önermektedir. Plak ve diş eti iltihabını kontrol etmede klinik etkinlikleri hakkında yeterli veri sağlayan ve yara iyileşmesini destekleyen antiseptikler arasında klorheksidin diglukonat, fenolik bileşikler ve kalay florür gibi ağır metal tuzları bulunmaktadır.

Klorheksidin (CHX) ile ilgili yapılan bir çalışmada, mikroskopik inceleme sırasında yaranın yeniden epitelizeasyon oranının CHX uygulamasından sonra önemli ölçüde arttığı görülmüştür. Kimyasal plak kontrolü için antimikrobiyal ajanların cerrahi sonrası uygulanması, baskılanmış tükürük ve mukozal bakteri sayıları nedeniyle ağız boşluğunu dezenfekte edici bir etkiye sahiptir. CHX, mukozal bakteri sayısını ve plak oluşumunu azaltmada etkilidir[93].

Epitelyal iyileşme sürecini geliştirmek için çeşitli antimikrobiyal ajanlar kullanılmıştır, böylece yaranın enfeksiyonu ve kronikleşmesi önlenmiştir. Maalesef mikroorganizmalar, enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ajanlara karşı direnç kazanmak için metabolizmalarını ve genetik yapılarını değiştirmektedirler. Mikrobiyal ilaç direncinin üstesinden gelmek için alternatif ve yeni ilaçlar geliştirmek için birçok çalışma yapılmıştır[5]. Ağız sağlığının iyileştirilmesi amacıyla son zamanlarda probiyotiklerin antimikrobiyal ajanların yerine kullanılması ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.

2.6.6. Probiyotikler

Probiyotikler, belirli sayılarda alındığında, doğal beslenmenin ötesinde, iyi ve sağlıklı bir bağırsak bakteri florasını destekleyen bakteri kültürleri veya canlı mikroorganizmalardır[94]. Mevcut başka bir tanıma göre, "probiyotikler, yeterli miktarda verildiğinde konakçı üzerinde sağlık etkisi sağlayan canlı mikroorganizmalardır." Hem Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) hem de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ile Uluslararası Probiyotikler ve Prebiyotikler Bilimsel Birliği (ISAPP), bu probiyotik tanımını geliştirmiş ve onaylamıştır[95].

1900' lü yılların başında Elie Metchnikoff adlı araştırmacı yaptığı araştırmalarda laktik asit bakterilerini içeren Bulgar yoğurdu tüketiminin sağlık için iyi olduğunu fark etti. Metchnikoff, Avrupa'da ekşi sütlü ürünlerin ticari üretimine kattığı bir tür olan Lactobacillus Bulgaricus'u keşfetti. Böylece probiyotik kavramı doğdu ve yeni bir mikrobiyoloji alanı açıldı[96].

Antimikrobiyal ilaçların yoğun kullanılması sonucu çok dirençli suşların ortaya çıkmasıyla birlikte antibiyotik direnci, giderek daha önemli olan bir küresel sorun haline gelmiştir[97]. Bu durum, sağlığa yararlı bakteri kullanımıyla ilgili unutulmuş bir kavram olan probiyotikler ile ilgili modern çalışma tasarımlarını ve yöntemlerini kullanarak yoğun araştırmaların yapılmasına neden olmuştur.

Probiyotiklerin klinik kullanım amacıyla bir dizi bakteri suşu izole edilmiş ve incelenmiştir. En sık kullanılan ve üzerinde çalışılan probiyotikler: Laktobasiller (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei* ve *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *ulgaricus*) ve Bifidobakterilerdir (*Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* ve *Bifidobacterium longum*)[98, 99]. Bu bakterilerin genel özellikleri insan kökenli olmalarıdır. Bununla birlikte, tüm probiyotikler aynı etkinliğe sahip değildir. Potansiyel probiyotik suşların kullanımdan önce iyi karakterize edilmesi önemlidir. Suşların bir kombinasyonu, sinerjik bir şekilde bağlılığı artırabilir[100].

Bu bakterilerin asit ve safraya direnç gösterebilmeleri, bağırsak geçişi sırasında hayatta kalabilmeleri, bağırsak mukozasına yapışabilmeleri, karakteristik özellikleri olan sağlık üzerine yararlı etkilerini koruyabilmeleri ve antimikrobiyal maddeler üretebilmeleri için doğal flora a ait olmaları gerekir. Probiyotikler ayrıca bağırsak patojenlerini inhibe etme kabiliyetine sahiptirler ve hem canlılığı hem de fonksiyonel özellikleri etkileyebilecek üretim ve depolama sırasında stabilitelerini korumak zorundadırlar[98, 101].

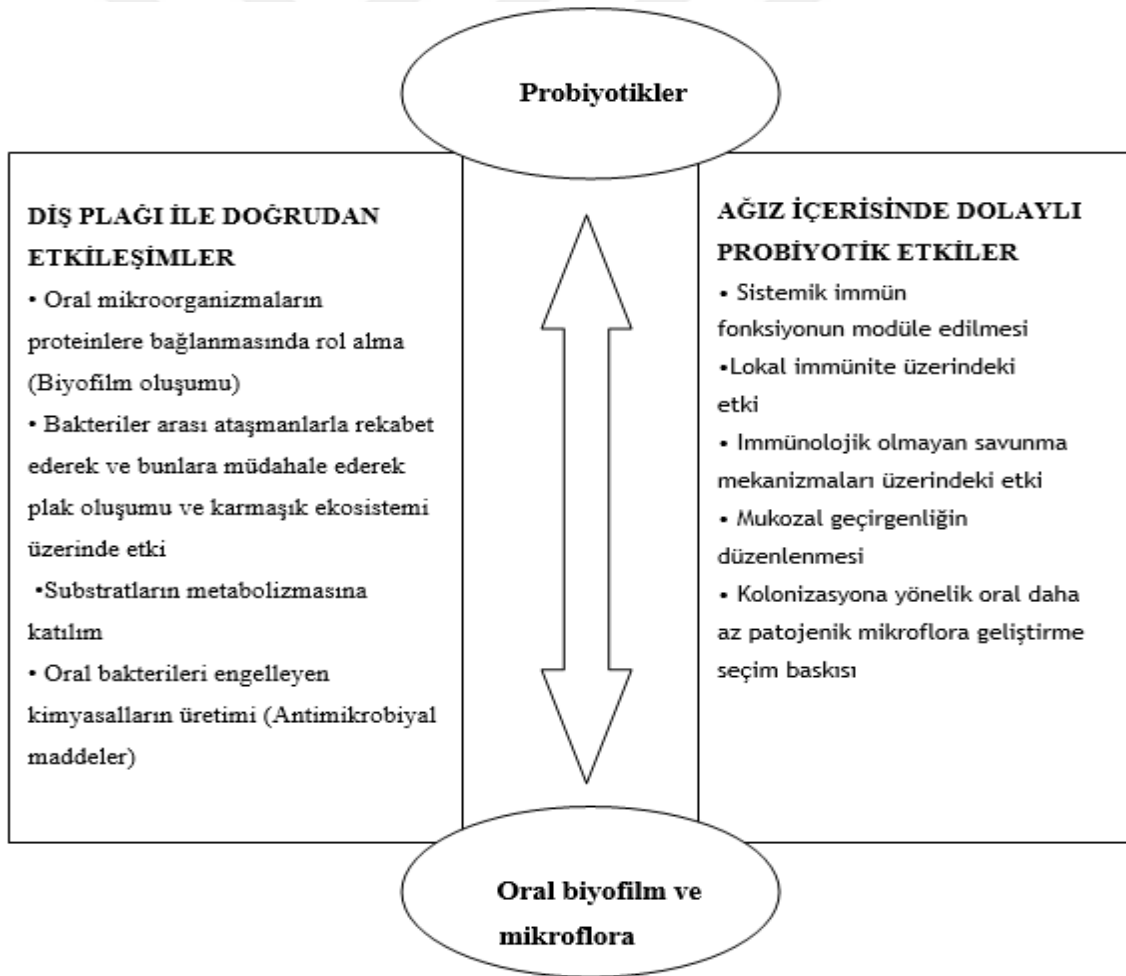
2.6.6.1. Probiyotiklerin etki mekanizmaları

Probiyotiklerin sistemik sağlığa katkıda bulunduğuna dair çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Probiyotikler, mukozal bariyeri güçlendirerek ve diyare sonrası normal bağırsak mikro-ekolojisini eski haline getirerek bağırsak patojenlerine karşı kolonizasyon direncini artırır[102]. Bağırsak mikro-florası eksikse antijen taşınması artar. Probiyotiklerin, artan geçirgenliği normalleştirdiği gösterilmiştir. Bağlanma, patogenezdaki ilk adım olarak kabul edilir ve patojen bakterilerin bağırsak mukozasına veya mukusa bağlanması kolonizasyona izin verebilir[100, 103]. Probiyotikler, bağlanma yerleri ve mevcut ürünler için patojenlerle rekabet eder[104, 105]. Sağlığa yararlı etkileri için bağırsak mukozasına yapışmaları önemli kabul edilir. Probiyotiklerin ayrıca deney hayvanlarında displaziden kolon kanserine ilerleme oranını da azalttığı görülmüştür[106].

Probiyotikler; organik asitler, hidrojen peroksit, karbon peroksit, diasetil, düşük moleküler ağırlıklı antimikrobiyal maddeler, bakteriyosinler ve adezyon inhibitörleri gibi farklı antimikrobiyal bileşenler üretebilir[107, 108]. Probiyotiklerin ayrıca bağışıklık sistemini aktive ve modüle edebildiği, immün eliminasyon ve immün düzenleme ile bağırsak savunmasını güçlendirebildikleri gösterilmiştir[109]. Probiyotiklerin sistemik sağlık üzerine etkileri yapılan çalışmalar sonucunda şu şekilde değerlendirilmiştir: antibakteriyel aktiviteler[110], konakçı immün yanıtının modülasyonu[111], antia-

lerjik etkiler[112, 113], laktoz intoleransını hafifletmek[114], gut hastalığına karşı koruma[115], diyarenin önlenmesi[105], gastrit, vajinal ve ürogenital enfeksiyonlara karşı koruma[116], kan basıncında azalma ve hipertansiyonun düzenlenmesi, serum kolesterol konsantrasyonunun düşürülmesine katkıda bulunma[117], solunum yolu enfeksiyonlarında azalma [118], kanser kemo- terapisine direnç ve kolon kanseri riskini azaltma[119].

Önerilen probiyotik etki mekanizmaları tamamen gastrointestinal çalışmalardan alınmıştır. Ağız sağlığına uygulanabilirliği için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla birlikte ağız, gastrointestinal sistemin ilk bölümünü temsil ettiğinden, yerleşik probiyotiklerin oral mikroflorada bulunabileceği ve diş plağının karmaşık ekosisteminde ve genel olarak oral biyofilmlerin oluşumunda ve gelişiminde işlev görebilecekleri de tahmin edilebilir[96].



Şekil 6. Probiyotiklerin oral kavite içerisindeki varsayımsal mekanizmaları[96].

2.6.6.1.1. Probiyotiklerin ağız sağlığı üzerine etkileri

1. Probiyotikler ve diş çürükleri

Bir probiyotik için birincil gereklilik, o ajanın kendisini ilgili ortamda yerleştirebilmesidir. İn vitro çalışmalar, probiyotik *Lactobacillus rhamnosus* GG' nin (LGG) çift ve çok türlü oral biyofilmlerde büyüyebileceğini biofilm'de *S. sanguinis* ve *S. mutans* sayısını çeşitli derecelerde etkileyebileceğini göstermiştir[120]. Dışsal probiyotik türlerin oral topluluktaki bu entegrasyonu, iyi yapışma özelliklerine ve / veya diğer türlerle bağlanma bölgeleri için rekabetin yanı sıra oral biyofilmin diğer üyelerine karşı inhibe edici aktiviteye atfedilebilir.

Teanpaisan ve meslektaşları, in vitro olarak, *S. mutans* ve *S. sobrinus*'a karşı en güçlü inhibitör etkiye sahip olan *Lactobacillus salivarius* ile oral laktobasiller tarafından çürük patojenlerinin etkili bir şekilde inhibe edilebileceğini göstermişlerdir[121]. LGG' nin çürük önleyici etkisi, iyileştirilmiş tükürük tamponlama kapasitesi ve *S. mutans* sayımlarındaki azalmaya bağlı olabilir[122]. Tükürük tamponlama kapasitesinin, sağlıklı gönüllülere LGG içeren probiyotik tablet verildiğinde de arttığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar yazarların probiyotik uygulamanın çürük risk faktörlerine karşı artan dirence yol açabileceği sonucuna varmasına izin vermektedir[123].

Sonuç olarak, probiyotiklerin diş çürükleri üzerindeki etkisi türe bağlı kalmakta ve sonuçlar çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Çürük önleme ve kontrol amacıyla evrensel bir probiyotik suş veya muhtemelen bir tür kombinasyonu bulunmadan önce daha sağlam randomize klinik araştırmalara ihtiyaç vardır[124].

2. Probiyotikler ve periodontal hastalıklar

Kök yüzey düzleştirme ve derin cep debridmanı agresif periopatojenlerin önemli ölçüde azaltılmasına izin veren birincil tedavi stratejileridir. Mekanik yüzey enstrümantasyonu ile plağın uzaklaştırılması, etkili bir tedavi yöntemi olmasına rağmen, cepte yeniden mikrobiyal kolonizasyon gerçekleşmektedir. Bu bağlamda probiyotikler, rutin periodontal tedaviden sonra tedavi sonucunu etkileyebilirler. Periodontal supra ve subgingival biofilmdeki patojenler, Mayanagi ve ark. tarafından gösterildiği gibi probiyotik laktobasil uygulamasından sonra önemli ölçüde azaltılabilir[125].

Klinik olarak hafif veya orta derecede diş eti iltihabı teşhisi konmuş deneklerde probiyotik uygulamasının diş eti oluk sıvısının hacmini ve sondalama sırasında kanamayı azalttığı gösterilmiştir; gingival ve plak indeksleri gibi klinik parametreler de olumlu etkilenmiştir[126, 127]. Gözlenen değişiklikler probiyotiklerin neden olduğu TNF- α ve IL- 8 gibi inflamatuvar sitokinlerin azalmış konsantrasyonları ile ilgilidir. L. reuteri uygulamasından sonra periodontal patojenlerin sayısındaki azalma, diş eti sağlığının iyileştirilmiş parametrelerine tartışmasız bir şekilde katkıda bulunmuştur[128]. Sağlıklı deneklerde deneysel gingivitis, test edilen probiyotik türlerine bağlı olarak, daha düşük miktarda gingival oluk sıvısı, sondalamada daha az kanama, daha düşük elastaz ve MMP-3 aktiviteleri açısından olumlu sonuçlar gösterebilir; ancak günlük probiyotik pastil alımı çok sayıda inflamatuvar mediatör olduğunda çok doğru bir strateji olmamaktadır[129].

Kronik periodontitis hastalarında en sık kullanılan probiyotik tür L. reuteri'dir. Günde bir veya iki kez pastil olarak verildiğinde, kök yüzey düzleştirme ve periodontal cerrahi işlemine yararlı bir yardımcı olmuştur. Düşen plak indeksi, gingival indeks, sondalama cep derinliği ve kanama, gözlemlenen tedavi sonuçlarıydı[130, 131]. Yine, probiyotik aktivitenin beklenen mekanizmaları, Porphyromonas gingivalis gibi daha az sayıda periodontal patojen ve daha düşük TNF- α , IL- 1 β diş eti oluk sıvısındaki IL- 17 konsantrasyonları ile ilişkiliydi[8, 132].

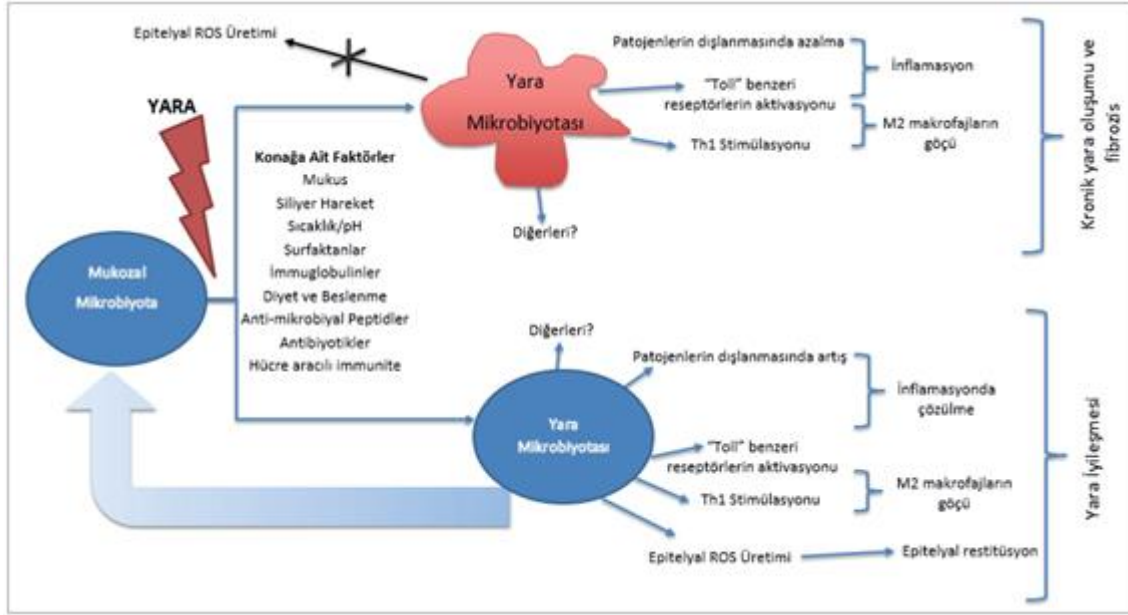
Hallström ve ark.(2013) tarafından yapılan çalışmada; deneysel bir gingivitis modelinde probiyotik bakterilerin günlük oral uygulamasının inflamatuvar yanıtı ve supragingival plak bileşimini etkileyip etkilemediğini değerlendirilmiştir. L. reuteri (ATCC55730 ve ATCC PTA5289) veya plasebo içeren pastiller günde iki kez kullanıldığı çalışmada başlangıçta ve takipte plak indeksi, diş eti indeksi ve sondalamada kanama değerlendirilmiştir. Günlük probiyotik pastil alımının, deneysel diş eti iltihabı sırasında plak birikimini, inflamatuvar reaksiyonu veya biyofilmin bileşimini etkilediği fakat anlamlı bir fark oluşturmadığı tespit edilmiştir[129].

3. Probiyotikler ve yara iyileşmesi

Probiyotikler konak için faydalı mikroorganizmalardır[133]. Yapılan çalışmalarda probiyotiklerin yara iyileşmesini hızlandırarak yara iyileşme sürecini olumlu yönde etkileyebildikleri gösterilmiştir. Yaralanma sonrasında, mikrobiyal kolonizasyon mey-

dana gelmekte ve aynı anda mikroflora, patojenler ve doğal bağışıklık tepkisi arasında kompleks bir süreç başlamaktadır. Mikroorganizmaların doğal bağışıklık tepkisi ile tanınması, yara iyileşme sürecinin uyarılması ve esas olarak akut iltihabın ilk aşaması için çok önemlidir. Bununla birlikte, *Staphylococcus aureus* gibi bakteriler enfeksiyona, yara iyileşmesinde bozulmaya ve kronik yaralara yol açabilir. Gastrointestinal mikroflora yara iyileşmesini direkt veya endirekt olarak etkileyebilmektedir. Yara iyileşmesinin gecikmesine sebep olan obezite, hiperlipidemii, diyabet ve hipertansiyon gibi metabolik sendrom işareti olan rahatsızlıkların oluşmasında, gastrointestinal mikrofloranın konak enerji metabolizmasına etki edebileceğini gösteren çok sayıda yolak tanımlanmıştır. Bunların dışında yara iyileşmesinin düzenlenmesinde doku oksijenlenme seviyeleri, kan basıncı, iltihaplanma ve bağışıklık tepkisi gibi birçok faktör yer almaktadır[9].

Hayvan çalışmaları ile ilgili yakın tarihli bir meta-analiz, probiyotik tedavisinin yara iyileşme sürecini hızlandırdığı için kutanöz yaraların etkili bir farmakolojik tedavisi olduğunu bildirmiştir[134]. Probiyotik bakteriler, bağışıklık tepkisini uyarabilen ve makrofajları ve lenfositleri aktive edebilen ekzopolisakkaritler üretir[135, 136]. Ayrıca probiyotik olarak kullanılan laktik asit bakterileri, antibakteriyel özelliklere sahip olan ve patojenik mikroorganizmaların çoğalmasını engelleyen laktik asit de üretirler[137, 138]. Laktik asit bakterilerinin antibakteriyel aktivitesinin tipik bir örneği, *Lactobacillus plantarum*'un *Pseudomonas Aeruginosa*'nın patojenik aktivitesini inhibe etme yeteneğidir, çünkü *Lactobacillus*'un varlığı *Pseudomonas*' ın yara kolonizasyonunu önlemektedir[139]. Bu antimikrobiyal etki edeniyle *Lactobacillus plantarum*, enfekte ve enfekte olmayan yanıkların topikal tedavisi için terapötik bir ajan olarak incelenmiştir. Sonuçlar, yanıkların *L. plantarum* ile tedavisinin gümüş sülfadiazin tedavisi ile karşılaştırılabilir etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir[140]. *L. plantarum*'un in vitro olarak *P. aeruginosa* tarafından biyofilm oluşumuna müdahale ettiği bulunmuştur. Ek olarak, farelerde deneysel bir yanık modelinden elde edilen sonuçlar, *L. plantarum*'un fagosit aktivitesinin artmasına ve doku onarımına yol açtığını göstermiştir[139].



Şekil 7. Probiyotiklerin yara iyileşmesi üzerine etkisi[141].

Başka bir çalışmada Pinto ve ark. (2011), *Lactobacillus plantarum* tarafından üretilen plantarisin A'nın insan keratinositlerinin çoğalması ve göçü üzerindeki etkisini in vitro olarak değerlendirmiştir[142]. Plantarisin A'nın insan keratinositlerinin çoğalmasını ve göçünü desteklediğini ve ayrıca IL-8 üretimini arttırdığını bulmuştur. IL-8, polimorfonükleer lökositlerin temel kemotaktik molekülüdür ve iyileşme süreci için özellikle önemlidir. Plantarisin A antimikrobiyal aktiviteler uygulayan ve bakteriler arasındaki iletişim mekanizmasına (çoğunluk algılama) katılan amfifilik alfa-helikal bakteriyosin benzeri bir peptit feromondur. Bu iletişim mekanizmasının, bakterilerin bunu konakçı ile hücreler arası hücreden hücreye iletişim için de kullandığı öne sürülmüştür[143, 144].

Probiyotiklerin oral uygulamasının, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyelerini aşağı regüle ettiği ve ayrıca inflamasyon yanıtını baskıladığı ve konakçı immün yanıtını modüle ettiği gösterilmiştir [145, 146]. Bununla birlikte, iyileşme süreci üzerindeki etkileri yeterince çalışılmamıştır. Spesifik olarak oral uygulama ile Laktik asit bakterilerinin yara iyileşmesi üzerindeki etkisini in vivo olarak inceleyen bir çalışma bulunmuştur. Bu çalışmada *L. reuteri* ile diyet takviyesinin; granülasyon dokusunun hızlandırılmış olgunlaşmasına ve kollajen birikimine, yara iyileşmesi sırasında inflamatuvar olayların daha hızlı ilerlemesi ile sıkıştırılmış klasik yara onarım kaskadına ve son olarak da yara iyileşme sürecinin hızlanmasına yol açtığı tespit edilmiştir[10].

Çalışmamızda da kullandığımız probiyotikler, konak için faydalı mikroorganizmalardır ve şimdiye kadarki kanıtlara göre, yara iyileşme sürecini olumlu yönde etkileyebilmektedirler. Probiyotiklerin hem oral hem de topikal uygulaması, yara iyileşme sürecinde olumlu gelişmeler ile ilişkilendirilmiştir. SDG operasyonu sonrasında donör bölgeye probiyotiklerin terapötik amaçlı, topikal olarak uygulanması ile donör bölge yara iyileşme sürecinde kanama, post-operatif ağrı ve rahatsızlık, epitelizasyon, renk açısından serum fizyolojik uygulamasına göre daha olumlu sonuçlar hedeflenmiştir.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Helsinki deklarasyonu etik kurallarına uygun olarak gerçekleştirilen bu çalışma Çukurova Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurulu tarafından 09/ 04/2020 tarihli ve 124/5 sayılı karar; T.C Sağlık bakanlığı tarafından da 02.09.2020 tarihli ve 66175679-514.04.01-E.197926 sayılı karar ile onaylanmıştır. Çalışma 18-55 yaş arası sistemik hastalığı olmayan, mandibula anteriorda lokalize diş eti çekilmesi olan 50 hasta üzerinde randomize, çift kör ve plasebo kontrollü olarak planlanmıştır. Çalışmaya katılan tüm bireylere araştırma öncesinde araştırmanın amacı ve yöntemine ilişkin ayrıntılı bilgi verildikten sonra bilgilendirilmiş gönüllü onam formu ile bireylerin onayları alınmıştır.

3.1. Hasta Seçimi

Hastalar Çukurova Üniversitesi Diş hekimliği fakültesi Periodontoloji anabilim dalına başvuran, sistemik olarak sağlıklı ve özellikle mandibular anteriorda ileri derecede diş eti çekilmesi (keratinize diş etinin az ya da hiç olmadığı) olan hastalardan aşağıdaki kriterler baz alınarak seçilmiştir:

3.1.1. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Mandibular anterior alanda lokalize diş eti çekilmeleri
- Hastada periodontal cerrahi için kontraendike herhangi bir durum olmaması.
- Tüm ağız plak skoru <10%
- Tüm ağız kanama skoru<15%

3.1.2. Hastaların çalışmadan çıkarılma kriterleri

- Rehabilite edilmemiş sistemik rahatsızlıklar (Diyabet, Romatoid artrit, Nörolojik hastalıklar ve Hipertansiyon)
- Diş etini etkileyen ilaç kullanımı [Antihipertansifler (Kalsiyum kanal blokörleri: Nifedipin, Verapamil, Diltiazem, Amlodipin), İmmünsüpresif İlaçlar (Siklosporin A), Antikonvülsan ilaçlar (Fenitoin)]
- Sigara tüketimi
- Daha önceden palatal alandan greft alınmış olması
- Hamilelik veya emzirme durumu

Hastalar işlemin amaçları ve sonrasındaki süreç ile ilgili gerekli bilgilendirmelerden sonra, bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatılıp cerrahi işleme alınmıştır. 50 hasta ile yapılması planlanan çalışma 24 hasta ile tamamlanabilmiştir.

3.2. Çalışma grupları ve randomizasyon

Bireyler probiyotik veya plasebo (serum fizyolojik) olacak şekilde gruplara bölünmüştür. Randomizasyon damak bölgesinden epitelize greft alınması sonrası yardımcı personel tarafından yazı-tura atılarak belirlenmiştir.

3.3. Tedavi protokolü

Başlangıçta faz1 periodontal tedavisi tamamlanan hastalara epitelize diş eti grefti endikasyonu konulduktan sonra işlem günü tok olarak ve dişlerini fırçalamış olarak kliniğe gelmeleri istenmiştir. Palatal bölgeden epitelize greft alınması sonrasında ölçümler değerlendirme parametrelerine göre 7- 14- 21 ve 28. Günler ve 6. ayda yapılmıştır.

3.3.1. Değerlendirme Parametreleri

Epitelizasyon:

Yara epitelizasyonun değerlendirme kriterleri hem klinik hem de görsel olarak 7, 14, 21, 28. günlerde fotoğraflar kullanılarak yapılmıştır. Sadece fotoğraf kullanımı çok güçlü bir değerlendirme olmadığı için ek olarak %3' lük H₂O₂ yara bölgesinin irrigasyonunda ve köpürme testi amacıyla kullanılmıştır (Köpürme testinde epitel bariyere sahip bağ dokusuna hidrojen peroksit giremiyor ve O₂ serbest kalamadığı için çözünemiyor ve buna bağlı olarak köpürme gerçekleşmiyor). Köpürme olup olmamasına göre epitelizasyon "evet" veya "hayır" olarak değerlendirilmektedir[147, 148].

Ağrı:

Ağrı algısının belirlenmesi için analjezik kullanımına göre modifiye edilmiş 10 cm' lik VAS (Visual Analog Scale) kullanılmıştır. Hastalardan ilk hafta her gün daha sonra 14 ve 28. günlerde günün aynı saatlerinde olacak şekilde işaretlemeleri istenmiştir[149, 150].

Renk:

Gözlemcinin işlem geçiren bölgelerin komşu ve kontralateral bölgeleri ile yapılan kıyaslamaya göre değerlendirilmiştir. Duyarlılık bozukluğu ile aynı günlerde olmak şartıyla VAS skalası kullanılarak yapılmıştır (0 ile 10 arasında; 0:Renk uyumu yok, 10:Çok iyi renk uyumu)[147].

Duyarlılık Bozukluğu:

Greft alma işleminin tamamlanmasından sonra ilk ay her hafta ve 6. ayda olmak üzere donör bölgede periodontal sond (PCP-UNC15, Hu-Friedy) ile mezial, distal, apikal, koronal olacak şekilde 4 bölgeden değerlendirme yapıp, kontralateral bölge ile karşılaştırılmıştır. Hiç, düşük, orta, ağır olacak şekilde Sözel Tanımlama Ölçeği (STÖ) kullanılarak yapılmıştır[147, 151].

Çizelge 1. Çalışma Zaman Çizelgesi

	7.gün	14.gün	21.gün	28.gün	6.ay
Epitelizasyon	-	+	+	+	-
Ağrı	+	+	+	+	-
Renk	+	+	+	+	+
Duyarlılık Bozukluğu	+	+	+	+	+

3.3.2. Cerrahi girişim

Cerrahi işlemin hemen öncesinde alıcı ve verici sahalara lokal anestezi (1/100.000 epinefrinli) yapılmıştır. Palatal bölgeden greft alınmadan önce alıcı bölgede mine segment sınırındaki çekilme genişliği, derinliği ve apikaldeki keratinize doku miktarı periodontal sond (PCP-UNC15, Hu-Friedy) kullanılarak ölçülmüştür. Epitelize greft işle-

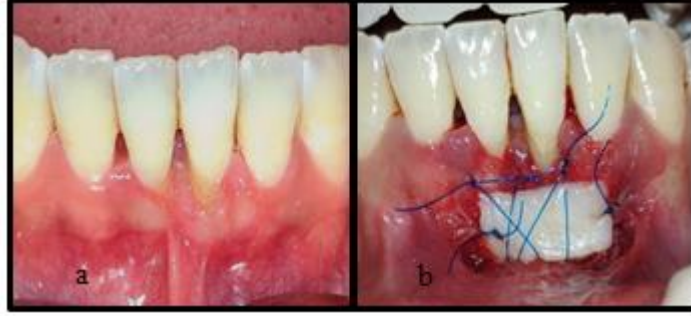
minde alıcı bölgenin hazırlığı, mukogingival çizgi boyunca bir bisturi ile yapılan yatay bir kesi ile başlatılmıştır. Kesi, istenen yapışık diş etinin uzunluğuna yaklaşan bir mesafeye yanal olarak uzatıldıktan sonra bir periostal elavatörü ve künt diseksiyon kullanılarak, alveolar mukoza periosteumu açıkta bırakacak şekilde diseke edilmiştir. Bu diseksiyon, istenilen derinliğe ulaşılan kadar devam etmektedir. Alıcı bölgesinde açığa çıkan periost, daha sonra kanama kontrol edilene kadar salin emdirilmiş gazlı bezle kapatılmıştır. Hemostazın sağlanması, greft başarısızlığının en önemli nedeni olan greftin altındaki kalın hematoma önlenmesi için gereklidir[72].



Şekil 8. a) Donör bölgeden greft alınmadan önceki görünüm. b) Donör bölgenin süturlanmasından sonraki görünümü.

Sert damak mukozası, dişsiz bölgeler ve başka bir bölgedeki yapışık diş eti donör bölge olarak görev yapabilir. Sert damak mukozası iyi kanlanma ve ulaşım kolaylığı nedeniyle en çok tercih edilen bölgedir. Greft alınmadan önce palatal mukozanın kalınlığı mezial, distal, apikal ve koronal yönden 0.3 mm çapındaki endodontik spreader kullanılarak ölçülmüştür. İstenilen doku; sert damağın 1. premolar ve 1. molar arasına denk gelen bölgeden, diş eti marjinin yaklaşık 2-3 mm apikalinden ve çekilmenin mine-sement bölgesindeki genişliğinden 6 mm daha fazla olacak şekilde ve 4 mm uzunluğunda boyutlarındadır[63]. Donör doku alımına palatal mukozaya dik olacak şekilde yatay bir insizyonla başlanmış ve istenilen uzunluğa ulaşıncaya kadar devam edilmiştir. Daha sonra iki dikey insizyon ve dokunun apikalinden yine bir yatay insizyon yapılarak, donör dokunun kalınlığı 1-1.5 mm olacak şekilde alınmıştır. Greft alma işleminden sonra yardımcı personel tarafından hastanın grubu belirlenip, damaktaki açık yara yüzeyine Spongostan (Clinisponge, Yücel Medikal ve Tekstil Ürünleri San. Tic. Ltd. Şti, İstanbul/Türkiye) yerleştirilip 4.0 rezorbe olabilen bir süturla (Trusynth, Healthium Medtech

Private Limited, İndia) çapraz dikiş atılmıştır. Donör doku daha sonra doku penssi ile alıcı bölgeye taşıyıp ve salin emdirilmiş gazlı bez çıkarıldıktan sonra istenen konuma yerleştirilmiştir. Greftin stabilizasyonu 5.0 rezorbe olamayan bir suture (Trulene, Healthium Medtech Private Limited, İndia) yanlardan basit suture ve periosttan destek alınarak, greftin üzerine denk gelecek şekilde, çapraz suture ile sağlanmıştır.



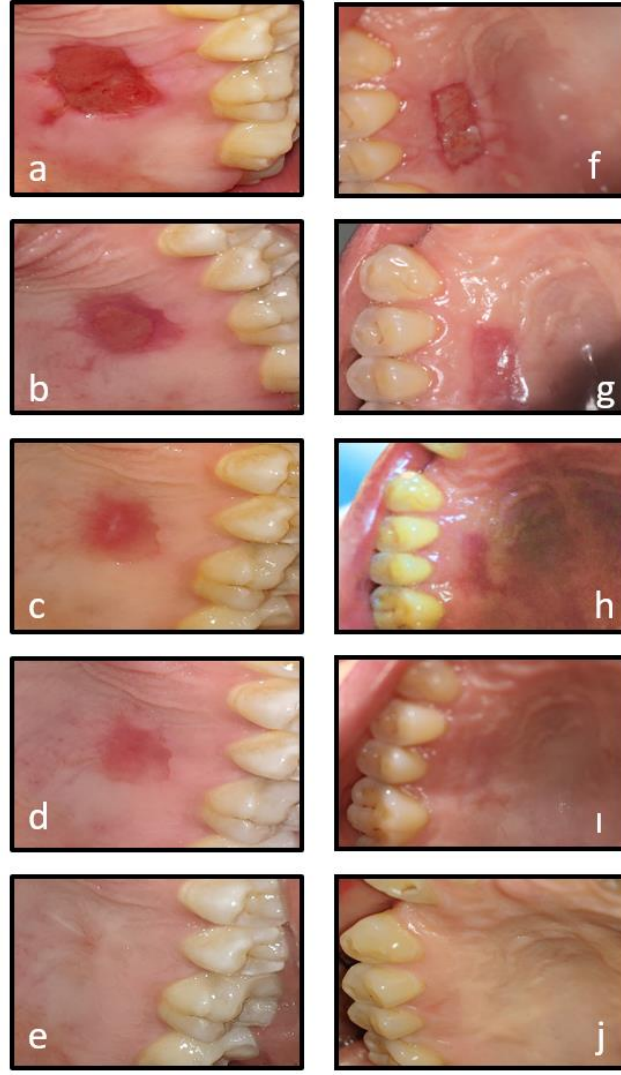
Şekil 9. a) Alıcı sahanın işlem öncesi görünümü. b) Greftin alıcı sahaya suturelanmasından sonraki görünüm.

3.4. Post operatif bakım

İşlemden hemen sonra hastalara açık yara bölgesinin zarar görmesini engellemek amacıyla sıcak, asitli yiyecek ve içeceklerden kaçınması tavsiye edilmiştir. Hastalara antibiyotik reçete edilmemiştir ve işlem yapılan bölgedeki dişlerin damağa bakan yüzeylerini, suturelar alınana kadar fırçalamamaları istenmiştir[149]. Hastalardan işlemden 6 saat sonra başlayacak şekilde, günde 2 defa reçete edilmiş ürünleri uygun şekilde kullanmaları istenmiştir. İşlemden 14 gün sonra da suturelar alınmıştır.

Çalışma grubu hastalarından, epitelize greft operasyonundan 6 saat sonra başlamak üzere; 10 gün boyunca günde 2 defa 1' er damla probiyotik donör bölgeye uygulamaları istenmiştir. 1 damla probiyotik 2.10^7 aktif liyofilize L. reuteri kültürü içermektedir. Günde 2 defa uygulayacakları probiyotik ile donör bölgeye 4.10^7 aktif liyofilize L. reuteri uygulamışlardır.

Kontrol grubu hastalarından da işlemden 6 saat sonra başlamak üzere topikal serum fizyolojisi donör bölgeye 10 gün boyunca günde 2 defa uygulamaları istenmiştir.



Şekil 10. Sırasıyla kontrol ve çalışma grubundaki birer hastaya ait işlem sonrası palatal yara iyileşme görüntüleri. Kontrol grubunda Palatal bölgenin: a) 1. hafta sütür alımından sonraki görünümü. b) 2. hafta görünümü. c) 3. hafta görünümü. d) 4. hafta görünümü. e) 6. ay görünümü. Çalışma grubunda palatal bölgenin: f) 1. hafta sütür alımından sonraki görünümü. g) 2. hafta görünümü. h) 3. hafta görünümü. i) 4. hafta görünümü. j) 6. ay görünümü.

3.5. Ürün Bilgisi

BioGaia® (Stockholm/ İSVEÇ): Her 5 damla, 100 milyon aktif liyofilize *Lactobacillus reuteri* içeren, sadece ağız yoluyla kullanılan, renksiz ile hafif sarı, opak, kokusuz ve tatsız yağ süspansiyonu şeklinde damladır. 5 ml' lik şişelerde kullanıma sunulmaktadır.

Serum Fizyolojik(SF): Kontrol grubu hastalarına uygulanan SF %0.9 NaCl içermektedir. Herhangi bir olumsuz etkisi bulunmadığı için plasebo kullanımına uygundur.

3.6. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu test edilmiştir. 2 grup arasında farkın değerlendirilmesinde bağımsız değişkenlerinin analizinde Mann Whitney testi ve bağımlı değişkenlerin analizinde ise Friedman testi kullanılmıştır. İsimsel değişkenlerin analizinde ise Ki kare testi kullanılmıştır. Veriler ortalama, Standart Sapma, medyan, n ve % olarak özetlenmiştir. Veriler SPSS 22.0 analiz programı ile analiz edilmiştir.

4. BULGULAR

Palatal bölgeden alınan yumuşak doku grefti sonrası probiyotik kullanımının yara iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmaya 50 hasta dahil edilmiştir. Çalışmayı 24 hasta tamamlayabilmiştir. Çalışma grubu 12 kadın ve kontrol grubu 10 kadın 2 erkek bireyden oluşmaktadır.

Çizelge 2. Çalışmaya ait demografik veriler.

		Grup				
		Kontrol		Çalışma		P
		N	%	N	%	
CİNSİYET	Kadın	10	(83,3)	12	(100,0)	0,140
	Erkek	2	(16,7)	0	(,0)	

Çalışmaya katılan hastalardan 14,21 ve 28. günde H₂O₂ ile epitelizasyon değerlendirmesi yapılmış olup; 14. günde sadece kontrol grubundaki 2 hastada epitelizasyon tamamlanmıştır. 21. günde çalışma grubundaki 12 hastadan 7' sinde epitelizasyon tamamlanmışken kontrol grubunda bu sayı 10 olmuştur. 28. günde kontrol grubundaki tüm hastalarda epitelizasyon tamamlanmışken çalışma grubunda bu sayı 10 olarak tespit edilmiştir. 14, 21 ve 28. günlerde probiyotiklerin yara yüzeyine topikal olarak uygulanmasının serum fizyolojik uygulaması ile karşılaştırılmasında epitelizasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Çizelge 3. Çalışmadaki H₂O₂ ile değerlendirilen epitelizasyona ait istatistiksel veriler.

		Grup				
		Kontrol		Çalışma		P
		N	%	N	%	
Epitelizasyon 14.gün	Yok	10	(83,3)	12	(100,0)	0,140
	Var	2	(16,7)	0	(,0)	
Epitelizasyon 21.gün	Yok	2	(16,7)	5	(41,7)	0,178
	Var	10	(83,3)	7	(58,3)	
Epitelizasyon 28.gün	Yok	0	(,0)	2	(16,7)	0,140
	Var	12	(100,0)	10	(83,3)	

Çalışmaya katılan hastalardan 7,14, 21, 28. gün ve 6. ayda 10 cm' lik VAS skalası kullanılarak renk değerlendirilmesi yapılmıştır. Çalışmadaki renk parametresi için ortalama VAS değerleri tüm zamanlar için çalışma grubunda daha başarılı bulunmuşken sadece 7 ve 14. günlerdeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çizelge 4. VAS skalası kullanılarak değerlendirilen renk parametresine ait veriler, *(P<0,05).

		Grup				
		Kontrol		Çalışma		P
		Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Renk	7.gün	3,25	0,97	4,67	0,49	0,001*
	14.gün	4,75	1,29	5,92	0,90	0,025*
	21.gün	6,17	1,11	7,00	0,85	0,061
	28.gün	7,42	1,00	7,83	0,58	0,203
	6.ay	9,42	0,67	9,58	0,51	0,576

Çalışmada ağrı parametresinin değerlendirilmesi 10 cm ' lik VAS skalası kullanılarak ilk hafta her gün daha sonra 14,21 ve 28. günlerde hastalar tarafından yapılmıştır. Çalışma ve kontrol gruplarında ağrı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Çizelge 5. VAS skalası kullanılarak değerlendirilmiş olan ağrı parametresine ait veriler.

		Grup				
		Kontrol		Çalışma		P
		Ortalama	SS	Ortalama	SS	
VAS	1.gün	4,42	2,50	5,58	2,39	0,367
	2.gün	4,08	2,39	5,08	2,39	0,236
	3.gün	3,33	2,19	3,33	2,57	1,000
	4.gün	2,58	2,07	3,92	2,68	0,175
	5.gün	1,92	1,62	4,00	2,95	0,070
	6.gün	2,08	1,73	3,33	2,53	0,231
	7.gün	1,50	1,51	2,83	2,21	0,133
	14.gün	0,92	1,44	1,08	1,93	0,673
	21.gün	0,67	1,23	0,75	1,54	0,773
	28.gün	0,08	0,29	0,33	1,15	0,952

Çalışmada hastaların ilk hafta her gün daha sonra 14, 21 ve 28. günlerde aldıkları ağrı kesici miktarları istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan herhangi bir fark bulunamamıştır.

Çizelge 6. Hastalar tarafından kullanılan ağrı kesici miktarlarına ait istatistiksel veriler.

		Grup				
		Kontrol		Çalışma		
		Ortalama	SS	Ortalama	SS	P
Ağrı Kesici	1.gün	1,17	0,94	1,92	1,00	0,063
	2.gün	1,25	1,06	1,75	1,06	0,282
	3.gün	1,08	1,00	1,08	1,44	0,626
	4.gün	1,00	1,04	1,58	1,83	0,584
	5.gün	0,75	0,87	2,00	2,34	0,274
	6.gün	0,83	0,94	2,25	2,56	0,183
	7.gün	0,50	0,90	2,08	2,94	0,098
	14.gün	0,00	0,00	0,33	0,78	0,148
	21.gün	0,00	0,00	0,25	0,62	0,149
28.gün	0,00	0,00	0,08	0,29	0,317	

Çalışmada Duyarlılık Kaybı ilk ay her hafta sonra 6. ayda olmak üzere donör bölgede periodontal sond ile koronal, mezial, distal, apikal olacak şekilde 4 bölgeden değerlendirme yapıp, kontralateral bölge ile karşılaştırılmıştır. Hiç, düşük, orta, ağır olacak şekilde STÖ kullanılarak yapılmıştır. Sadece koronal bölgede 28. günde çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan daha başarılı bulunmuştur.

Çizelge 7. STÖ kullanılarak değerlendirilmiş olan Duyarlılık Kaybına ait istatistiksel veriler*(P<0,05).

		Grup				
		Kontrol		Çalışma		P
		Ortalama	SS	Ortalama	SS	P
Duyarlılık Kaybı (DK) Koronal	7.gün	1,92	1,00	2,33	0,78	0,296
	14.gün	1,33	1,15	1,17	0,94	0,719
	21.gün	0,75	0,75	0,33	0,49	0,153
	28.gün	0,50	0,52	0,00	0,00	0,006*
	6.ay	0,08	0,29	0,08	0,29	1,000
DK Mezial	7.gün	1,58	0,79	2,00	0,85	0,269
	14.gün	1,08	0,90	0,75	0,75	0,368
	21.gün	0,50	0,67	0,17	0,39	0,167
	28.gün	0,08	0,29	0,00	0,00	0,317
	6.ay	0,00	0,00	0,08	0,29	0,317
DK Apikal	7.gün	1,42	0,79	1,33	0,49	0,792
	14.gün	0,92	1,00	0,67	0,65	0,640
	21.gün	0,33	0,65	0,08	0,29	0,265
	28.gün	0,00	0,00	0,00	0,00	1,000
	6.ay	0,00	0,00	0,08	0,29	0,317
DK Distal	7.gün	1,58	1,00	1,75	0,97	0,701
	14.gün	1,00	1,04	0,50	0,67	0,233
	21.gün	0,25	0,45	0,17	0,39	0,623
	28.gün	0,08	0,29	0,00	0,00	0,317
	6.ay	0,00	0,00	0,00	0,00	1,000

5. TARTIŞMA

Epitelize greft operasyonlarından sonra damaktaki açık yara yüzeyinin iyileşmesinde kanama, gecikmiş yara iyileşmesi, ağrı ve duyarlılık kaybı gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir[152]. Birçok çalışmada post- operatif komplikasyonların azaltılması için çeşitli metotlar denenmiştir. Bu çalışmada da epitelize greft operasyonlarından sonra damaktaki açık yara yüzeyine, işlem sonrası post- operatif konforun ve iyileşmenin hızlandırılması amacıyla topikal olarak probiyotik uygulamasının, serum fizyolojik uygulaması ile karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızın sonucunda epitelizasyon açısından kontrol grubu daha başarıyla; renk açısından ve duyarlılık kaybı açısından probiyotiklerin kullanıldığı çalışma grubu daha başarılı bulunmuştur.

Apikale pozisyone flep, laterale pozisyone flep, koronale pozisyone flep ve çift papilla flepleri, Sub-epitelyal bağ dokusu ve epitelize diş eti grefleri dahil olmak üzere çeşitli periodontal prosedürler, yumuşak doku defektlerini iyileştirmeyi ve doğal diş çevresindeki yetersiz keratinize dokuyu artırmayı amaçlar. Bununla birlikte, alıcı bölgelerdeki sert ve/veya yumuşak doku defektlerinin özelliklerine bağlı olarak, öngörülebilirlik ve tatmin edici klinik sonuçlar teknikler arasında farklılık gösterebilmektedir[155]. Bu prosedürlerin öngörülebilirliği ve başarısı, özellikle genişlik ve derinlikle ilgili olarak başlangıçtaki çekilmenin boyutu ve şiddeti olmak üzere farklı koşullarda değişebilir[156]. Bu prosedürler arasında SDG, etkinliği uzun vadede kanıtlanmış en eski ve belki de en basit yöntemlerden biridir[157]. Yeterli keratinize dokuyu oluşturmak için de en yaygın prosedürlerden biri SDG tekniğidir. Yapışık diş eti bandının genişliğini arttırmak için oldukça basit, istisnai olarak öngörülebilir bir yaklaşımdır. Uygun cerrahi teknik ile güvenilir sonuçlar beklenebilmektedir[155].

Sub-epitelyal bağ dokusu grefti de epitelize diş eti grefti gibi keratinize diş eti artırmak için yaygın olarak kullanılan periodontal plastik cerrahi prosedürlerdendir. Başlangıçta Langer ve Calagna tarafından dişsiz kretlerin güçlendirilmesi için bir yöntem olarak tanıtılan SBDG, cerrahi teknikte çeşitli varyasyonlarla kök kaplaması elde etmek için bir prosedür olarak ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Açıkta kalan kökleri kapatmaya ek olarak, SBDG keratinize diş etinin genişliğini ve kalınlığını arttırmak için kullanılır. SBDG'den önce tanıtılan SDG, kök kaplama ve büyütme dahil olmak üzere

SBDG ile aynı uygulamaların çoğu için kullanılabilir. SBDG, kök kaplaması ve daha iyi estetik sonuçlar elde etmede daha fazla öngörülebilirliği nedeniyle genellikle kök kaplaması için tercih edilirken, SDG keratinize diş etini artırmak amacıyla tercih edilmektedir[158]. Jeffrey R. Wessel ve ark.(2008) tarafından 26 hasta üzerinde yapılan, SDG ve SBDG' nin hastaların post-operatif ağrı düzeylerinin VAS kullanılarak karşılaştırılmasını değerlendiren bir çalışmada SBDG yapılan hastalar için ortalama VAS ağrı skoru 3.5 ± 1.8 (aralık: 0 - 6) iken SDG yapılan hastalarda skor 4.8 ± 1.2 olarak tespit edilmiş. İki grupta da post-operatif ağrı açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır[158].

Epitelize greft için sert damak mukozası, dişsiz bölgeler ve başka bir bölgedeki yapışık diş eti donör bölge olarak görev yapabilir. Sert damak mukozası iyi kanlanma ve ulaşım kolaylığı nedeniyle en çok tercih edilen bölgedir[159]. Greft alınmadan önce palatal mukozanın kalınlığı mezial, distal, apikal ve koronal yönden 0.3mm çapındaki endodontik spreader kullanılarak ölçülmüştür. İstenilen doku; sert damağın 1.premolar ve 1. molar arasına denk gelen bölgeden, diş eti marjinin yaklaşık 2-3 mm apikalinden ve çekilmenin mine-sement bölgesindeki genişliğinden 6 mm daha fazla olacak şekilde ve 4 mm uzunluğunda boyutlarındadır[63]. Palatal mukozadan alınacak olan greft kalınlığı 1-2 mm olacak şekilde belirlenmiştir[80]. Alınacak greftin karakterinin altındaki bağ dokusu belirlemektedir. Yapılan bir çalışmada greftlerin 0.9 mm daha ince olması durumunda donör bölgeden alınan epitelin altındaki bağ dokusunun kalınlığı azalacağından nekroz olma riskinin arttığı ve greft kalınlığının azalmasıyla istatistiksel olarak anlamlı olmasa da greftin büzülme miktarında artış olduğu belirtilmiştir[160]. 2 mm' den daha kalın olması durumunda greftin beslenmesinde bozulma, donör bölgede post-operatif ağrı ve rahatsızlık duyusunun arttığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir[161].

Epitelize greft operasyonlarında bu prosedürün bir parçası olarak, donör alanından her seferinde SDG alımından sonra epitelden yoksun bağ dokusu hatta kemiğe kadar uzanabilen yara bölgesi sekonder olarak iyileşecek şekilde bırakılmaktadır[6]. Palatal bölgedeki iyileşme süreci sekonder iyileşme veya granülasyon dokusu oluşumu ile ilerler ve çıkarılan dokunun genişliğine ve kalınlığına bağlı olarak yaklaşık 2 ila 4 hafta sürer[6]. Bu yara dokusu sekonder iyileşme ile birlikte ciddi miktarda yeni doku formasyonuna ihtiyaç duymaktadır. Cerrahi sonrası süreçte mekanik plak kontrolü zorlaşmakta ve bu durum da iyileşme sürecini sekteye uğratmaktadır[93]. Cerrahi sonrası açık

yara yüzeyinde en sık görülen komplikasyonlar, donör bölgede ağrı ve rahatsızlık, işlem sonrası veya sonrasında kanama, palatal bölgede kalan dokunun nekroze olması, yanma hissi ve gecikmiş yara iyileşmesidir[80]. Bu sebeplerden dolayı palatal bölgede iyileşme sürecinin hızlandırılması ve hasta konforunun sağlanması amacıyla birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu amaçlarla düşük doz lazer terapisi, Hyalüronik asit, trombosit zengin fibrin, hemostatik ajanlar, anti-mikrobiyal ajanlar ile çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Ancak ilgili literatürde hiçbirisi ideal ajan olarak vurgulanmamıştır[86].

Ustaoglu ve ark.(2017) SDG sonrası, damaktaki yara yüzeyine DDLT uygulamasının kanama zamanı, yara epitelizasyonu ve post-operatif morbidite üzerine etkisini incelemişlerdir. Kontrol grubundaki hastalara SDG sonrası steril gazlı bezle yara yüzeyine 5 dk baskı uygulanmıştır. Her iki hasta grubunda, yara yüzeyine işlem sonrası akrilik stent yerleştirilmiştir. Kontrol grubundaki tüm hastalarda, DDLT grubundaki hastaların % 52.9' unda ilk gün damakta kanama bildirilmiştir. İkinci gün kanama prevelansı kontrol grubu için % 66,7 ve DDLT grubu için % 5,9 olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı ve DDLT grubu, 3, 7 ve 14. günlerde kontrol grubuna kıyasla VAS (Visual Analog Scale) ölçek puanlarıyla değerlendirildiğinde daha iyi renk uyumu göstermiştir. Hidrojen Peroksit(H_2O_2) ile yapılan kabarcıklanma testi sonuçlarına göre 14.günde, DDLT grubunda kontrol grubuna göre yara yüzeyinin epitelizasyonu anlamlı derecede daha hızlı gerçekleşmiştir. Yapılan bu çalışmada DDLT uygulamasıyla yara epitelizasyonunun tamamlanma sürecinin kısaltıldığı bildirilmiştir[84].

Yıldırım ve ark. (2017) tarafından 36 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; SDG operasyonundan sonra Hyalüronik asidin 2 farklı konsantrasyonun (0.2% ve 0.8%) topikal olarak uygulanmasının herhangi bir şey uygulanmadan bırakılan kontrol grubu ile post-operatif ağrı ve yara iyileşmesi üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Post-operatif ağrı, VAS kullanılarak değerlendirilmiş ve test gruplarında kontrol grubuna göre 3 ve 7. günlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az olduğu tespit edilmiştir($P<0.001$). Test gruplarının kendi içinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır($P>0.05$). En yüksek ortalama ağrı skoru kontrol grubunda 6.42 ± 1.83 'e ulaşırken, her iki test grubunda sırasıyla 1.67 ± 1.55 ve 1.92 ± 1.83 olarak tespit edilmiştir. Test-1 grubu 14. günden itibaren ağrı olmadığını, test-2 ve kontrol grupları ise 21. günden itibaren ağrı bildirmemiştir. 14. günde tüm gruplar arasında istatistiksel açıdan bir fark saptan-

mamıştır($P>0.05$). Duyarlılık bozukluğunun da değerlendirildiği çalışmada 14. günde test gruplarında herhangi bir duyarlılık bozukluğu gözlenmezken, bu durum kontrol grubunda 21. günden itibaren gerçekleşmiştir. Aynı çalışmada donör bölgenin epitelizeasyonu klinik olarak görseller üzerinden direkt görüntüleme ile belirlenmiştir. Buna göre; ilk haftada hiçbir grupta epitelizeasyon tamamlanmamış; 1. test grubunda (0.2% Hyalüronik asit uygulanmış) 14. günde hastaların 50%' sinde epitelizeasyon tamamlanmışken 2. test ve kontrol grubunda bu oran 8.3% olarak bulunmuştur. Her 2 test grubunda tüm hastalarda 21. günde total epitelizeasyon tamamlanmışken; kontrol grubunda 42. günde total epitelizeasyon gözlenebilmiştir[86].

Yaghobee ve ark. (2018) tarafından 12 hastada bölünmüş ağız tasarımıyla yapılan bir çalışmada epitelize greft operasyonundan sonra Eritropoietin uygulamasının post- operatif yara iyileşmesi üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Test grubundaki hastalara 4000 IU/ ml olacak şekilde Eritropoietin, 1 ml jel (3%' lük Hidroksi etil selüloz) ile karıştırılarak donör bölgeye uygulanmış; kontrol grubundaki hastalara da 2 ml sadece jel uygulaması yapılmış ve aynı işlem 2 gün sonra tekrarlanmıştır[162]. İkinci haftanın sonunda her gruptan bir hastada, gruplar arasında anlamlı bir fark olmaksızın tam epitelizeasyon tespit edilmiştir. Üçüncü haftanın sonunda, test gruplarından on hastada ve kontrol grubundan altı hastada, test grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir farkla tam epitelizeasyon gözlenmiştir. Ameliyattan sonraki 30. günde hemen hemen tüm hastalarda tam epitelizeasyon görülmüştür. Alanın doğrudan incelenmesine dayalı klinik iyileşme ile ilgili olarak, ameliyat sonrası ilk üç hafta boyunca istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Sadece 28. günde, test grubu kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha iyi iyileşme göstermiş. Ayrıca, test grubu aynı gün önemli ölçüde daha az inflamasyon göstermiştir. Üç periodontist tarafından gözlemlenen fotoğraflara göre, klinik iyileşme hızı veya inflamasyon miktarı açısından gruplar arasında herhangi bir fark gösterilmemiştir[162].

Keceli ve ark.(2015) tarafından yapılan bir çalışmada tıbbi bitki ekstraktının (MPE) epitelize diş eti grefti sonrası hemostaz ve erken yara iyileşmesi sağlamadaki etkinliği randomize kontrollü bir şekilde değerlendirilmiştir. Alt anterior bölgede SDG gerektiren 40 hasta rastgele ve gruplar; hemostaz için tek başına ıslak gazlı bez (kontrol: WG grubu) veya MPE ile birlikte (test: MPE+WG grubu) olacak şekilde ikiye ayrılmıştır. Donör bölgede çalışma süresi, kanama (BLE), renk uyumu (CM), ağrı, epitelizeasyon

(EP) ve duyu kaybı (SL) değerlendirilmiş ve 33 hasta altı aylık süreyi tamamlayabilmiştir. Ameliyat sonrası ilk altı gün boyunca, kontrol grubunda ortalama VAS ağrı skorları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$) ve daha sonra, 7 ve 14. günlerdeki kontrol vizitelerinde test ve kontrol grupları arasında istatistiksel bir fark gözlenmemiştir. Test grubunda epitelizasyonun nispeten daha hızlı olduğu ($p < 0,001$) ve renk uyumunun biraz daha iyi olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Test grubunda 14. günde kontrol grubuna göre daha fazla sayıda hastada kısmi epitelizasyon tespit edilmiş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Test grubundan üç hasta ve kontrol grubundan iki hasta kısmi duyu kaybı göstermiştir. Bununla birlikte, 4 haftalık iyileşme döneminden sonra etkilenen tüm hastalarda duyu ardışık olarak geri gelmiştir. Renk açısından VAS skorları $0,56 \pm 0,81$ ve $1,24 \pm 0,83$ ($p < 0,001$) olup, üçüncü haftaya doğru artış göstererek, kontrol ve test gruplarında $4,75 \pm 1,65$ ve $5,12 \pm 1,41$ 'e ($p < 0,001$) ulaştığı tespit edilmiştir. İlk dört muayenede ($p < 0,05$) hafif ama anlamlı bir fark dışında, çalışma grupları renk değerlendirmeleri açısından benzer bir seyir izlemiştir. MPE' nin daha hızlı hemostaz sağladığı ve bunun da erken yumuşak doku iyileşmesine bir dereceye kadar sınırlamalar nedeniyle olumlu katkıda bulunduğu bildirilmiştir[163].

Ozcan ve ark. (2017) SDG alımından sonra Trombositten zengin fibrinin (TZF) palatal yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir. SDG' den sonra toplam 125 hasta 3 grup olacak şekilde randomize edilmiş: bütül-siyanoakrilat (BC) ile stabilize edilmiş TZF (TZF grubu; $n = 42$), tek başına BC yapıştırıcı (BC grubu; $n = 42$) ve steril ıslak gazlı bez kompresyonu (WG grubu; $n = 41$). Farklı zaman noktalarında kanama, ağrı, epitelizasyon, beslenme alışkanlıkları ve duyu skorları kaydedilmiştir. VAS kullanılarak yapılan ağrı algısı değerlendirmesinde TZF ve WG ile BC ve WG arasında, çoğu ağrı skorunun tüm gruplar için sıfır olduğu 21 ve 28. günler hariç tüm zaman noktalarında istatistiksel olarak önemli farklılıklar tespit edilmiştir. Ek olarak, TZF' nin BC ile karşılaştırılması, ilk 5 gün için TZF lehine anlamlı farklılıklar göstermiş ve 6. günden sonra hiçbir fark tespit edilmediği bildirilmiştir. Total epitelizasyon açısından 2. ve 3. haftalarda TZF ve Islak gazlı bez arasında anlamlı farklılıklar varken, 2. haftadan itibaren BC ve Islak gazlı bez arasında ve 3. haftadan itibaren BC ve TZF arasında anlamlı fark bulunmamıştır. 2. ve 3. haftalardaki duyu skorları, WG ve BC gruplarına kıyasla TZF' de anlamlı derecede daha iyi bulunmuş. Dördüncü haftada TZF ve BC'

de duyu kaybı benzer iken, WG ile karşılaştırıldığında hala farklılıklar tespit edilmiş. Beşinci haftada tüm katılımcıların normal duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir[89].

Femminella ve ark. (2016) post- operatif hasta morbiditesinin azaltılması amacıyla 40 hasta üzerinde donör bölgeye TZF uygulaması ile Jelâtin Sponge (kontrol grubu) uygulamasını karşılaştırmıştır. 2. haftanın sonunda TZF uygulanan hastaların %35' i ve kontrol grubundaki hastaların %10' u, 3. haftanın sonunda TZF uygulanan uygulanan hastaların tamamında epitelizasyon tamamlanmışken kontrol grubunda bu oran %25 olarak ölçülmüştür. Benzer şekilde test grubundaki hastalarda post- operatif önemli miktarda daha az ağrı kesici ve beslenme alışkanlık değişimi gözlenmiştir[164].

Rossmann ve ark. (1999) 3 farklı hemostatik ajanın palatal bölgeden greft alındıktan sonra hemostaz başarısı açısından karşılaştırmıştır. 26 hasta üzerinde (4 hastada 2 ayrı donör bölge kullanılmış) 30 donör bölgede yapılan çalışmada; palatal bölgeden greft alımından sonra Okside rejeneratif selüloz, jelâtin Sponge ve kontrol grubu olarak ıslak gazlı bez kompresyonu ile karşılaştırılmıştır. Sigara içen ve içmeyenler dahil olmak üzere hemostatik ajan uygulanan donör bölgelerde kanama zamanı açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmuştur. Ağrı açısından gruplar arasında anlamlı derecede bir fark bulunamamıştır. Bununla birlikte 21. gün itibariyle Okside rejeneratif selüloz uygulanan hastalarda normal veya hızlı iyileşme olarak değerlendirilmiş tam iyileşme gözlenirken; Jelâtin Sponge uygulanan grupta donör bölgelerin %40' ında tam epitelizasyon gözlenemediği için iyileşme yavaş olarak kabul edilmiştir[91].

Kozlovsky ve ark. (2007) topikal olarak uygulanan antimikrobiyal ajanların palatal eksizyonel yara iyileşmesi üzerindeki etkisini değerlendirmişlerdir. 125 Sıçan' ın palatal mukozalarında 5 mm çapında dairesel eksizyonel yara oluşturulmuş; mukoperiostal numuneler keskin diseksiyonla çıkarılmış ve sekonder iyileşme için bırakılan dairesel bir kemik alanı açığa çıkarılmıştır. Çalışmada test gruplarında kullanılan antimikrobiyal ajanlar: %0.12 klorheksidin diglukonat solüsyonu, %1 klorheksidin diglukonat, fenolik bileşikler çözeltisi (Listerine) ve 125 ppm stanöz florür/aminflorür (Meridol) solüsyonudur. Kontrol grubunda ise steril salin uygulaması yapılmıştır. Ameliyattan sonraki 3, 7, 14 ve 21. günlerde CO2 inhalasyonu kullanılarak her gruptan altı hayvan kurban edilmiş ve maksillaları izole edilmiştir. Oluşturulan defektlerin ortalama boyutu, tüm deney ve kontrol gruplarında zamanla önemli ölçüde azalmıştır. Ameliyat sonra-

sı ilk haftada tüm gruplarda yavaş iyileşme gözlenmiştir. 7 ila 14 gün arasında yara boyutu büyük ölçüde azalmış ve yara alanında %30-67 oranında azalma olduğu tespit edilmiştir. 14. günde, en geniş yara alanı salin grubunda (%70) ve en küçük yara alanı CHX jel grubunda (%33) ölçülmüştür. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında deney gruplarındaki yara boyutu arasındaki farklar, deney sırasında herhangi bir zaman noktasında istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamıştır. Yapılan Histomorfometrik incelemede 14 ve 21. günlerde, %1 CHX jel grubunda ölçülen örnekler sırasıyla %20 ve %60 oranında tam yara epitelizasyonu göstermiştir. Diğer test ve kontrol gruplarındakilerde sırasıyla bu oranın %0 ve %30-33 olduğu tespit edilmiştir[93].

Sıralanan bu çalışmaların bulguları ile mevcut çalışmamızın sonuçları epitelizasyon, ağrı, renk ve duyarlılık kaybı açısından genel olarak benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda VAS ile yapılan renk değerlendirmesinde 14 ve 21. günde çalışma grubu istatistiksel olarak daha başarılı bulunmuştur. Epitelizasyon, duyu kaybı ve işlem sonrası ağrı miktarı gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilmemiştir.

Çizelge 8. Post- operatif donör bölge iyileşmesinde kullanılan materyallerin değerlendirilmesi.

Yazar	Yıl	Hasta Sayısı	Tedavi Türü	Değerlendirme Parametreleri	Takip Süresi	Sonuçlar
Ustaoglu ve ark.	2017	40	Kontrol: Boş Test: DDLT	Epitelizasyon: H ₂ O ₂ Ağrı: VAS Renk Eşleşmesi: VAS Post-operatif kanama Palatal Yumuşak doku kalınlığı	Epitelizasyon: 3, 7, 14, 21 Ağrı: İlk hafta her gün Renk Eşleşmesi: 3, 7, 14, 21 Palatal Yumuşak Doku kalınlığı: 1. ay	Tam yara Epitelizasyonu prevalansı, 14. günde DDLT grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti (p < 0.001). Renk uyumu puanları, ilk 3 ziyarette test grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti (p < 0.05). Sonuçlar: DDLT' nin FGG donör bölgesi yara iyileşmesini arttırdığı ve palatinal donör bölgelerinde doku kalınlığını koruduğu sonucuna varılabilir.
Yıldırım ve ark.	2017	36	Kontrol: Boş Test1:HA %0.2 Test2: HA %0.8	Ağrı: VAS Duyarlılık Kaybı: VAS Epitelizasyon: Görseller üzerinden	Ağrı: 3, 7, 14, 21 Duyarlılık Kaybı: 3, 7, 14, 21 Epitelizasyon: 3, 7, 14, 21, 42. günlerde	Test grupları 3. ve 7. günlerde kontrol grubuna göre daha az ağrı yaşadı (sırasıyla P<0.001 ve P<0.001). Yanma hissi için ortalama VAS skoru, test-1 ve -2 gruplarına kıyasla 3. günde kontrol grubunda daha yüksekti (P=0.033 ve P=0.020). Her iki test grubunda da tüm hastalarda 21. günde Epitelizasyon elde edilirken, kontrol grubunda 42. günde elde edildi. Test grupları, 21 (sırasıyla P<0,001 ve P<0,001) ve 42. (sırasıyla P=0,004 ve P=0,002) günlerde kontrol grubundan daha yüksek renk eşleşme puanları gösterdi.
Yaghobee ve ark.	2018	12	Kontrol: Jel Test: Topikal Eritropoietin	Epitelizasyon: H ₂ O ₂ İyileşme: Direkt görseller üzerinden	Epitelizasyon: 7, 14, 21, 28 İyileşme: 2, 7, 14, 21, 28	Sadece 28. günde, test grubu kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha iyi iyileşme göstermiş. Üç periodontist tarafından gözlemlenen fotoğraflara göre, klinik iyileşme hızı veya inflamasyon miktarı açısından gruplar arasında herhangi bir fark gösterilmemiştir.

Çizelge 8. devamı

Keceli ve ark.	2015	40	Kontrol: WG Test: MPE+ WG	Epitelizasyon: H ₂ O ₂ Ağrı: VAS Duyarlılık: STÖ Renk Uyumu: VAS	Epitelizasyon: 7, 14, 21, 28 Ağrı: İlk Hafta her gün Duyarlılık: 7, 14, 21, 28. gün ve 2, 3, 6. aylarda Renk: Duyarlılık ile aynı günlerde	Altı gün boyunca, WG hastalarında ağrı skorları daha yüksekti (p<0.05). Daha sonra, gruplar arası fark gözlenmedi. MPE+WG grubunda Epitelizasyon nispeten daha hızlıydı (p<0.001) ve renk uyumu biraz daha iyiydi (p<0.05).
Ozcan ve ark.	2017	125	Kontrol: WG Test 1: BC Test 2: BC+ TZF	Epitelizasyon: H ₂ O ₂ Ağrı: VAS Duyarlılık: STÖ	Epitelizasyon: 7, 14, 21, 28. gün Ağrı: İlk hafta her gün sonra 14, 21, 28. günlerde Duyarlılık: İlk hafta her gün sonra 14, 21, 28. günlerde	Tüm parametreler için TZF grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu(P=.0001). TZF palatal greft alınından sonra yara iyileşme parametreleri ve hastaların ameliyat sonrası seyri için önemli faydalar sağlayabilir.
Tavelli ve ark.	2018	50	Kontrol: Yalnızca sütür Test 1: BC Test 2: Periodontal pat Test 3: Hemostatik Jelatin sponge Test 4: BC+Jelatin sponge(DLP)	İyileşme: VAS Ağrı: VAS	İyileşme: İlk hafta her gün daha sonra 10 ve 14. günlerde Ağrı: İlk hafta her gün daha sonra 10 ve 14. Günlerde	Greft alındıktan sonraki birinci ve ikinci günlerde, DLP grubu ile kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (P <0.05). İlerleyen günlerde DLP grubu, kontrol grubuna göre daha düşük VAS skorları ile ilişkilendirilmiştir. İyileşen palatal yüzeye gelince, en düşük optimal iyileşme, test grupları için ortalama değerlerle karşılaştırıldığında kontrol grubu ile ilişkilendirildi.
Tez Araştırması	2021	24	Kontrol: SF Test: Probiyotik	Epitelizasyon: H ₂ O ₂ Ağrı: VAS Renk: VAS Duyarlılık: STÖ	Epitelizasyon: 14, 21, 28 Ağrı: İlk hafta her gün daha sonra 14, 21, 28. günlerde Renk: 7, 14, 21, 28. gün ve 6. ayda Duyarlılık: 7, 14, 21, 28.gün ve 6. ayda	Çalışmamızda VAS ile yapılan renk değerlendirmesinde 14 ve 21. günde çalışma grubu istatistiksel olarak daha başarılı bulunmuştur. Epitelizasyon, duyu kaybı ve işlem sonrası ağrı miktarı gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilmemiştir.

Literatür incelendiğinde, epitelize greft operasyonlarından sonra palatal bölgedeki açık yara yüzeyinin iyileşme sürecini değerlendirmek için; epitelizasyon [H_2O_2 ve direkt görüntüleme [84, 89, 164]], ağrı [VAS-ağrı[86, 165]], duyarlılık [STÖ[89, 163]] ve renk [VAS-estetik [84, 163]] parametreleri kullanılmıştır. H_2O_2 ile epitelizasyonun değerlendirildiği çalışmalardan Ustaoglu ve ark.[84] yaptığı çalışmada 14. günde DDLT grubunda, kontrol grubuna göre yara yüzeyinin epitelizasyonu istatistiksel olarak anlamlı derecede daha hızlı gerçekleşmiştir. Özcan ve ark.[89] yaptığı çalışmada epitelizasyon açısından 14 ve 21. günlerde TZF ve Islak gazlı bez arasında anlamlı farklılıklar varken, 14. günden itibaren BC ve Islak gazlı bez arasında ve 21. günden itibaren BC ve TZF arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Femminella ve ark.[164] tarafından yapılan çalışmada 14 ve 21. günlerde TZF uygulamasın epitelizasyon açısından daha başarılı olduğu tespit edilmiştir. H_2O_2 kullanılarak epitelizasyonun değerlendirildiği çalışmamızda da 14, 21 ve 28. günlerde probiyotiklerin yara yüzeyine topikal olarak uygulanmasının serum fizyolojik uygulaması ile karşılaştırılmasında epitelizasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

VAS skalası kullanılarak ağrının ve alınan ağrı kesici miktarının değerlendirildiği çalışmalardan Yıldırım ve ark.[86] tarafından yapılan çalışmada test gruplarında kontrol grubuna göre 3 ve 7. günlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az ağrı olduğu tespit edilmiştir ($P < 0.001$). Test gruplarının kendi içinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($P > 0.05$). En yüksek ortalama ağrı skoru kontrol grubunda 6.42 ± 1.83 'e ulaşırken, her iki test grubunda sırasıyla 1.67 ± 1.55 ve 1.92 ± 1.83 olarak tespit edilmiştir. Test-1 grubu 14. günden itibaren ağrı olmadığını, test-2 ve kontrol grupları ise 21. günden itibaren ağrı bildirmemiştir. 14. günde tüm gruplar arasında istatistiksel açıdan bir fark saptanamamıştır ($P > 0.05$). Tavelli ve ark.[165] tarafından yapılan çalışmada test gruplarındaki (Spongostan+Periacryl (1); DLP(Double Layered Protection), Periacryl (2), Spongostan (3), Periodontal pat (4)) hastalar kontrol grubundaki (yalnızca sütür) hastalardan daha düşük ağrı skorları göstermiştir. Özellikle greft alındıktan sonraki birinci ve ikinci günlerde, DLP grubu ile kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($P < 0.05$). İlerleyen günlerde DLP grubu, kontrol grubuna göre daha düşük VAS skorları ile ilişkilendirilmiştir. Diğer test grupları ile karşılaştırıldığında, DLP grubu 2 haftalık takip süresinin tamamı boyunca en düşük VAS değerleri göstermiştir ($P > .05$). Post operatif ilaç tüketimi değerlendirildiğinde,

kontrol grubundaki hastaların %50' si, başlangıçta uygulananın ötesinde ek dozlarda ağrı kesici ilaç aldığını bildirmiştir. En düşük ilaç tüketimi DLP grubu için rapor edilmiştir. Çalışmamızda da ilk hafta her gün daha sonra 14,21 ve 28. günlerde VAS skalası kullanılarak ağrı değerlendirilmesi yapılmıştır. Kontrol grubu çalışma grubuna göre daha az ağrı skorları gösterse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Alınan ağrı kesici miktarı açısından çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan herhangi bir fark bulunamamıştır.

Sözel Tanımlama Ölçeği kullanılarak yapılan duyarlılığın değerlendirildiği çalışmalardan Özcan ve ark.[89] tarafından yapılan çalışmada 14 ve 21. günlerde duyu skorları, WG ve BC gruplarına kıyasla TZF' de anlamlı derecede daha iyiydi. Dördüncü haftada TZF ve BC' de duyu kaybı benzer iken, WG ile karşılaştırıldığında hala farklılıklar vardı. Beşinci haftada tüm hastalar normal duyarlılığa sahipti. Keceli ve ark.[163] tarafından yapılan çalışmada MPE+WG grubundan üç hasta ve WG grubundan iki hasta kısmi duyu kaybı göstermiştir. Bununla birlikte, 4 haftalık iyileşme döneminden sonra etkilenen tüm hastalarda duyu ardışık olarak geri gelmiştir. STÖ kullanılarak duyarlılığın değerlendirildiği çalışmamızda da kontrol grubunda çalışma grubuna göre duyarlılık kaybı daha yüksekken bu fark sadece koronal bölgede 28. günde istatistiksel açıdan anlamlılığa ulaşmıştır($P < 0.05$).

VAS skalası kullanılarak renk uyumunun değerlendirildiği çalışmalardan Ustaoglu ve ark.[84] tarafından yapılan çalışmada DDLT grubu, 3, 7 ve 14. günlerde kontrol grubuna kıyasla VAS-Estetik ölçek puanlarıyla değerlendirildiğinde daha iyi renk uyumu göstermiştir. Keceli ve ark.[163] tarafından yapılan çalışmada VAS skorları $0,56 \pm 0,81$ ve $1,24 \pm 0,83$ ($p < 0,001$) olup, üçüncü haftaya doğru artış göstererek, WG ve MPE+WG gruplarında sırasıyla $4,75 \pm 1,65$ ve $5,12 \pm 1,41$ 'e ($p < 0,001$) ulaştığı tespit edilmiştir. İlk dört muayenede (7, 14, 21 ve 28.günlerde) ($p < 0.05$) hafif ama anlamlı bir fark dışında, çalışma grupları renk değerlendirmeleri açısından benzer bir seyir izlemiştir. VAS-Estetik skalası kullanılarak renk uyumunun değerlendirildiği çalışmamızda da ortalama VAS değerleri tüm zamanlar için çalışma grubunda daha başarılı bulunmuşken sadece 7 ve 14. günlerdeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($P < 0.05$).

Bu çalışmada da epitelizasyon, renk, ağrı ve duyarlılık kaybı değerlendirmesinde literatürde en sık başvurulan yöntemler olan: epitelizasyon için %3' lük H_2O_2 , VAS-Ağrı, VAS- Estetik ve duyarlılık kaybı için STÖ kullanılmıştır.

Epitelyal iyileşme sürecini geliştirmek için çeşitli antimikrobiyal ajanlar kullanılmakta ve yaranın enfeksiyonu ve kronikleşmesinin önlenmesi için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları; tuzlu su ile irrigasyon, nekrotik dokuların debridmanı ve mikrobiyal yükü azaltmak için lokal veya sistemik antibiyotikler ve antiseptikler gibi ilaçların uygulanmasıdır [166]. Özellikle antibiyotiklerin post-operatif yaygın kullanımı mikroorganizmaların antimikrobiyal ajanlara karşı metabolizmalarını ve genetik yapılarını değiştirerek direnç kazanmasına neden olabilmektedir. Çeşitli çalışmalarda, enfeksiyonlu yaraların (özellikle yanıklar ve kronik yaraların) tedavisi için antibiyotiklerin veya diğer ilaçların topikal kullanımının sistemik kullanıma göre daha faydalı olduğu belirtilmiş ve bu durum şu şekilde açıklanmıştır: Sistemik ajanların aktif maddeleri enfeksiyon bölgesindeki mikro dolaşım azaldığı için yeterli miktarlarda ulaşamakta ve biyofilmlere yeterli etkinliği gösteremeyip etkisiz kalmaktadır[167]. Mikrobiyal ilaç direncinin üstesinden gelmek için alternatif ve yeni ilaçlar geliştirmek için birçok çalışma yapılmıştır[5]. Ağız sağlığının iyileştirilmesi amacıyla son zamanlarda antibiyotiklere alternatif aynı zamanda topikal kullanıma uygun olan probiyotiklerin antimikrobiyal ajanların yerine kullanılması ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Probiyotiklerin işlem bölgesine topikal olarak uygulanması ve buna bağlı mikrobiyal direnç geliştirmemesi en büyük avantajlarındanıdır.

Alqahtani ve ark.(2021) tarafından yapılan bir çalışmada, peri-implant mukozitis tedavisinde cerrahi olmayan-mekanik debridmana adjuvan olarak probiyotik ile antibiyotik tedavisinin etkinliği karşılaştırılmıştır. Peri-implant mukozitisli kırk iki erkek birey çalışmaya dahil edilmiştir. Terapötik olarak hastalar rastgele 3 gruba ayrılmıştır: Grup-1: Cerrahi olmayan-mekanik debridman + Probiyotik; Grup-2: Cerrahi olmayan-mekanik debridman+ Antibiyotik; ve Grup-3: Tek başına cerrahi olmayan-mekanik debridman olarak belirlenmiştir. Peri-implant plak indeksi(PI), sondalamada kanama(BOP), sondalama derinliği(PD) ve krestal kemik kaybı(CBL) başlangıçta, 3 ve 6. aylık takipte kaydedilmiştir. İstatistiksel anlamlılığın göstergesi olarak $P<0.05$ seçilmiştir. 3 ve 6 aylık takiplerde Grup-2'de PI, BOP ve PD' nin Grup-1'e göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. 3 aylık takipte Grup-3'te PI, BOP ve PD Grup-2' ye göre daha yüksek görülmüştür. Tüm gruplardaki CBL, 6 aylık takibe kadar değişmeden kalmıştır. Adjuvan probiyotikli cerrahi olmayan-mekanik debridmanın, 6 aya kadar peri-implant mukozitis tedavisinde antibiyotik kullanımına göre daha etkili olduğu tespit edilmiştir[168]. Yapı-

lan bu çalışma probiyotiklerin çeşitli antimikrobiyal ajanların yerine kullanılması ile ilgili hipotezimi desteklemektedir.

Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda cerrahi enfeksiyon riskini ve cerrahi ile ilgili diğer yan etki oranlarını azaltmak ve bunların etkinliğinden sorumlu mekanizmaları belirlemek için probiyotiklerin ve sinbiyotiklerin uygulanmasına dayalı yaklaşım sistematik olarak gözden geçirilmiştir. 2018 yılında otuz beş çalışma dahil edilerek yapılan bir meta-analizde Probiyotikler ve Sinbiyotiklerin (Probiyotik+Prebiyotik) cerrahi enfeksiyon riskini ve cerrahi ile ilgili diğer yan etkileri azalttığı bulunmuştur. Sistematik derleme cerrahi öncesi veya sonrası Probiyotik ve/veya Simbiyotik takviyesi almış hastalardan oluşmaktadır. C-reaktif protein (CRP) ve Interlökin-6'nın (IL-6) önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur. Meta-analiz, probiyotik- ve sinbiyotik takviyesinin, abdominal distansiyon, diyare, pnömoni, sepsis, cerrahi alan enfeksiyonu (yüzeysel insizyon dahil) ve idrar yolu enfeksiyonu dahil olmak üzere Cerrahi ile ilişki enfeksiyonların insidansında ve ayrıca süresinde önemli azalma ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır[169].

Vanderhoof ve ark. (1999) tarafından akut bir enfeksiyona bağlı antibiyotik kullanan çocuklarda antibiyotik ile birlikte Lactobacillus rhamnosus GG, kullanımının antibiyotiğe bağlı diyare insidansını azaltmada etkisi plasebo kullanıma göre karşılaştırılmıştır. 6 ay ile 10 yaş arasında 202 çocuk çalışmaya dahil edilmiş ve 188'i protokolün tüm aşamalarını tamamlayabilmiştir. LGG, günde $1 \times 10^{10} - 2 \times 10^{10}$ koloni oluşturan ünite veya plasebo şeklinde ayakta tedavi ortamında oral antibiyotik tedavisi alan çocuklara çift kör randomize bir çalışmada uygulanmıştır. Hastalar gastrointestinal semptomların insidansı açısından her 3 günde bir telefonla temas yoluyla ağırlıklı olarak dışkı sıklığı ve tutarlılığı açısından sorgulanmıştır. Plasebo ile tedavi edilen yirmi beş, LGG ile tedavi edilen sadece 7 hasta, günde 2 veya daha fazla sıvı dışkı ile tanımladığı gibi diyareye sahipti. Lactobacillus GG' nin plasebo grubuna kıyasla onuncu günde antibiyotik tedavisi sırasında dışkı sıklığını önemli ölçüde azalttığı ve dışkı kıvamını artırdığı tespit edilmiştir. Lactobacillus GG, yaygın çocukluk çağı enfeksiyonları için oral antibiyotiklerle tedavi edilen çocuklarda antibiyotiğe bağlı diyare insidansını azalttığı bildirilmiştir[105].

Probiyotiklerin ağız sağlığı için de potansiyel uygulaması son zamanlarda, diş çürükleri, periodontal hastalıklar, ağız kokusu ve Candida Albicans enfeksiyonları dahil olmak üzere oral enfeksiyonların önlenmesinde ve tedavisinde yararlı olabileceğini öne

süren çalışmalar ile gösterilmiştir. Probiyotiklerin oral uygulaması ile ilgili çeşitli çalışmalar, laktobasillerin periodontopatojenlerin büyümesini inhibe etme kapasitesini bildirmiştir[170]. Bu gözlemler, ağız boşluğunda bulunan laktobasillerin ağız ekolojik dengesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Vıcarıo ve ark.(2013) tarafından başlangıçtan orta dereceye kadar kronik periodontitisli hastaların tedavisinde probiyotik bir ajan olarak *Lactobacillus reuteri* Prodentis uygulamasının klinik etkisini değerlendirmek amacıyla bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada *Lactobacillus reuteri* Prodentis kullanılan hastalarda tüm periodontal parametrelerde (plak indeksi, sondalamada kanama ve sondalama cep derinliklerinde) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterirken, plasebo ile tedavi edilen grupta, istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu *Lactobacillus reuteri* Prodentis' in oral uygulamasının, başlangıçta ila orta şiddette kronik periodontitisli sigara içmeyen hastalarda kısa vadeli klinik sonuçları iyileştirdiğini göstermektedir[130]. Yapılan başka çalışmalarda *Lactobacillus salivarius* WB21- içeren tabletlerin ve yağların oral yoldan verilmesi ile plak birikimini, periodontal cep derinliğini, sondalamada kanamayı ve ağızda kötü kokuyu azalttığı tespit edilmiştir[123].

Probiyotiklerin oral uygulamasının, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyelerini aşağı regüle ettiği ve ayrıca inflamasyon yanıtını baskıladığı ve konakçı immün yanıtını modüle ettiği gösterilmiştir [145, 146]. Bununla birlikte, iyileşme süreci üzerindeki etkileri yeterince çalışılmamıştır. Son yıllarda, yararlı bakterilerin bağışıklık tepkisi üzerindeki sistemik bir etki yoluyla cerrahi yara iyileşmesi ve yanıklar üzerindeki olası pozitif etkisi gösterilmiştir. Belirli *Lactobacillus reuteri* suşlarının, nöropeptit hormonu oksitosinin, vagus sinir aracılı yukarı regülasyonu ile yara iyileştirme özelliklerini artırabileceğini gösteren bulgular vardır. Daha önce in vitro olarak probiyotik laktobasillerin interlökin (IL)-1 β varlığında insan diş eti fibroblastları tarafından prostaglandin E2 (PGE2) üretimini uyarabildiğini ve böylece muhtemelen yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada da kullanmış olduğumuz laktik asit bakterileri, antibakteriyel özelliklere sahip olan ve patojenik mikroorganizmaların çoğalmasını engelleyen laktik asit üretirler[137, 138]. Laktik asit bakterilerinden olan *Lactobacillus Plantarum*'un farelerde deneysel bir yanık modelinden elde edilen sonuçlar, *L. Plantarum*'un fagosit aktivitesinin artmasına ve doku onarımına yol açtığını ve böylece yara iyileşmesine olumlu katkı-

ları olduğunu göstermiştir[139]. Başka bir çalışmada Pinto ve ark. (2011), *Lactobacillus plantarum* tarafından üretilen plantarisin A'nın insan keratinositlerinin çoğalması ve göçü üzerindeki etkisini in vitro olarak değerlendirmiştir[142]. Plantarisin A'nın insan keratinositlerinin çoğalmasını ve göçünü desteklediğini ve ayrıca IL-8 üretimini arttırdığını bulmuştur[143, 144].



Çizelge 9. Probiyotiklerin yara iyileşmesinde kullanıldığı insan çalışmaları

Yazar	Yıl	Çalışma Şekli	Kanıt Düzeyi	Probiyotik	Doz	HastaPopülasyonu	Kontrol	Bulgular
Peral	2010	Pilot	III	L.Plantarum	10 ⁵ günlük yara yatağına	Kronik venöz ülser	Kontrol grubu yok	Probiyotik bakteri yükünü azalttı, bağışıklık hücrelerini artırdı, inflamatuvar üretimi modifiye etti, iyileşmeyi artırdı.
Peral	2009	Randomize Kontrollü Çalışma(RCT)	II	L.Plantarum	10 ⁵ günlük yara yatağına	Enfekte 3. dereceden ve 2. dereceden yanık, enfekte olmayan 3.dereceden yanık	Gümüş Sülfadiazin	Enfekte olmayan 3. derece: etki yok. Enfekte 2. derece: bakteri yükünü azaltmada, granülasyonu ve iyileşmeyi teşvik etmede SD-Ag kadar etkili değil. Enfekte 3. derece: daha büyük numune boyutunda iyileşme muhtemelen önemli ölçüde iyileşme.
Zoccali	2016	Pilot	III	Probiyotik kaynaklı aktif prensipler	Bilinmiyor	CO2 lazer	Geçmiş Kontroller	Probiyotik eritem ve ödemi azalttı.
Twetman	2018	Randomize Kontrollü Çalışma(RCT)	II	L. Reuteri	8 gün boyunca günde 2 kere 5.10 ⁸	Oral mukoza punch biyopsisi	Kontrol Pastilleri	1 hafta boyunca probiyotik matrix metallo-proteinaz ve interferonları etkilemedi.
Dimarzio	1999	Randomize Kontrollü Çalışma(RCT)	II	S. thermophilus	Bilinmeyen doz, 0.5g 7 gün boyunca günde 2 kere	Patolojik bir durum yok	Losyon	Probiyotik cilt seramidlerini artırdı.
Dimarzio	2008	Pilot Çalışma	III	S. thermophilus	1.7g/5ml 20 ml solüsyon içinde günde 2 kere	Yaşlı	Losyon	Seramidlerde artış ve hidrasyon.

Probiyotiklerin yara iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirildiği Kusumaningsih ve ark.(2021) tarafından yapılan bir çalışmada travmatik ülserli Wistar sıçanlarında *L. casei* Shirota Probiyotiklerinin topikal ve sistemik uygulamasından sonra fibroblast hücre ve kan damarı sayısındaki değişim araştırılmıştır. Mandibular anterior labial fornikste travmatik ülserler oluşturulmuş ve daha sonra denek sıçanlar 6 gruba ayrılmıştır. Gruplar: 3 gün boyunca distile su kullanan kontrol grubu, 7 gün boyunca distile su kullanan kontrol grubu, 3 gün boyunca topikal probiyotik tedavisi gören grup, 7 gün boyunca topikal probiyotik tedavisi gören grup, 3 gün boyunca sistemik probiyotik tedavisi alan grup, 7 gün boyunca sistemik probiyotik alan grup olacak şekilde belirlenmiştir. Kontrol grubundaki sıçanlara 3 veya 7 gün boyunca her gün 20 µL/20 g vücut ağırlığına kadar distile su verilmiştir. Topikal tedavi gruplarına da 3 veya 7 gün boyunca 10.9×10^7 hücre/kg vücut ağırlığına kadar probiyotikler intraoral damla yöntemi ile verilmiştir. Sistemik probiyotik gruplarına da 10.9×10^7 hücre/kg vücut ağırlığına kadar probiyotikler oral gavaj kullanarak verilmiştir. Distile su ve topikal/sistemik probiyotikler verildikten sonra 4. ve 8. günlerde mandibular labial forniksten doku örnekleri alınmıştır. Doku örneklerinin değerlendirmeleri ışık mikroskobu ile yapılmıştır. Denek hayvanlarda travmatik ülserlerin tedavisi için probiyotiklerin topikal ve sistemik uygulanmasından sonra fibroblastların ve kan damarlarının sayısında önemli farklılıklar gözlemlenmiştir. Bu çalışma, probiyotiklerin art arda 7 gün boyunca topikal uygulamasının diğer gruplara kıyasla en yüksek sayıda fibroblast ve kan damarı ürettiğini, en düşük sayıda fibroblast ve kan damarının 3 gün boyunca distile su uygulanan grupta olduğunu göstermiştir. Ayrıca topikal uygulamanın fibroblast ve kan damarlarının sayısını arttırmada daha etkili olduğu tespit edilmiştir[171].

Pedersen ve ark. (2019) tarafından 3 aylık bir süre boyunca tekrarlayan aftözstomatitli (RAS) hastalarda probiyotik takviyesinin aft lezyonlarının şiddeti ve ağrısı üzerindeki etkisini araştıran çalışmada, minör ve majör RAS' lı 20 hasta test ve kontrol olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Test grubuna 90 gün boyunca günde iki kez olacak şekilde *Lactobacillus reuteri* suşu içeren pastiller verilmiştir. Test pastilleri (Prodentis, BioGaia AB, İsveç) iki probiyotik suşun, *Lactobacillus reuteri* DSM17938 ve ATCC PTA 5289' un bir karışımını ve pastil başına her suşun en az 5×10^8 canlı bakterisini içermektedir. Plasebo pastilleri de aynı bileşim şekline ve tada sahip ancak bakteri içermiyordu. Altı lezyon özelliğinden (sayı, boyut, süre, ülserizasyon, bölge ve ağrı)

oluşan Ülser Şiddet Skoru (USS) başlangıçta ve müdahaleden sonra hesaplanıp, lezyonlara bağlı oral ağrı, VAS ile hastalara tahmin ettirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre; USS' de ve ağrıda azalma 90 gün sonra her iki grupta da belirgin bir şekilde gerçekleşmiş fakat sadece test grubunda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Ne başlangıçta ne de takipte gruplar arasında USS' de anlamlı fark bulunmamıştır. *L. reuteri* ile günlük takviyeler, 90 günlük bir süre boyunca aftız lezyonlarının şiddetini azaltmıştır ancak iyileşmede plaseboya göre anlamlı fark bulunamamıştır[172].

Twetman ve ark. (2018) tarafından yapılan bir çalışmada probiyotik laktobasillerin topikal uygulamalarının standart ağız yaralarının iyileşmesi üzerindeki etkisi araştırılmıştır. 10 hasta üzerinde yapılan bu pilot çalışmada, randomize, plasebo kontrollü, çift kör ve çapraz geçişli bir tasarım kullanılmıştır. Hastalar test veya plasebo olacak şekilde randomize edilmiştir. 8 gün boyunca test grubundaki hastalara 5.10^8 CFU laktobasillus reuteri içeren pastiller verilmiştir. Daha sonra oral mukozalarından punch yardımıyla biyopsiler alınmış ve pastillere ek olarak günde 1 damla olacak şekilde 8.10^7 CFU *L. reuteri* suşunu içeren ürünleri yara üzerine topikal olarak 8 gün boyunca uygulamaları istenmiştir. İyileşme 2, 5 ve 8 gün sonra klinik olarak Modifiye iyileşme indeksi ile fotoğraflar üzerinden, ağrı da VAS kullanılarak skorlanmıştır. 4 haftalık bir arınma döneminden sonra aynı işlemler tekrarlanmış ve yara bölgesindeki eksüda filtre kâğıtları ile toplanmış ve multipleks ile seçilen sitokin ve kemokinlerin seviyeleri belirlenmiştir. ELISA ile oksitosin tayini için biyopsi öncesi ve iyileşme sonrası tükürük örnekleri alınmıştır. Biyopsi sonrası ağrı ve/veya rahatsızlığın olduğu ortalama gün sayısı her iki grupta da benzer bulunmuştur. (2.5 gün; aralık 0-8). Çalışma süresi boyunca ağrı ve rahatsızlık için kümülâtif ortalama VAS değerleri, test grubunda 8.7 ve plasebo grubunda 11.9 olduğu tespit edilmiş. 2 ve 5 günlük kontrollerde test grubunda iyileşmeye yönelik açık bir eğilim tespit edilmiş ancak plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Tümör nekroz faktörü ve kemokin interlökin 8'in (IL-8) özellikle 5 ve 8. günlerde plasebo ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu fakat farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Plasebo grubunda tükürük oksitosin seviyeleri, 8 günlük tedavide anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur[173].

Ağız sağlığı için 'en iyi' probiyotik seçimi tartışmalı bir konudur. Bu çalışma için probiyotik olarak *Lactobacillus reuteri* kullanıldı çünkü *Lactobacilli* ağız boşluğunda

bulunur ve oral patojenlerin büyümesine müdahale etme konusunda değişen yeteneklere sahip olduğu gösterilmiştir[174]. *L. reuteri* ile ilgili yapılan bir çalışmada Krohn rahatsızlığı olan pediatrik hastalarda proinflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılamak için aday probiyotik insan kaynaklı *L. reuteri*'nin potansiyel etkinliği veya kapasitesi test edilmiştir. *L. reuteri*'nin, temastan bağımsız bir mekanizma ile *Escherichia coli* lipopolisakkarit (LPS) ile aktive olan insan monositleri/makrofajlarından proinflamatuvar TNF üretimini baskıladığı gözlemlenmiştir[175]. Yine *Laktobasillus reuteri* ile ilgili yapılan başka bir çalışmada, *L. reuteri* içeren tabletlerin kullanımının tükürükte toplam bakteri sayısında azalma; *P. Intermedia* ve *P. gingivalis* gibi subgingival numunelerde farklı hedef periodontal patojenlerin sayılarında açık bir azalma ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir[128]. Poutahidis ve ark. (2013) tarafından *L. reuteri* ile ilgili yapılan başka bir çalışmada *L. reuteri* ile diyet takviyesinin bir vagus siniri aracılı yol ile nöropeptit hormonu oksitosinin yukarı regülasyonuna, granülasyon dokusunun hızlandırılmış olgunlaşmasına ve kollajen birikimine, insan keratinositlerinin çoğalmasını ve göçünü desteklediğine, IL-8 üretimini artırdığına, yara iyileşmesi sırasında inflamatuvar olayların daha hızlı ilerlemesi ile sıkıştırılmış klasik yara onarım kaskadı ve son olarak yara iyileşme sürecinin hızlanmasına yol açtığı bulunmuştur[9, 10].

Çalışmamızda cerrahi tekniğin başarısını sınırlandırabilecek ve yara iyileşmesi üzerinde olumsuz etkileri bilinen rehabilite edilmemiş sistemik rahatsızlıkları (Diyabet, Romatoid artrit, Nörolojik hastalıklar ve Hipertansiyon) olan hastalar[177, 178], dış etini etkileyen ilaç kullanımı [Antihipertansifler (Kalsiyum kanal blokörleri: Nifedipin, Verapamil, Diltiazem, Amlodipin), immünsüpresif ilaçlar (Siklosporin A), Antikonvülsan ilaçlar (Fenitoin)] sigara tüketimi[179], daha önceden palatal alandan greft alınmış olması, hamilelik veya emzirme durumu çalışmadan çıkarılma kriterleri olarak belirlenmiştir.

Bu çalışmada çıkarılma kriterlerinden olan sigara içiminin palatal donör saha iyileşmesi üzerine etkilerinden bahsetmeliyiz. Sigara içiminin SDG iyileşmesi, boyutsal değişimleri ve donör alan yara iyileşmesi üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmada SDG boyutlarının ameliyat sonrası önemli ölçüde değiştiği tespit edilmiştir. Ameliyattan 90 gün sonra, SDG genişliği, uzunluğu ve alanı sigara içmeyenlerde sırasıyla %31, %22 ve %44 ve sigara içenlerde %44, %25 ve %58 olacak şekilde azaldığı tespit edilmiştir (Gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır). Hem sigara içenlerde hem de

içmeyenlerde (sırasıyla 5.4 ve 4.8 mm) önemli keratinize doku artışları gözlenmiştir; sigara içmeyenlerde (%92) sigara içenlere (%20) göre çok daha yaygın olduğu tespit edilmiştir. Sigaranın, post- operatif epitelize greft boyut değişimi üzerinde fark edilebilir bir etkisi olmamasına rağmen, epitelizasyonu geciktirerek donör bölge yara iyileşmesini olumsuz etkilediği bildirilmiştir[179].

Çalışmada anket, öznel özellikleri değerlendirmek için uygun bir ölçüm aracı olan psikometrik yanıt ölçeği olan Görsel Analog Skala (VAS) temel alınarak hazırlanmıştır. Bir VAS değişkenine yanıt verirken, katılımcılar yüz milimetre aralıklı iki uç nokta arasındaki sürekli bir çizgi boyunca bir konum belirterek bir ifadeye katılma düzeylerini belirtirler. Çalışmada görsel değerlendirme ve ağrı değerlendirmesi hassasiyeti kabul edilebilir olan ve tekrarlanabilir olan VAS skalası kullanılarak yapılmıştır. Hastaların VAS skalasını kullanırken ki fizyolojik ve psikolojik durumunun işaretlemelerini etkilemesi; bazı hastaların da rastgele işaretleme yapabilmeleri VAS skalası ile ilgili dezavantajlardandır[180, 181].

Çalışmada palatal bölgeden greft alınması sonrası topikal olarak probiyotik uygulamasının renk ve duyarlılık açısından olumlu etkileri gözlemlenmiştir. Ağrı ve epitelizeasyon açısından herhangi bir olumlu etkisi tespit edilememiştir. Bu durumun muhtemel sebepleri şu şekilde sıralanabilir:

- Kullanılan probiyotik türü: *L. reuteri* çalışmalarda yaygın olarak kullanılmasına rağmen bu çalışmalar genellikle sistemik kullanım üzerine kurgulanmıştır. *L. reuteri*'nin topikal etkisi gruplar arası fark oluşturmada yeterli olmamış olabilir.
- Probiyotik uygulanım metodu: Çalışmamızda hastalara *L. reuteri* 10 gün boyunca topikal olarak yara bölgelerine damlatarak kullanmaları önerilmiştir. Bu uygulama şekli probiyotiklerin bölgede etkili olabilmeleri için yeterli olmamış olabilir.
- Probiyotik kullanım dozu: Çalışmamızda kullanılan probiyotik ürününün her beş damlası yüz milyon aktif *L. reuteri* içermektedir. Günde 2 damla olacak şekilde kullanımını önerdiğimiz probiyotik ürün, topikal uygulama için yeterli konsantrasyona ulaşmak için yetersiz olabilir.
- Hasta kooperasyonu: Hastaların ürünleri hekimin önerdiği şekilde ve sürede kullanıp kullanmadığı bilinmemektedir.

Çalışmamızın en büyük limitasyonu 2020 yılında tüm dünyayı etkisi altına alan Covid-19 pandemisi nedeniyle örneklem sayısının planlanandan çok daha az sayıda olmasıdır. Her grupta 25'er toplamda 50 hasta olacak şekilde planlanan çalışmamızda toplam olarak 24 hastanın takipleri tamamlanabilmiştir. Bu nedenle çalışmanın bir pilot ve öncül çalışma olarak değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Çalışmadaki bir diğer limitasyonda epitelize greft boyutlarının standardize edilmiş olmamasıdır. Greft boyutlarının artışı hastaların ağrı algılarının artmasına neden olabilmektedir[165]. Ayrıca klinik çalışmalardaki ortak sınırlamalar bu çalışma için de geçerlidir. Bunlar: Histolojik değerlendirme yapılmaması, subjektif değerlendirmeler(VAS-Ağrı) ve değerlendirme aralıklarının geniş olması olarak sıralanabilir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Epitelize greft operasyonlarından sonra donör bölgedeki yara yüzeyine topikal olarak probiyotik uygulaması ile değerlendirme parametreleri açısından:

- Araştırmaya katılan hastalar tarafından çalışma ürünü iyi tolere edildi ve herhangi bir komplikasyon yaşanmadı.
- Epitelizasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark gözlenmemiştir.
- Ağrı skorları açısından çalışma ve kontrol grupları açısından herhangi bir fark bulunamamıştır.
- Duyarlılık açısından çalışma grubunun daha başarılı olduğu; sadece 28. günde koronal bölgede istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir.
- Estetik renk değerlendirmesi açısından çalışma grubunun 14 ve 21. günlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha başarılı olduğu saptanmıştır.

Çalışmadaki örneklem sayısının artırılmasına, ileri ve daha detaylı değerlendirme kriterlerinin uygulandığı kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

1. Zucchelli, G. and I.J.P. Mounssif, *Periodontal plastic surgery*. 2015. **68**(1): p. 333-368.
2. &, L.T.A.R.M.H.A.S.B.M.F.S.-L.d.A. and G.R.H.-L. Wang1, *Pain perception following epithelialized gingival graft harvesting: a randomized clinical trial*. *Clinical Oral Investigations*, 2018. **23**: p. 459–468.
3. Camargo, P.M., P.R. Melnick, and E.B.J.P. Kenney, *The use of free gingival grafts for aesthetic purposes*. 2001. **27**(1): p. 72-96.
4. Sullivan, H.C. and J.H. Atkins, *Free autogenous gingival grafts. I. Principles of successful grafting*. *Periodontics*, 1968. **6**(3): p. 121-129.
5. Amaliya, A., et al., *Histological assessment of palatal donor site wound healing after application of Moringa Oleifera Lamarck leaf extract in rats*. 2019. **13**(2): p. 248.
6. Farnoush, A.J.J.o.p., *Techniques for the protection and coverage of the donor sites in free soft tissue grafts*. 1978. **49**(8): p. 403.
7. Tenover, F.C.J.T.A.j.o.m., *Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria*. 2006. **119**(6): p. S3-S10.
8. Teughels, W., et al., *Clinical and microbiological effects of Lactobacillus reuteri probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study*. 2013. **40**(11): p. 1025-1035.
9. Tsiouris, C.G. and M.G.J.W.M. Tsiouri, *Human microflora, probiotics and wound healing*. 2017. **19**: p. 33-38.
10. Poutahidis, T., et al., *Microbial symbionts accelerate wound healing via the neuropeptide hormone oxytocin*. 2013. **8**(10): p. e78898.
11. MICHAEL G. NEWMAN, H.H.T., PERRY R. KLOKKEVOLD, FERMIN A. CARRANZA., *CARRANZA'S CLINICAL PERIODONTOLOGY*. TENTH ed. 2006: SAUNDER ELSEVIER. 46-67.
12. Wheeler, R.C.J.J.o.p.D., *Complete crown form and the periodontium*. 1961. **11**(4): p. 722-734.
13. Ainamo, J. and H.J.T.J.o.P. Loe, *Anatomical characteristics of gingiva. A clinical and microscopic study of the free and attached gingiva*. 1966. **37**(1): p. 5-13.
14. Bowers, G.M.J.T.J.o.P., *A study of the width of attached gingiva*. 1963. **34**(3): p. 201-209.
15. Kohl, J.T., H.A.J.O.S. Zander, *Oral Medicine, Oral Pathology, and O. Radiology, Morphology of interdental gingival tissues*. 1961. **14**(3): p. 287-295.
16. Tugnait, A. and V.J.J.o.d. Clerehugh, *Gingival recession—its significance and management*. 2001. **29**(6): p. 381-394.
17. Kassab, M.M. and R.E.J.T.J.o.t.A.D.A. Cohen, *The etiology and prevalence of gingival recession*. 2003. **134**(2): p. 220-225.
18. Sangnes, G., P.J.C.D. Gjermo, and O. Epidemiology, *Prevalence of oral soft and hard tissue lesions related to mechanical toothcleansing procedures*. 1976. **4**(2): p. 77-83.
19. Loe, H., Å. Ånerud, and H.J.J.o.p. Boysen, *The natural history of periodontal disease in man: prevalence, severity, and extent of gingival recession*. 1992. **63**(6): p. 489-495.

20. Albandar, J. and A.J.J.o.p. Kingman, *Gingival recession, gingival bleeding, and dental calculus in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994*. 1999. **70**(1): p. 30-43.
21. Beertsen, W.t., et al., *Loss of connective tissue attachment in the marginal periodontium of the mouse following blockage of eruption: Light microscopic observations*. 1982. **17**(6): p. 640-656.
22. Klingsberg, J. and E.O.J.J.o.d.r. Butcher, *Comparative histology of age changes in oral tissues of rat, hamster, and monkey*. 1960. **39**(1): p. 158-169.
23. Smukler, H. and J.J.J.o.P. Landsberg, *The toothbrush and gingival traumatic injury*. 1984. **55**(12): p. 713-719.
24. Baker, D. and G.J.J.o.C.P. Seymour, *The possible pathogenesis of gingival recession: a histological study of induced recession in the rat*. 1976. **3**(4): p. 208-219.
25. Litonjua, L.A., et al., *Toothbrushing and gingival recession*. 2003. **53**(2): p. 67-72.
26. Miles, A., *The Life Cycle of the Temporomandibular Joint*. 1968, SAGE Publications.
27. Löst, C. and W.J.D.z.Z. Geurtsen, *Periodontal changes after temporary diffusion of Toxavit in the proximal space. An experimental animal histological study*. 1984. **39**(5): p. 379-387.
28. Wennström, J.L., et al., *Some periodontal tissue reactions to orthodontic tooth movement in monkeys*. 1987. **14**(3): p. 121-129.
29. Ruf, S., et al., *Does orthodontic proclination of lower incisors in children and adolescents cause gingival recession?* 1998. **114**(1): p. 100-106.
30. Beck, J. and G.J.J.o.p.r. Koch, *Characteristics of older adults experiencing periodontal attachment loss as gingival recession or probing depth*. 1994. **29**(4): p. 290-298.
31. Lindhe, J., et al., *Dimensional alteration of the periodontal tissues following therapy*. 1987. **7**(2): p. 9.
32. Van der Velden, U., et al., *Scientific basis for the treatment of periodontitis*. 1997: p. 794-816.
33. Ramfjord, S.P. and R.R. Nissle, *The modified Widman flap*. 1974.
34. Parma-Benfenali, S., et al., *The effect of restorative margins on the postsurgical development and nature of the periodontium. Part I*. 1985. **5**(6): p. 30-51.
35. Björn, A.-L., H. Björn, and B.J.O.r. Grkovic, *Marginal fit of restorations and its relation to periodontal bone level. II. Crowns*. 1970. **21**(3): p. 337-346.
36. Davenport, J.C., *Color atlas of removable partial dentures*. 1988: BC Decker, Incorporated.
37. Addy, M., et al., *The distribution of plaque and gingivitis and the influence of toothbrushing hand in a group of South Wales 11–12 year-old children*. 1987. **14**(10): p. 564-572.
38. Khocht, A., et al., *Gingival recession in relation to history of hard toothbrush use*. 1993. **64**(9): p. 900-905.
39. Rajapakse, P.S., et al., *Does tooth brushing influence the development and progression of non-inflammatory gingival recession? A systematic review*. 2007. **34**(12): p. 1046-1061.
40. Abrams, H. and R.A.J.J.o.t.A.D.A. Kopczyk, *Gingival sequela from a retained piece of dental floss*. 1983. **106**(1): p. 57-58.
41. Everett, F.G. and P.W.J.T.J.o.P. Kunkel Sr, *Case Report: Abrasion Through the Abuse of Dental Floss*. 1953. **24**(3): p. 186-187.

42. Walters, J. and E.J.I.j.o.d.h. Chang, *Periodontal bone loss associated with an improper flossing technique: a case report*. 2003. **1**(2): p. 115-119.
43. Gillette, W.B. and R.L.J.T.J.o.t.A.D.A. Van House, *Ill effects of improper oral hygiene procedures*. 1980. **101**(3): p. 476-481.
44. Hallmon, W.W., et al., *Flossing clefts: Clinical and histologic observations*. 1986. **57**(8): p. 501-504.
45. Mayers, L.B., et al. *Prevalence of body art (body piercing and tattooing) in university undergraduates and incidence of medical complications*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2002. Elsevier.
46. Greif, J., W. Hewitt, and M.L.J.C.N.R. Armstrong, *Tattooing and body piercing: Body art practices among college students*. 1999. **8**(4): p. 368-385.
47. Boardman, R. and R.J.J.o.t.C.D.A. Smith, *Dental implications of oral piercing*. 1997. **25**(3): p. 200.
48. Campbell, A., et al., *Tongue piercing: impact of time and barbell stem length on lingual gingival recession and tooth chipping*. 2002. **73**(3): p. 289-297.
49. Sardella, A., et al., *Labial piercing resulting in gingival recession. A case series*. 2002. **29**(10): p. 961-963.
50. Soileau, K.M.J.T.J.o.t.A.D.A., *Treatment of a mucogingival defect associated with intraoral piercing*. 2005. **136**(4): p. 490-494.
51. Houston, W., C. Stephens, and W.J.A.t.o.O.O.B.-H. Tulley, *The scope of orthodontic practice*. 1992: p. 1-13.
52. Epstein, J. and C.J.O.s. Scully, oral medicine, oral pathology, *Herpes simplex virus in immunocompromised patients: growing evidence of drug resistance*. 1991. **72**(1): p. 47-50.
53. Ficarrd, G.J.O.s., oral medicine, oral pathology, *Oral lesions of iatrogenic and undefined etiology and neurologic disorders associated with HIV infection*. 1992. **73**(2): p. 201-211.
54. Prato, G.P., et al., *Viral etiology of gingival recession. A case report*. 2002. **73**(1): p. 110-114.
55. Kumar, A. and S.S.J.J.o.i.s.o.p. Masamatti, *A new classification system for gingival and palatal recession*. 2013. **17**(2): p. 175.
56. Mahajan, A.J.D.h., *Mahajan's modification of miller's classification for gingival recession*. 2010. **1**(2): p. 45-50.
57. Nordland, W.P. and D.P.J.J.o.p. Tarnow, *A classification system for loss of papillary height*. 1998. **69**(10): p. 1124-1126.
58. Pini-Prato, G., et al., *Classification of dental surface defects in areas of gingival recession*. 2010. **81**(6): p. 885-890.
59. Zucchelli, G., T. Testori, and M.J.J.o.p. De Sanctis, *Clinical and anatomical factors limiting treatment outcomes of gingival recession: a new method to predetermine the line of root coverage*. 2006. **77**(4): p. 714-721.
60. Ozelik, O., G. Seydaoglu, and M.C.J.J.o.p. Haytac, *An explorative study to develop a predictive model based on avascular exposed root surface area for root coverage after a laterally positioned flap*. 2015. **86**(3): p. 356-366.
61. Wennström, J.L.J.A.o.p., *Mucogingival therapy*. 1996. **1**(1): p. 671-701.

62. Prato, G.P., C. Clauser, and P.J.P. Cortellini, *Periodontal plastic and mucogingival surgery*. 1995. **9**(1): p. 90-105.
63. Zucchelli, G. and M.J.E.J.o.E.D. De Sanctis, *Modified two-stage procedures for the treatment of gingival recession*. 2013. **8**(1).
64. Zucchelli, G. and M.J.J.o.p. De Sanctis, *Treatment of multiple recession-type defects in patients with esthetic demands*. 2000. **71**(9): p. 1506-1514.
65. De Sanctis, M. and G.J.J.o.c.p. Zucchelli, *Coronally advanced flap: A modified surgical approach for isolated recession-type defects: Three-year results*. 2007. **34**(3): p. 262-268.
66. Zucchelli, G., et al., *Laterally moved, coronally advanced flap: A modified surgical approach for isolated recession-type defects*. 2004. **75**(12): p. 1734-1741.
67. Cairo, F., U. Pagliaro, and M.J.J.o.c.p. Nieri, *Treatment of gingival recession with coronally advanced flap procedures: a systematic review*. 2008. **35**: p. 136-162.
68. Wennström, J.L. and G.J.J.o.c.p. Zucchelli, *Increased gingival dimensions. A significant factor for successful outcome of root coverage procedures? A 2-year prospective clinical study*. 1996. **23**(8): p. 770-777.
69. Newman, M. and H. Takei, *Periodontal plastic and esthetic surgery. Carranza's Clinical Periodontology*. 2006, Philadelphia: Saunders.
70. Agudio, G., et al., *Free gingival grafts to increase keratinized tissue: A retrospective long-term evaluation (10 to 25 years) of outcomes*. 2008. **79**(4): p. 587-594.
71. Hawley, C.E. and H.J.J.o.P. Staffileno, *Clinical evaluation of free gingival grafts in periodontal surgery*. 1970. **41**(2): p. 105-112.
72. Snyder, A.J.J.J.o.P.P., *A technic for free autogenous gingival grafts*. 1969. **40**(12): p. 702-706.
73. *The Effects of Low-Level Laser Therapy on Palatal Mucoperiosteal Wound Healing and Oxidative Stress Status in Experimental Diabetic Rats*. 2013. **31**(7): p. 315-321.
74. Clark, R.A., *The molecular and cellular biology of wound repair*. 2013: Springer Science & Business Media.
75. Von den Hoff, J.W., J.C. Maltha, and A.M. Kuijpers-Jagtman, *Palatal wound healing: the effects of scarring on growth, in Cleft lip and palate*. 2006, Springer. p. 301-313.
76. Clark, R.J.T.m. and c.b.o.w. repair, *Wound repair. Overview and general considerations*. 1994.
77. McPherson, J.M.J.C.m., *The utility of collagen-based vehicles in delivery of growth factors for hard and soft tissue wound repair*. 1992. **9**(3-4): p. 225-234.
78. Nakato, H. and K.J.B.E.B.A.-G.S. Kimata, *Heparan sulfate fine structure and specificity of proteoglycan functions*. 2002. **1573**(3): p. 312-318.
79. Desmoulière, A. and G. Gabbiani, *The role of the myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases, in The molecular and cellular biology of wound repair*. 1988, Springer. p. 391-423.
80. Brasher, W.J., T.D. Rees, and W.A. Boyce, *Complications of free grafts of masticatory mucosa. Journal of periodontology*, 1975. **46**(3): p. 133-138.
81. Woodruff, L.D., et al., *The efficacy of laser therapy in wound repair: a meta-analysis of the literature*. 2004. **22**(3): p. 241-247.

82. Hamblin, M.R. and T.N. Demidova. *Mechanisms of low level light therapy*. in *Mechanisms for low-light therapy*. 2006. International Society for Optics and Photonics.
83. Mârțu, S., et al., *Healing process and laser therapy in the superficial periodontium: a histological study*. 2012. **53**(1): p. 111-116.
84. Ustaoglu, G., et al., *Low-level laser therapy in enhancing wound healing and preserving tissue thickness at free gingival graft donor sites: a randomized, controlled clinical study*. 2017. **35**(4): p. 223-230.
85. Bartold, P.M., O.W. Wiebkin, and J.C. Thonard, *Glycosaminoglycans of Human Gingival Epithelium and Connective Tissue*. Connective Tissue Research, 1981. **9**(2): p. 99-106.
86. Yıldırım, S., et al., *Effect of topically applied hyaluronic acid on pain and palatal epithelial wound healing: An examiner-masked, randomized, controlled clinical trial*. 2018. **89**(1): p. 36-45.
87. Saluja, H., V. Dehane, and U.J.A.o.m.s. Mahindra, *Platelet-Rich fibrin: A second generation platelet concentrate and a new friend of oral and maxillofacial surgeons*. 2011. **1**(1): p. 53.
88. Dohan, D.M., et al., *Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features*. 2006. **101**(3): p. e45-e50.
89. Ozcan, M., et al., *Effects of Platelet-Rich Fibrin on Palatal Wound Healing After Free Gingival Graft Harvesting: A Comparative Randomized Controlled Clinical Trial*. 2017. **37**(5).
90. Petersen, J.K., et al., *A comparison between 2 absorbable hemostatic agents: gelatin sponge (Spongostan®) and oxidized regenerated cellulose (Surgicel®)*. 1984. **13**(5): p. 406-410.
91. Rossmann, J.A. and T.D.J.J.o.p. Rees, *A comparative evaluation of hemostatic agents in the management of soft tissue graft donor site bleeding*. 1999. **70**(11): p. 1369-1375.
92. Bakaéen, G. and J.J.J.o.C.P. Strahan, *Effects of a 1% chlorhexidine gel during the healing phase after inverse bevel mucogingival flap surgery*. 1980. **7**(1): p. 20-25.
93. Kozlovsky, A., et al., *Effect of local antimicrobial agents on excisional palatal wound healing: a clinical and histomorphometric study in rats*. 2007. **34**(2): p. 164-171.
94. Gorbach, S.J.D. and L. Disease, *Probiotics in the third millennium*. 2002. **34**: p. S2-S7.
95. Fijan, S., et al., *Efficacy of using probiotics with antagonistic activity against pathogens of wound infections: an integrative review of literature*. 2019. **2019**.
96. JH., M., *Probiotics: do they have a role in oral medicine and dentistry?* European Journal of Oral Sciences, 2005. **113**: p. 188–196.
97. Beers, M. and R.J.T.M.M. Berkow, *Infectious diseases: antibacterial drugs*. 1999. **17**: p. 1101-1127.
98. Lee, Y.-K., S.J.T.i.F.S. Salminen, and Technology, *The coming of age of probiotics*. 1995. **6**(7): p. 241-245.
99. Roberfroid, M.B.J.T.A.j.o.c.n., *Prebiotics and probiotics: are they functional foods?* 2000. **71**(6): p. 1682S-1687S.
100. Juntunen, M., et al., *Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection*. 2001. **8**(2): p. 293-296.
101. Salminen, S., et al., *Functional food science and gastrointestinal physiology and function*. 1998. **80**(S1): p. S147-S171.

102. Saxelin, M.J.F.R.I., *Lactobacillus GG—a human probiotic strain with thorough clinical documentation*. 1997. **13**(2): p. 293-313.
103. Cohen, P.S. and D.C. Laux, [24] *Bacterial adhesion to and penetration of intestinal mucus in vitro*, in *Methods in enzymology*. 1995, Elsevier. p. 309-314.
104. Isolauri, E., et al., *Lactobacillus casei strain GG reverses increased intestinal permeability induced by cow milk in suckling rats*. 1993. **105**(6): p. 1643-1650.
105. Vanderhoof, J.A., et al., *Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children*. 1999. **135**(5): p. 564-568.
106. Collins, J., L. Murphy, and L.J.G. O'Mahony, *A controlled trial of probiotic therapy in the CD45 RBhi transfer model to colitis*. 1999. **116**: p. G3382.
107. Silva, M., et al., *Antimicrobial substance from a human Lactobacillus strain*. 1987. **31**(8): p. 1231-1233.
108. Ouwehand, A.J.L.A.B., *Antimicrobial components from lactic acid bacteria*. 1998: p. 139-159.
109. Kato, I., et al., *Macrophage activation by Lactobacillus casei in mice*. 1983. **27**(7): p. 611-618.
110. Gotteland, M., et al., *Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by Helicobacter pylori?* 2006. **23**(8): p. 1077-1086.
111. Mazmanian, S.K., et al., *An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system*. 2005. **122**(1): p. 107-118.
112. Chen, Y.S., et al., *Randomized placebo-controlled trial of lactobacillus on asthmatic children with allergic rhinitis*. 2010. **45**(11): p. 1111-1120.
- 113. Bengmark, S.J.T.A.j.o.g., *Colonic food: pre-and probiotics*. 2000. **95**(1): p. S5-S7.
114. McDonough, F.E., et al., *Modification of sweet acidophilus milk to improve utilization by lactose-intolerant persons*. 1987. **45**(3): p. 570-574.
115. Naidu, A., et al., *Probiotic spectra of lactic acid bacteria (LAB)*. 1999. **39**(1): p. 13-126.
116. Hilton, E., et al., *Ingestion of yogurt containing Lactobacillus acidophilus as prophylaxis for candidal vaginitis*. 1992. **116**(5): p. 353-357.
117. Fuller, R., *Probiotics 2: applications and practical aspects*. Vol. 2. 1997: Springer Science & Business Media.
118. Hatakka, K., et al., *Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial*. 2001. **322**(7298): p. 1327.
119. Von Bültzingslöwen, I., et al., *Oral and intestinal microflora in 5-fluorouracil treated rats, translocation to cervical and mesenteric lymph nodes and effects of probiotic bacteria*. 2003. **18**(5): p. 278-284.
120. Jiang, Q., et al., *Interactions between Lactobacillus rhamnosus GG and oral micro-organisms in an in vitro biofilm model*. 2016. **16**(1): p. 149.
121. Teanpaisan, R., S. Piwat, and G.J.L.i.A.M. Dahlen, *Inhibitory effect of oral Lactobacillus against oral pathogens*. 2011. **53**(4): p. 452-459.
122. Glavina, D., et al., *Effect of LGG yoghurt on Streptococcus mutans and Lactobacillus spp. salivary counts in children*. 2012. **36**(1): p. 129-132.

123. Nishihara, T., et al., *Effects of Lactobacillus salivarius-containing tablets on caries risk factors: a randomized open-label clinical trial*. 2014. **14**(1): p. 110.
124. Meurman, J.H. and I.V.J.F.m. Stamatova, *Probiotics: evidence of oral health implications*. 2018. **60**(1): p. 21-29.
125. Mayanagi, G., et al., *Probiotic effects of orally administered Lactobacillus salivarius WB21-containing tablets on periodontopathic bacteria: a double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial*. 2009. **36**(6): p. 506-513.
126. Krasse, P., et al., *Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic Lactobacillus reuteri*. 2006. **30**(2): p. 55-60.
127. Twetman, S., et al., *Short-term effect of chewing gums containing probiotic Lactobacillus reuteri on the levels of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid*. 2009. **67**(1): p. 19-24.
128. Iniesta, M., et al., *Probiotic effects of orally administered Lactobacillus reuteri-containing tablets on the subgingival and salivary microbiota in patients with gingivitis. A randomized clinical trial*. 2012. **39**(8): p. 736-744.
129. Hallström, H., et al., *Effect of probiotic lozenges on inflammatory reactions and oral biofilm during experimental gingivitis*. 2013. **71**(3-4): p. 828-833.
130. Vicario, M., et al., *Clinical changes in periodontal subjects with the probiotic Lactobacillus reuteri Prodentis: a preliminary randomized clinical trial*. 2013. **71**(3-4): p. 813-819.
131. Tekce, M., et al., *Clinical and microbiological effects of probiotic lozenges in the treatment of chronic periodontitis: a 1-year follow-up study*. 2015. **42**(4): p. 363-372.
132. Szkaradkiewicz, A.K., J. Stopa, and T.M.J.A.i.e.t.e. Karpiński, *Effect of oral administration involving a probiotic strain of Lactobacillus reuteri on pro-inflammatory cytokine response in patients with chronic periodontitis*. 2014. **62**(6): p. 495-500.
133. Schrezenmeir, J. and M.J.T.A.j.o.c.n. de Vrese, *Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition*. 2001. **73**(2): p. 361s-364s.
134. Tsiouris, C.G., et al., *The efficacy of probiotics as pharmacological treatment of cutaneous wounds: meta-analysis of animal studies*. 2017. **104**: p. 230-239.
135. Nayak, B.S., J.R. Marshall, and G. Isitor, *Wound healing potential of ethanolic extract of Kalanchoe pinnata Lam. Leaf—a preliminary study*. 2010.
136. Foligné, B., et al., *Probiotic properties of non-conventional lactic acid bacteria: immunomodulation by Oenococcus oeni*. 2010. **140**(2-3): p. 136-145.
137. Rahimzadeh, G., D.S. SEYEDI, and R.F. FALLAH, *Comparison of two types of gels in improving burn wound*. 2014.
138. Rahimzadeh, G., et al., *Evaluation of anti-microbial activity and wound healing of kefir*. 2015. **6**(1): p. 286.
139. Valdez, J., et al., *Interference of Lactobacillus plantarum with Pseudomonas aeruginosa in vitro and in infected burns: the potential use of probiotics in wound treatment*. 2005. **11**(6): p. 472-479.
140. Peral, M.C., M.A. Huaman Martinez, and J.C.J.I.w.j. Valdez, *Bacteriotherapy with Lactobacillus plantarum in burns*. 2009. **6**(1): p. 73-81.
141. Ersoy, N., A. Açıkgöz, and T.J.B.v.D.D. Özgürtaş, *Probiyotikler ve Yara İyileşme Sürecine Etkileri: Anjiyogenez Üzerine Etki Mekanizması*. 2018. **46**(3): p. 303-310.

142. Pinto, D., et al., *Plantaricin A synthesized by Lactobacillus plantarum induces in vitro proliferation and migration of human keratinocytes and increases the expression of TGF- β 1, FGF7, VEGF-A and IL-8 genes*. 2011. **32**(9): p. 1815-1824.
143. Fujiya, M., et al., *The Bacillus subtilis quorum-sensing molecule CSF contributes to intestinal homeostasis via OCTN2, a host cell membrane transporter*. 2007. **1**(4): p. 299-308.
144. Hauge, H.H., et al., *Plantaricin A is an amphiphilic α -helical bacteriocin-like pheromone which exerts antimicrobial and pheromone activities through different mechanisms*. 1998. **37**(46): p. 16026-16032.
145. Hakansson, A. and G.J.N. Molin, *Gut microbiota and inflammation*. 2011. **3**(6): p. 637-682.
146. Jones, M., C. Martoni, and S.J.E.j.o.c.n. Prakash, *Cholesterol lowering and inhibition of sterol absorption by Lactobacillus reuteri NCIMB 30242: a randomized controlled trial*. 2012. **66**(11): p. 1234-1241.
147. Keceli, H.G., et al., *Evaluation of palatal donor site haemostasis and wound healing after free gingival graft surgery*. J Clin Periodontol, 2015. **42**(6): p. 582-9.
148. Marucha, P.T., J.K. Kiecolt-Glaser, and M.J.P.m. Favagehi, *Mucosal wound healing is impaired by examination stress*. 1998. **60**(3): p. 362-365.
149. Tavelli, L., et al., *Minimizing Patient Morbidity Following Palatal Gingival Harvesting: A Randomized Controlled Clinical Study*. Int J Periodontics Restorative Dent, 2018. **38**(6): p. e127-e134.
150. Price, D.D., et al., *The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain*. Pain, 1983. **17**(1): p. 45-56.
151. Del Pizzo, M., et al., *The connective tissue graft: a comparative clinical evaluation of wound healing at the palatal donor site: A preliminary study*. 2002. **29**(9): p. 848-854.
152. Ustaoglu, G., E. Ercan, and M.J.A.O.S. Tunali, *The role of titanium-prepared platelet-rich fibrin in palatal mucosal wound healing and histoconduction*. 2016. **74**(7): p. 558-564.
153. Lang, N.P. and H.J.J.o.p. Loe, *The relationship between the width of keratinized gingiva and gingival health*. 1972. **43**(10): p. 623-627.
154. Kim, D.M. and R.J.J.o.p. Neiva, *Periodontal soft tissue non-root coverage procedures: A systematic review from the AAP regeneration workshop*. 2015. **86**: p. S56-S72.
155. Patarapongsanti, A., et al., *Comparison of platelet-rich fibrin and cellulose in palatal wounds after graft harvesting*. 2019. **10**(4): p. e12467.
156. Serino, G., et al., *The prevalence and distribution of gingival recession in subjects with a high standard of oral hygiene*. 1994. **21**(1): p. 57-63.
157. SULLIVAN, H.C.J.P., *Free autogenous gingival grafts. III. Utilization of grafts in the treatment of gingival recession*. 1968. **6**: p. 152-160.
158. Wessel, J.R. and D.N.J.J.o.p. Tatakis, *Patient outcomes following subepithelial connective tissue graft and free gingival graft procedures*. 2008. **79**(3): p. 425-430.
159. Pennel, B.M., et al., *Free masticatory mucosa graft*. J Periodontol, 1969. **40**(3): p. 162-6.
160. Mörmann, W., F. Schaer, and A.R.J.J.o.P. Firestone, *The Relationship Between Success of Free Gingival Grafts and Transplant Thickness: Revascularization and Shrinkage—A One Year Clinical Study*. 1981. **52**(2): p. 74-80.

161. Wyrębek, B., et al., *Patient morbidity at the palatal donor site depending on gingival graft dimension*. 2018. **55**(2): p. 153-159.
162. Yaghobee, S., et al., *Effect of Topical Erythropoietin (EPO) on palatal wound healing subsequent to Free Gingival Grafting (FGG)*. 2018. **32**.
163. Keceli, H.G., et al., *Evaluation of palatal donor site haemostasis and wound healing after free gingival graft surgery*. 2015. **42**(6): p. 582-589.
164. Femminella, B., 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*. 2016. **87**(2): p. 103-113.
165. Tavelli, L., et al., *Minimizing Patient Morbidity Following Palatal Gingival Harvesting: A Randomized Controlled Clinical Study*. 2018. **38**(6).
166. Scalise, A., et al., *Microenvironment and microbiology of skin wounds: the role of bacterial biofilms and related factors*. *Seminars in Vascular Surgery*, 2015. **28**(3): p. 151-159.
167. Fijan, S., et al., *Efficacy of Using Probiotics with Antagonistic Activity against Pathogens of Wound Infections: An Integrative Review of Literature*. *Biomed Res Int*, 2019. **2019**: p. 7585486.
168. Alqahtani, F., et al., *Efficacy of antibiotic versus probiotics as adjuncts to mechanical debridement for managing peri-implant mucositis*. *Antibiotics, probiotics and peri-implant mucositis*. 2021.
169. Skonieczna-Żydecka, K., et al., *A systematic review, meta-analysis, and meta-regression evaluating the efficacy and mechanisms of action of probiotics and synbiotics in the prevention of surgical site infections and surgery-related complications*. 2018. **7**(12): p. 556.
170. Kragen, H.J.Z.W., *The treatment of inflammatory affections of the oral mucosa with a lactic acid bacterial culture preparation*. 1954. **9**(11): p. 306-308.
171. Kusumaningsih, T., et al., *The differences in the number of fibroblasts and blood vessels after the topical and systemic administration of Lactobacillus casei Shirota probiotics for the treatment of traumatic ulcers in Wistar rats (Rattus norvegicus)*. 2021. **14**(5): p. 1279.
172. Pedersen, A.M.L., et al., *Effect of lozenges containing Lactobacillus reuteri on the severity of recurrent aphthous ulcers: a pilot study*. 2019: p. 1-5.
173. Twetman, S., et al., *Effect of probiotic lozenges containing Lactobacillus reuteri on oral wound healing: a pilot study*. 2018. **9**(5): p. 691-696.
174. Köll-Klais, P., et al., *Oral lactobacilli in chronic periodontitis and periodontal health: species composition and antimicrobial activity*. 2005. **20**(6): p. 354-361.
175. Lin, Y.P., et al., *Probiotic Lactobacillus reuteri suppress proinflammatory cytokines via c-Jun*. 2008. **14**(8): p. 1068-1083.
176. Cortellini, P., M. Tonetti, and G.P.J.J.o.c.p. Prato, *The partly epithelialized free gingival graft (pe-fgg) at lower incisors. A pilot study with implications for alignment of the mucogingival junction*. 2012. **39**(7): p. 674-680.
177. Iacopino, A.M. and C.W.J.J.o.p. Cutler, *Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids*. 2000. **71**(8): p. 1375-1384.
178. Bascones-Martinez, A., J. Gonzalez-Febles, and J.J.A.J.D. Sanz-Esporrin, *Diabetes and periodontal disease. Review of the literature*. 2014. **27**(2): p. 63-7.
179. Silva, C.O., et al., *Free gingival grafts: graft shrinkage and donor-site healing in smokers and non-smokers*. 2010. **81**(5): p. 692-701.

180. Burkhardt, R., et al., *Self-reported pain perception of patients after mucosal graft harvesting in the palatal area*. 2015. **42**(3): p. 281-287.
181. Wewers, M.E., N.K.J.R.i.n. Lowe, and health, *A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena*. 1990. **13**(4): p. 227-236.
182. Aravindaksha, S.P., et al., *Use of platelet-rich fibrin membrane as a palatal bandage*. 2014. **4**(4): p. 246-250.



EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Pulmonal Bilgisayarlı Akciye Yürüyüş, Doku Gelişim Sorunu, Probiyotik, Kalınlaşmış Yara İyileşimi Üzerine Etikli Randomize, Çift Kör, Placebo Kontrolü Klinik Araştırma			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Çukurova Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Dükah 01330 Adana			
	TELEFON	0322 3386722, 0322 3386060-3465			
	FAXS	0322 3386722			
	E-POSTA	neulenticuradig@gmail.com			
ARAŞTIRMA BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/AD/ŞİYOYADI	Prof. Dr. Oğuz Uçuk Timur			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Periodontoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Çukurova Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Samsun/ADANA			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/AD/ŞİYOYADI				
	DESTEKLEYİCİ	Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/AD/ŞİYOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan olarak ekler için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐ FAZ 2 ☐ FAZ 3 ☐ FAZ 4 ☐ Gühermetli ilaç çalışması ☐ Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐ In vitro-tıbbi tara cihazları ile yapılan performans değerlendirmesi çalışmaları ☐ İlaç dışı klinik araştırması ☐ Diğer (ne belirtiriz: (Gıda Teknolojisi Çalışması))			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Prof. Dr. Mehmet Savaş
Etik Kurul Başkanı
msw

Not: Etik kurul başkanı, imzasından yer alınacağı her sayfaya imza etmelidir.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Palatal Bölgeden Alınan Yarımayık Deka Grefti Sorunlu Probiyotik Kullananların Yara İyileşmesi Üzerine Etikli Randomize, ÇDB Kat. Plasebo Kontrolü Klinik Araştırma			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Çukurova Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Doku Nakil Birimi Balçak 01330 Adana			
	TELEFON	0322 3386722, 0322 3386060-3465			
	FAKS	0322 3386722			
	E-POSTA	melisnurcan@gmail.com			
ARAŞTIRMA BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADISOYADI	Prof. Dr. Ömer Uçuk Tümer			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Periodontoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Samsun/ADANA			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADISOYADI				
	DESTEKLEYİCİ	Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADISOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alırlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Güvenli ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi test cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırması		☐			
Diğer (se befitiniz: (Gıda Takviyesi Çalışması)					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN ACIK ADI	Faland İhtilafın Altına Yatırarak Doku Graftı Sonrası Probiyotik Kullanımın Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi: Randomize, Çift Kör, Placebo Kontrolü Klinik Araştırma
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Veriye Numarası	Dil
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	12.03.2020	Version 2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	12.03.2020	Version 2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMACI BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	12.03.2020	Version 2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇE FORMU	☒		(Kısa Tarih: 13.03.2020)
	T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI TÜRKİYE İLAÇ VE YEREL CİHAZ KURUMU 14.12.2019 TARİHLİ VE 66175679-514.03.03-EL214729 SAYILI YAZISI	☒		
	SKORTA	☐		
	İLÂN	☐		
	DİĞER	☒		-Araştırma Üzerine Ait Kullanma Talimatı
KARAR BELGELERİ	Karar No:124/5	Tarih: 09.04.2020		
	Yakında bilgileri verilen, Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalında, Prof. Dr. Ömer Uğrak Tıbbi yönlendirilerek, Araş. Gör. Dr. Ali Yılmaz tarafından yönetilmesi doğrultusunda diğ. hekimliğinde uzmanlık tez projesi kapsamında ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunan olup araştırmanın/çalışmanın kapsamı doğrultusunda belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda bulunan üyelerin oybirliğiyle karar verilmiştir. Çalışmanın hayata geçirilmesi için ilaç ve biyolojik ürünlerin klinik araştırmaları hakkında Yönetmelik kapsamında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Mehmet SATAR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilgili	Konferans
Prof. Dr. Mehmet Satar	Çocuk Sağlığı-Hastalıkları	Çukurova Üniversitesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Nuriye Özkan	Tıbbi Biyokimya	Çukurova Üniversitesi	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Cemil Güneş	Tıbbi Farmakoloji	Çukurova Üniversitesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Halime Neziha Özcanlı Marangoz	Çocuk Sağlığı-Hastalıkları	Çukurova Üniversitesi	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Seydi Erdoğan	Tıbbi Patoloji	Çukurova Üniversitesi	K	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒
Prof. Dr. Nuriye Şeyrek	Neşir (T)	Çukurova Üniversitesi	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Mustafa Güven	Biyofizik	Çukurova Üniversitesi	E	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒
Prof. Dr. Selim Kadıoğlu	Tıp Tarihi ve Etik	Çukurova Üniversitesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Mehmet Ali Vardar	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Çukurova Üniversitesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Naciye Büyükkarac	Tıbbi Farmakoloji	Çukurova Üniversitesi	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Uzm. Dr. Serap Barut	Halk Sağlığı	Adana İl Sağlık Müdürlüğü	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Av. Teyfik Yılmaz	Hukuk	Adana Barosu	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Şerife Bayram	Korunma Üye		K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐

* (Toplantıda Bulunan)

Ek 2. Sağlık Bakanlığı Onayı



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

NORMAL

Sayı : 66175679-514.04.01-E.197926
Konu : Klinik Araştırma [19-AKD-165]

02.09.2020

Sayın Prof. Dr. Onur UÇAK TÜRER
Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı
ADANA

- İlgi: a) Kurum evrak kayıt 14.11.2019 tarihli, E.422202 sayılı yazınız
b) Kurum evrak kayıt 24.08.2020 tarihli, E.384705 sayılı yazınız

Aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Araştırmanın Adı:	Palatal bölgeden alınan yumuşak doku grefti sonrası probiyotik kullanımının yara iyileşmesi üzerine etkisi: Randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik araştırma
Koordinator:	Prof. Dr. Onur UÇAK TÜRER
Koordinator Merkez:	Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	Çukurova Üniversitesi KAEK

Araştırmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Araştırma ekibinde yer alan sorumlu araştırmacıların ilgili mevzuat hükümleri gereğince araştırma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Araştırmada protokol dâhilinde kullanılacak tüm ürünlerin ve tediciklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuz Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı ve Farmakovijilans ve Kontrolle Tabi Maddeler Dairesi Başkanlığına ve ilgili etik kurula bildirilmesi,

Araştırmada kullanılan ürünlere ait Türkçe etiket örneğinin hazırlanması ve araştırma ürünlerinin üretimini iyi imalat uygulamaları Kılavuzuna uygun olarak yapılması,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu araştırmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Kurumumuza ilgili başvuru formu ve ekleri ile müracaat edilmesi,

Sığılterci Mahallesi, 2176 Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax: (0 312) 218 34 60 www.ticak.gov.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doğrulan: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-ticak-etys> adresinden kontrol edilebilir. Otorsiz elektronik imza adı ile ayndir. Doğrulanin dogrulama koda : YelYmM3fyZ1AsZW56ak1Uak1USHfY3



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

Araştırma sonunda artan araştırma ürünü olması halinde araştırma ürünü imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması.

Araştırmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumunuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi.

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Md. 21 ile ilgili olarak; Danıştay 15. Dairesi'nin 13/12/2017 tarihli ve E.2014/9560- K.2017/7507 sayılı kararı ile 25.06.2014 tarih ve 29041 sayılı Resmî Gazete 'de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 13 üncü maddesine yönelik olarak iptal kararı verilmiştir. Buna göre araştırma ile ilgili kayıtların tamamının araştırmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması.

Araştırma konusu ile ilgili ödemelerin, araştırma boyunca yapılacak olan eş zamanlı tedavi ve kurtarma tedavilerinin gönüllü ve Sosyal Güvenlik Kurumuna ödenebileceği hususuna dikkat edilmesi gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda başvuru yapılması gerekmektedir.

Dokümanın Adı	Tarih	Versiyon No
Protokol	12.03.2020	2.0
Bilgilendirilmiş Gönüllü Ohur Formu	12.03.2020	2.0
Olgu Rapor Formu	12.03.2020	2.0
Bütçe	13.03.2020	-
Etik Kurul Kararı	09.04.2020	124/5

İlgili yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezde araştırmanın başlaması uygun bulunmaktadır. Araştırma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

İlgili araştırma onayı, sunulan klinik araştırma tasarının güncel Klinik Araştırma mevzuatına ve etik ilkelere uygun olduğunu belirtmekte olup, ruhsata esas teşkil edecek verilerin elde edilmesi için yeterli ve uygun tasarımda planlandığı anlamını taşımamaktadır.

Yazınızın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Nihan BURUL BOZKURT
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı



Ek 3. VAS- Ağrı Ölçeği

AD:

TARİH:

SOYAD:

Ağrı şiddetinizi aşağıdaki ölçekte işaretleyiniz:

1.gün

Hiç ağrı olmaması

Çok Yoğun Ağrı

0

10

2.gün

Hiç ağrı olmaması

Çok Yoğun Ağrı

0

10

3.gün

Hiç ağrı olmaması

Çok Yoğun Ağrı

0

10

4.Gün

Hiç ağrı olmaması

Çok Yoğun Ağrı

0

10

5.Gün

Hiç ağrı olmaması

Çok Yoğun Ağrı

0

10

6.Gün

Hiç ağrı olmaması

Çok Yoğun Ağrı

0

10

7.Gün

Hiç ağrı olmaması

Çok Yoğun Ağrı

0

10



14.Gün

Hiç ağrı olmaması

Çok Yoğun Ağrı

0

10



21.Gün

Hiç ağrı olmaması

Çok Yoğun Ağrı

0

10



28.Gün

Hiç ağrı olmaması

Çok Yoğun Ağrı

0

10



Ek 4. VAS- Estetik Ölçeği

AD:

TARİH:

SOYAD:

7. gün

Renk Uyumu yok

Çok iyi renk uyumu

0

10



14. gün

Renk Uyumu yok

Çok iyi renk uyumu

0

10



21. gün

Renk Uyumu yok

Çok iyi renk uyumu

0

10



28. gün

Renk Uyumu yok

Çok iyi renk uyumu

0

10



6.ay

Renk Uyumu yok

Çok iyi renk uyumu

0

10



Ek 5. Sözel Tanımlama Ölçeği

Verbal Descriptor Scala (Sözel Tanımlama Ölçeği)				
	Koronal	Mesial	Apikal	Distal
7.gün				
14.gün				
21.gün				
28.gün				
6.ay				

0=Duyarlılık Kaybı Yok, 1=Düşük, 2=Orta, 3=Ciddi derecede Duyarlılık Kaybı