

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**OZON TEDAVİSİNİN GİNGİVEKTOMİ SONRASI YARA
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE HİSTOPATOLOJİK
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Abdulhakim GÜNAY

**Periodontoloji Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Alparslan DİLSİZ**

**ERZURUM
2018**

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PROTETİK DİŞ TEDAVİSİ ANABİLİM DALI

“OZON TEDAVİSİNİN GİNGİVEKTOMİ SONRASI YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE HİSTOPATOLOJİK ETKİNLİĞİ DEĞERLENDİRİLMESİ”

Dt. Abdulhakim GÜNAY

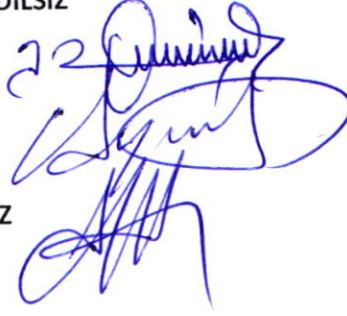
Tez Savunma Tarihi : 10/07/2018

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Alparslan DİLSİZ

Jüri Üyesi : Prof.Dr.Recep ORBAK

Jüri Üyesi : Prof.Dr.Ayşen BODUR

Jüri Üyesi : Prof.Dr.Alparslan DİLSİZ



ONAY

Bu Çalışma Yukarıdaki jüri tarafından **Uzmanlık Tezi** Olarak Kabul Edilmiştir.

Doç. Dr. Sera DERELİOĞLU
Fakülte Dekan Vekili



Uzmanlık Tezi
ERZURUM-2018

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI**

**OZON TEDAVİSİNİN GİNGİVEKTOMİ SONRASI YARA
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE HİSTOPATOLOJİK ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Abdulhakim GÜNAY

Tez Savunma Tarihi: 10.07.2018

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Alparslan DİLSİZ (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi Prof. Dr. Recep ORBAK (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi Prof. Dr. Ayşen BODUR (Gazi Üniversitesi)

Jüri Üyesi Prof. Dr. Alparslan DİLSİZ (Atatürk Üniversitesi)

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. Taşkın GÜRBÜZ
Fakülte Dekanı**

**Uzmanlık Tezi
ERZURUM-2018**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ	XI
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Dişeti Büyümeleri	3
2.1.1 Dişeti Büyümelerinin Sınıflandırılması	4
2.1.2. Dişeti Büyümelerinin Histopatolojisi	5
2.1.3. Kronik Enflamatuar Dişeti Büyümeleri	5
2.1.4. Kronik Enflamatuar Dişeti Büyümelerinin Tedavisi	7
2.2. Gingivektomi	10
2.3. Gingivoplasti.....	10
2.4. Yara İyileşmesi.....	11
2.4.1. Yara İyileşmesinin Fizyolojisi.....	11
2.4.2. Yara İyileşmesi Fazları.....	12
2.4.2.1 Enflamatuar (Eksudatif) Faz (2-4 gün).....	12
2.4.2.2. Proliferasyon (Fibroblastik) Faz (4-10 gün)	14
2.4.2.3. Rejeneratif (Remodelling-Maturasyon) Faz (yaklaşık 2 yıl).....	16
2.4.3 Gingivektomi Sonrası Yara İyileşmesi.....	17
2.5. Ozon.....	19
2.5.1. Yapay Ozon Üretimi ve Ozon Jeneratörleri	20

2.5.1.1. UV Ozon Jeneratörleri	20
2.5.1.2. Düşük Frekans Ozon Jeneratörleri.....	20
2.5.1.3. <i>Corona-Discharge</i> Esaslı Ozon Jeneratörleri	20
2.5.2 Ozonun Biyolojik Etkileri.....	21
2.5.3 Medikal Ozon ve Etki Mekanizması	22
2.5.4 Diş Hekimliğinde Ozon Kullanımı	23
2.5.5. Periodontolojide Ozonun Kullanımı ile İlgili Çalışmalar.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1 Hasta Seçimi	31
3.2. Güç Analizi	32
3.3. Çalışma Grupları ve Planı.....	32
3.4. Klinik Periodontal Ölçümler.....	34
3.4.1. Plak İndeksi (Silness ve Løe 1964).....	35
3.4.2. Gingival İndeks (Løe ve Silness 1963).....	36
3.4.3. Sondalamada Kanama (SK) (Ainamo & Bay).....	36
3.4.3. Sondalanabilir Cep Derinliği (SCD).....	37
3.4.5. Klinik Ataşman Seviyesi (KAS).....	37
3.5. Başlangıç Periodontal Tedavi (BPT)	37
3.6. Gingivektomi/Plasti İşlemi	38
3.6.1 Gingivektomi/Plasti Sonrası Öneriler	40
3.7. Histopatolojik Değerlendirme.....	40
3.8. İstatistiksel Analiz.....	42
4.BULGULAR.....	44
4.1. Demografik Bulgular	44
4.2. Klinik Bulgular	44

4.3. Histopatolojik Bulgular.....	45
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	56
KAYNAKÇA	57
EKLER	77
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	77
EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU	79
EK-3. PERİODONTAL MUAYENE FORMU.....	81
EK-4. HASTA BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU	83

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle her zaman yanımda olan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Alparslan DİLSİZ'e saygı ve Őükranlarımı sunarım.

Bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, mesleki eğitimime katkılarını asla unutamayacağım baŐta Anabilim Dalı BaŐkanımız Sayın Prof. Dr. Recep ORBAK'a ve bölümümüzdeki diğer öğretim üyelerine, tezimin histopatolojik analizlerin yapılmasını sağlayan, çalışmamızın zahmetli kısmında büyük emeği olan Doç. Dr. Sare Őıpal'e ve istatistiksel değerlendirmelerdeki katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Suphi ÖZÇOMAK'a, yardımlarıyla uzmanlık eğitimimi kolaylaŐtıran sevgili bölüm arkadaşlarıma ve bölüm personeline, hayatım boyunca desteklerini hissettiğim sevgili ailem ve beni her daim destekleyen sevgili eŐim Asena Günay'a tüm içtenliğimle teşekkürlerimi sunarım.

Abdulahkim GÜNAY

Bu alıŐma Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nin 2018/6138 nolu projesinden destek alınarak yapılmıŐtır.

ÖZET

Ozon Tedavisinin Gingivektomi Sonrası Yara İyileşmesi Üzerine Histopatolojik Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Amaç: Medikal Ozon tedavisinin, periodontal patojenleri elimine ederek antimikrobiyal etki göstermesinin yanısıra, anti-enflamatuar ve yara iyileşmesini hızlandırıcı etkilerinin var olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı kronik enflamatuar dişeti büyümesi görülen bireylerde gingivektomi/plasti sonrası uygulanan gaz ozon tedavisinin yara iyileşmesi üzerine etkilerini histopatolojik açıdan değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya sistemik olarak sağlıklı ve kronik enflamatuar dişeti büyümesi görülen 24 birey, gingivektomi/plasti işlemine ilaveten gaz ozon tedavisi uygulanan bölgeler test grubuna, tek başına gingivektomi/plasti işlemi uygulanan bölgeler ise kontrol grubuna rastgele dağıtılmıştır. Başlangıç periodontal tedaviye (BPT) başlamadan önce ve gingivektomi/plasti işlemi ile gaz ozon uygulaması sonrası bireylerden Plak İndeksi (Pİ), Gingival İndeks (Gİ), Sondalamada Kanama (SK), Sondalamada Cep Derinliği(SCD) ve Klinik Ataşman Seviyesi (KAS)'i içeren klinik periodontal ölçümler elde edilmiştir. Periodontal tedavi öncesi ve sonrası eksfoliyatif sitoloji yöntemiyle elde edilen dişeti doku örneklerinde süperfisyal hücre indeksleri (SHİ) ve keratinizasyon indeksleri (Kİ) histopatolojik inceleme ile saptanmış ve istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: BPT sonrası klinik periodontal ölçümlerde (Pİ, Gİ, SK, SCD ve KAS) başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede azalma saptanmıştır ($P<0,05$). Başlangıç ve gingivektomi/plasti sonrası klinik periodontal ölçümlerde de azalma gözlenmiştir ($P<0,05$). Başlangıç ve gingivektomi/plasti sonrası SHİ ve Kİ'leri değerlendirildiğinde, başlangıç değerlerine göre ginvektomi/plasti işlemi sonrası 1.günde bir azalma takip eden günlerde ise her iki grup SHİ ve Kİ değerlerinde artış olmasına rağmen, ozon uygulanan grupta bu değerlerin daha fazla arttığı gözlenmiştir($P<0,05$).

Sonuç: Başlangıç periodontal tedavi ile klinik periodontal ölçümler arasında gözlenen yakın ilişkiye benzer şekilde, gingivektomi/plasti sonrası gaz ozon uygulamasının dişeti dokusu Süperfisyal Hücre İndeksi ve Keratinizasyon Hücre İndeksini belirgin bir şekilde etki ettiği ve klinik periodontal iyileşmeye zaman bağlı olarak olumlu etkilediği gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Başlangıç periodontal tedavi, Dişeti büyümesi, Ozon, Ozon terapi

ABSTRACT

The Evaluation of Histopathological Activity on Wound Healing After Gingivectomy of Ozone Treatment

Objective: Medical ozone therapy is known to have anti-inflammatory effects and accelerating effects of wound healing as well as antimicrobial efficacy by eliminating periodontal pathogens. The aim of this study is to evaluate histopathologically the effects of gas ozone therapy applied after gingivectomy/plasty on wound healing in individuals with chronic inflammatory gingival growth.

Material and Method: This study contains 24 patients who are systemically healthy and who have chronic inflammatory gingival enlargement, and the areas where gas ozone treatment as well as the gingivectomy/plasty treatment were applied were randomly assigned to the test group and the areas which received only the gingivectomy/plasty procedure were randomly assigned to the control group. The clinical periodontal measurements including Plaque Index (PI), Gingival Index (GI), Bleeding on Probing (BOP), Probing Pocket Depth (PPD) and Clinical Attachment Level (CAL) were obtained from individuals before starting initial periodontal therapy (IPT) and after gas ozone application and gingivectomy/plasty treatment. Superficial cell indices (SCI) and keratinization indices (KI) were determined through histopathological examination and evaluated statistically in gingival tissue samples obtained by exfoliative cytology method before and after periodontal treatment.

Findings: In clinical periodontal measurements (PI, GI, BOP, PPD and CAL) after IPT, there has been a significant decrease compared to initial values ($P<0,05$). There has also seen a decrease in clinical periodontal measurements at the beginning and after gingivectomy/plasty ($P<0.05$). When SCIs and KIs were assessed at the beginning and after gingivectomy/plasty, it was observed that there was a decrease after gingivectomy/plasty treatment on the first day and an increase in the values of SCI and KI in both groups on the following days compared to initial values; however, these values increased more in ozone-applied group ($P<0.05$).

Conclusion: Similar to the close association observed between initial periodontal treatment and clinical periodontal measurements, gingivectomy/post-plasty gas ozone treatment has been observed to have significant effect on the gingival tissue Superficial Cell Index and Keratinisation Cell Index and to affect positively the clinical periodontal healing over time.

Keywords: Nonsurgical Periodontal Debridement, Gingival Overgrowth, Gingival Hyperplasia Ozone, Wound Healing, Superficial Cell Index, Keratinization Index, Gingivectomy, Gingivoplasty



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

2,3-DPG	: 2,3-difosfogliserat
ATP	: Adenosin Trifosfat
bFGF	: Temel Fibroblast Büyüme Faktörü
BPT	: Başlangıç Periodontal Tedavi
BPT	: Başlangıç Periodontal Tedavi
CD	: Cep Derinliği
CO	: Karbonmonoksit
CTGF	: Konnektif Doku Büyüme Faktörü
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
Gİ	: Gingival İndeks
GMCSF	: Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
IFN-γ	: interferon-γ
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL1-β	: interlökin 1-β
İGF-1	: Gingival Fibroblast Hücreleri
İKH	: İnsan Keratinozit Hücreleri
KAS	: Klinik Ataçman Seviyesi
LLLT	: Düşük Doz Laser Terapisi
NO	: Azot Oksit
NO	: Nitrikoksit
O₂	: Oksijen
O₂	: Oksijen

O₃	: Ozon
O₃	: Ozon
OEH	: Oral Epitelyal Hücreler
OHE	: Oral Hijyen Eğitimi
OHE	: Oral Hijyeni Eğitimi
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
Pİ	: Plak indeksi
Pİ	: Plak İndeksi
PML	: Polimorfonükleer lökositler
SK	: Sondalamada Kanama
TGF-β1	: Transforme Edici Büyüme Faktörü β1
TNF α	: Tümör Nekrozis Faktör α
TZP	: Trombositten Zengin Plazma
UV	: Ultraviyole

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Yara İyileşmesi Fazları	12
Şekil 3.1. Çalışma Planı.....	34
Şekil 3.2. Apoza Ozon DTA cihazı	37
Şekil 3.3. Gingivektomi/plasti işlemi sonrası gaz ozon uygulaması	39
Şekil 3.4. Eksfoliyatif sitolojik örneklerin hastadan aplikatör yardımıyla elde edilmesi	39
Şekil 3.5. Örneklerin lam üzerine uygulanması	39
Şekil 3.6. Örneklerin formol içinde muhafaza edilerek şale içinde taşınması	40
Şekil 3.7. Hücresel ve nükleer tip sınıflaması.	42
Şekil 4.1. İyileşme Sürecinde Epitel Hücrelerin Mikroskop görüntüsü	46
Şekil 4.2. Süperfisyal hücre indeksi Ozon ve Kontrol grubu zamana göre değişimi	47
Şekil 4.3. Keratinizasyon hücre indeksi Ozon ve Kontrol grubu zamana göre değişimi	48

TABLolar DİZİNİ

Tablo No

Sayfa No

Tablo 4.1. Klinik Periodontal Ölçümlerin ort ve ss değerlerinin Başlangıç, BPT sonrası ve Gingivektomi/plasti sonrası karşılaştırılması.....	44
Tablo 4.2 Süperfisyal Hücre İndeksinin gruplar arasında başlangıç ve gingivektomi/plasti sonrası karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.3. Keratinizasyon İndeksinin gruplar arasında başlangıç ve gingivektomi/plasti sonrası karşılaştırılması.....	48



1. GİRİŞ

Dişeti büyümeleri sık rastlanılan, dişeti morfolojisini etkileyen dişeti hastalıklarıdır. Klinik olarak dişetlerinde meydana gelen büyümeler hücresel elemanların ve interselüler liflerin sayıca artmasına bağlı olarak hiperplazik büyümelerdir. Gingival hastalıklarda esas olarak ve sıklıkla dişeti hacminde artış meydana gelmekte ve bu durum literatürde dişeti büyümesi olarak tanımlanmaktadır. Dişeti büyümeleri, konak ve bakteri plağı arasındaki çeşitli uyaranlara ve etkileşimlere yanıt olarak gelişen multifaktoriyel bir durumdur.¹

Dişeti büyümeleri plak kontrolünün zorlaştırır, çiğneme, fonasyon, diş sürmesine engel olma gibi fonksiyonel ve estetik problemlere sebep olur. Yetersiz ağız hijyeni yanısıra plak birikiminin artmasına neden olabilen dişlerdeki çapraşıklıklar, fonksiyon dışındaki dişler, servikal kaviteler, uyumsuz marjinal restorasyon ya da sabit protezler, food impaction, ağız solunumu, istenmeyen alışkanlıklar ve ortodontik apereyler gibi anatomik veya kazanılmış defektler, kronik enflamatuvar dişeti büyümesinde ki etiyolojik faktörlerdir.²

Periodontolojide dişeti morfolojisinin düzeltilmesi ve dişetin normal konturlarına kavuşturulması amacıyla sıkça kullanılan periodontal cerrahi tedavi gingivektomi/plasti ve periodontal flep işlemleridir.³ Son yıllarda gingivektomi/plasti işlemi konvansiyonel cerrahi ve elektro cerrahi yöntemlerine ek olarak lazerler gibi daha yeni yöntemlerle de yapılabileceği bildirilmektedir.⁴⁻⁶

Gingivektomi/plasti sonrası yara bakımı önemlidir ve iyileşme süreci etkilenebilmektedir. İşlem sonrasında görülen çeşitli komplikasyonlar sonucunda hastaların yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir. Günümüze kadar post operatif dönemde yara iyileşmesi süresinin kısaltılması ve iyileşme sürecinde karşılaşılan komplikasyonların minimuma indirilmesi amacıyla bitkisel preparatlar ve çeşitli

kimyasal ajanlar kullanılmıştır.⁷⁻¹⁰ Bu kemoterapötik ajanların yara iyileşmesi üzerine etkileri tartışmalı olduğundan, istenmeyen yan etkileri ve sitotoksik etkilerinin var olduğu rapor edildiğinden, son yıllarda yara iyileşmesi üzerine hızlandırıcı etkileri olan ve bireylerin yaşam kalitesini olumlu etkileyen medikal ozon tedavisi önerilmektedir.¹¹⁻

14

Yapılan literatür taramasında gingivektomi/plasti sonrası yara iyileşmesi üzerine medikal ozonun etkilerini histopatolojik açıdan değerlendiren çalışmalara rastlanılmamıştır. Bu nedenle kronik enflamatuar dişeti büyümesi görülen hastalarda gingivektomi/plasti sonrası uygulanan gaz ozon tedavisinin yara iyileşmesi üzerine etkilerini histopatolojik açıdan değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dişeti Büyümeleri

Dişeti büyümeleri, dişeti boyutlarında morfolojik olarak anatomik sınırların üzerinde artışın gözleendiği dişeti hastalıklarıdır. Dişeti hastalıklarında görülen bu durum için kabul edilen mevcut terimler, dişeti genişlemesi ve aşırı dişeti büyümesidir.²

Periodontal dokularda enflamatuvar ve bağışıklık yanıtta değişime sebep olarak, dişeti bağ dokusunda immünopatolojik mekanizmayı etkileyerek dişeti büyümelerini başlattığı ve şiddetlendirdiği bilinen başlıca etken mikrobiyal dental plaktır.¹⁵ Dişeti dokusunun büyümesi ve dişeti sulkusunun derinleşmesi oral hijyeni engelleyerek bakteri plağının yerleşimi ve gelişimi için bir besiyer gibi işlev görür ve dişeti dokusunda inflamatuvar reaksiyonu başlatır.¹⁵ Mikrobiyal dental plağın yanı sıra fenitoin, siklosporin, nifedipin gibi çeşitli ilaçların kullanımı, puberta ve hamilelik döneminde gözlenen hormonal değişimler, lösemi gibi çeşitli sistemik hastalıklar, neoplazmlar ve genetik dişeti büyümelerinin etiolojisinde önemli rol alan faktörlerdir.²

Dişeti büyümeleri dağılım ve lokasyonlarına göre; lokalize, generalize, marjinal, papiller, difüz ve diskrete şekilde klinikte karşımıza çıkabilir ve fonasyon, çiğneme zorluk, estetik problemler, diş sürmesinde gecikme, oral hijyeni engelleme ve dolayısıyla psikolojik sıkıntılar gibi birçok olumsuz etkiye sebep olabilirler.²

Dişeti büyümesi genellikle interdental papilde başlar ve marjinal dişetini etkiler. Bu gözlemden yola çıkarak dişeti büyümeleri şu şekilde derecelendirilir²;

Grade 0: Ne dişeti papilinde ne de marjinal gingivada dişeti büyümesi yoktur,

Grade 1: Sadece interdental papilde gözlenen dişeti büyümesi,

Grade 2:Hem interdental papilde hemde marjinal gingivada dişeti büyümesi ve kronun ¾' ünden daha az seviyededir,

Grade 3:Diş kronunun ¾'ü ve daha fazlasını içeren dişeti büyümesidir.

2.1.1 Dişeti Büyümlerinin Sınıflandırılması¹⁶

Dişeti büyümlerinin sınıflandırılması 1942'den¹⁷ günümüze kadar değişik araştırmacılar tarafından farklı şekillerde yapılmış olmasına rağmen güncel sınıflandırma şu şekildedir;

A-Enflamatuvar Dişeti Büyümleri

- 1- Akut Enflamatuvar Dişeti Büyümleri
- 2- Kronik Enflamatuvar Dişeti Büyümleri

B-Fibrotik Dişeti Büyümleri:

- 1- İlaça bağlı dişeti büyümleri (Antikonvülsan, İmmünoşüpresan, Kalsiyum kanal blokörleri)
- 2- Hereditör veya İdiyopatik Dişeti Büyümleri (Hereditör gingival fibromatozis, Juvenil Hyalin Fibromatozis, Murray Puretic Sendrom)

C-Kombine Dişeti Büyümleri

D- Sistemik Hastalık ve Durumlara Bağlı Dişeti Büyümleri

- 1- Sistemik hastalıklar:
 - a. Lösemi
 - b. Granulomatöz hastalıklar (Wegener Granülomatozis)
 - c. Sarkoidozis
- 2- Sistemik Durumlar
 - a. Hamilelik
 - b. Puberta
 - c. Vitamin C eksikliği
 - d. Plazma hücreli gingivitis
 - e. Nonspesifik durumlar

E-Neoplastik Dişeti Büyümleri

- 1- Dişetin Benign Tümörleri (Fibroma, Papilloma, Nevus, Myeloblastoma, Hemanjioma, Periferik Dev Hücreli Reperatif Granülom, Santral Dev Hücreli Reperatif Granülom, Plazma Hücreli Granülom, Lökoplaki, Gingival Kist)
- 2- Dişetin Malign Tümörleri (Squamos Hücreli Karsinom, Malign Melanom, Sarkom ve çeşitli metastazları)

F-Yalancı (Gelişim ile ilgili) Dişeti Büyümleri

- 1- Alttaki ossesoz lezyon, eksositoz ve toriler
- 2- Alttaki destek dokular

2.1.2. Dişeti Büyümlerinin Histopatolojisi

Histopatolojik açıdan dişeti büyümleri nedenlerine bağlı olarak değerlendirildiğinde; epitelde spongiosis/ödem, kalınlaşma/akantoz, iltihabi hücre infiltrasyonu, bazal ve spinoz tabakalarda harabiyet, ülserasyon, bağ dokuda yaygın polimorfonükleer lökosit (PML) ve plazma hücrelerinin varlığında iltihabi infiltrat, vasküler staz, yeni kapillerlerin oluşumu, kollajen yapıda dejeneratif değişiklikler aşırı miktarda fibroblast ve degradasyon inhibisyonuna bağlı kollajen lif birikimi gibi özellikler dikkati çekmektedir.²

2.1.3. Kronik Enflamatuvar Dişeti Büyümleri

Histopatolojik olarak kronik enflamatuvar dişeti büyümleri; vücudun herhangi bir yerinde görülen diğer kronik enflamasyonlardaki eksudatif ve proliferatif özellikler gösterirler. Kronik enflamatuvar dişeti büyümleri incelendiğinde büyüme gösteren dokuların fibrotik ve iltihabi yapı olarak iki komponenti olduğu görülmektedir: Bu yapılar farklı patolojik süreçlerin sonucunda oluşmuş olsalar da, çoğu zaman beraber görülürler.² Lezyonlar genellikle koyu kırmızı veya mavimsi kırmızı renkte, parlak ve yumuşak bir yüzeye sahiptirler. Kolayca kanayan dokularda enflamatuvar hücreler,

damarlarda büyüme ve hücreler arası sıvıda artış ile kapiller proliferasyon gözlenirken, daha sıkı ve pembemsi lezyonlarda fibroblast ve kollajen doku artışı ile fibrotik komponentin daha fazla olduğu görülür.^{2, 18, 19}

Kronik enflamatuvar dişeti büyümelerinde histopatolojik olarak epitel ve bağ dokusunda enflamatuvar sıvı ve hücre sel eksüda, yeni kapiller yapımı, hemoraji, epitel ve bağ dokusunda proliferasyon, yeni kollajen yapımı gözlenmesine rağmen farklı etyolojilere sahip dişeti büyümelerinde histolojik olarak farklılıklar gözlenebilmektedir.^{16, 20}

Kronik enflamatuvar dişeti büyümelerinin oluşumunda histopatolojik değişimlerden ilki, damarsal yapının bozulmasıdır. Damarlarda dilatasyonla başlayan patolojik değişimler ilerleyen aşamalarda vaskülit, proliferasyon ve stazlarla devam etmektedir. Damarlanma miktarındaki artış, bağ dokuda meydana gelmiş olan hasarın tamiri için gerekli hücre ve ürünlerinin bu bölgeye taşınmasını sağlayan önemli bir savunma sistemidir. Ancak konjesyonun fazla olmasına bağlı olarak hasarlı bölgeye daha fazla sıvı taşınması sonucu, dokuda ödem oluşur. Enflamasyonun olduğu bölgedeki makroskobik hacimsel artışlar, klinik olarak dişeti morfolojisinde belirgin değişikliklere neden olur. Damarlanmanın artmasına bağlı olarak ve immün sistemin uyarılmasıyla ilgili bölgeye nötrofil, makrofaj, lenfosit ve plazmosit gibi enflamatuvar hücrelerin göçü görülmektedir.¹⁶ Hastalığın seyri histopatolojik olarak değerlendirildiğinde; öncelikle bölgeye PML'lerin geldiği, bunları lenfositlerin izlediği ve son olarak da plazma hücrelerinin bölgeye ulaştığı bilinmektedir. Antijenik uyarı ve doku hasarının olduğu bölgeye savunma amaçlı gelen hücrelerin salgıladıkları sitokinler, daha fazla sayıda hücre göçünü uyarır. Çok sayıda enflamatuvar hücre göçünün gerçekleşmesi, dokunun savunmasında etkili olmakla birlikte, salgıladıkları ürünler sebebiyle indirekt olarak ekstrasellüler matriks yıkımına da sebep olmaktadır.

Sonuç olarak damarlanma, ödem ve enflamatuvar hücre göçü parametrelerine dayanılarak yapılan değerlendirmelerde görüldüğü üzere, etyolojileri farklı olan enflamatuvar büyümelerin enflamasyon şiddetleri birbirlerine benzer olabilmektedir.¹⁶

21

2.1.4. Kronik Enflamatuvar Dişeti Büyümlerinin Tedavisi

Kronik enflamatuvar dişeti büyümlerinin tedavisinde ilk işlem başlangıç periodontal tedavi (BPT)'dir. Tedavi sonucunda dişetinde vaskülarizasyon azalır, ödemin dağılması sonucunda dişeti dokusunda iyileşme gerçekleşmektedir ve düzenli aralıklarla yapılan kontrollerle dişeti sağlığı sürdürülür. Ayrıca iyi bir oral hijyen eğitimi (OHE) ve profesyonel plak kontrolü yardımıyla tedavi sonucu elde edilen dişeti sağlığının devamı sağlanır ve böylece nüks önlenmiş olur.²

Ancak bazı vakalarda BPT ile istenilen sonuç elde edilemeyebilir. Bu durumlarda literatürde sistemik ilaç uygulamaları, kimyasal ajanlar, laser, elektrokoter, periodontal flep ve gingivektomi/plasti gibi çeşitli tedavi seçenekleri rapor edilmiştir.² Uygun tekniğin seçimi, büyümenin şiddetine ve dokuların yapısına bağlı olarak değişmektedir.^{2, 22}

Literatürde dişeti büyümlerinin tedavisinde antibiyotik olarak metranidazol ile azitromisinin sistemik uygulamalarına rastlanılmaktadır.²³⁻²⁷

Wong ve ark.²³ siklosporin tedavisi altında olan hastalarda var olan dişeti büyümlerini tedavi etmek için sistemik metronidazol tedavisi uygulandıktan yedi gün sonrasında hastalarda dişeti büyümesinin azaldığı ve dişetlerinin normal görünümüne kavuştuğunu bildirmişlerdir.

Strachan ve ark.²⁴ dişeti büyümesi gözlenen bir olguda günde 250mg 10 günlük azitromisin tedavisi sonrası dişeti büyümesinin cerrahi periodontal tedaviye ihtiyaç duymadan düzeldiğini rapor etmişlerdir.

Yine farklı bir araştırmada, 500mg 3 günlük azitromisin tedavisinin dişeti büyümesinin tedavisinde faydalı olduğu ve dişeti büyümesinde gerilemeyi sağladığı sonucuna varılmıştır.²⁵

Metranidazol ve azitromisinin dişeti büyümelerinin tedavisindeki etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada bir grup hastaya 5 gün azitromisin, diğer grup hastaya 7 gün metranidazol kullanılmış ve 24 hafta boyunca takip edilmiştir. Çalışma sonucunda azitromisin dişeti büyümelerine karşı metranidazole kıyasla daha etkili bulunduğu rapor edilmiştir.²⁶

Mesa ve ark.²⁷ yaptıkları bir çalışmada, azitromisinin dişeti büyümesini tedavi edici etkisini bakteriyel enfeksiyon ve enflamasyonu üzerine azaltıcı etki göstererek gerçekleştirdiğini bildirmişlerdir.

Hayvanlar üzerinde yapılan bir araştırmada azitromisin'nin dişeti kollajen metabolizması üzerine etkileri değerlendirilmiş ve sonuçta azitromisinin gingival fibroblastların azalan fagositik aktivitesini kompanse ederek kollajenin degradasyonunu artırdığı rapor edilmiştir.²⁸

Dişeti büyümelerinin tedavisinde paraformaldehit ve potasyum hidroksit gibi kimyasal ajanlarında kullanılabileceği tavsiye edilmiştir.² Ancak günümüzde, kimyasal ajanların uygulanmasındaki zorluk, konvansiyonel ve modern cerrahi yöntemlere kıyasla çok daha uzun süren bir işlem olması ve periodontal dokuların uğradıkları zararlar ile post-operatif iyileşme süresinin daha yavaş gerçekleşmesi gibi dezavantajlarından ötürü önerilmeyen bir işlemdir.²⁹⁻³¹

Dişeti büyümelerinin tedavisinde güncel olan diğer bir yöntem lazer kullanımı ve konvansiyonel gingivektomi/plasti yöntemleri birçok araştırmada karşılaştırılmıştır.^{18, 32-35}

Mavrogiannis ve ark.¹⁸ dişeti büyümesi görülen hastalarda tedavi amacıyla lazer, konvansiyonel gingivektomi ve periodontal flep cerrahisini karşılaştırmışlar ve lazer kullanımını ile tedavi edilen hastalarda diğer iki cerrahi yöntem nazaran daha az rekürrens ile karşılaştıklarını rapor etmişlerdir.

Lazer ve elektro-cerrahi aletler ile gerçekleştirilen gingivektomi prosedürlerinin; işlem yapılacak bölgenin sterilizasyonu, eksizyon sırasında daha az kanama, minimal postoperatif rahatsızlık gibi bazı avantajlarının yanında, kalp pili kullanan hastalarda kontraendike olabilmeleri, işlem sırasında etrafa yayılan kötü kokuya sebep olabilmeleri, uygulama sırasında kemiğe temas edilmesi halinde ilgili alanda ve periodontal dokularda tamir edilemeyen hasarlara neden olmaları ve işlem sırasında cihaz manüplasyonun konvansiyonel cerrahiye kıyasla daha fazla dikkat istemesi, gibi kendi içerisinde taşıdıkları bazı zorluklar nedeniyle elektro cerrahi uygulamalarında periodontal dokuların hasarlanma riski taşıdığı ve işlem sonrası konvansiyonel cerrahiye kıyasla iyileşmenin geciktiği bazı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir.³²⁻³⁹

Dişeti büyümesinin altıdan fazla dişi kapsadığı, gingivektomi işleminin mukogingival bir sorun yaratabileceği ve cerrahi işlem yapılacak alandaki keratinize dişeti eksikliği gibi durumlar ile kemik içi defektlerin bulunduğu vakalar gingivektomi/plasti yerine periodontal flep cerrahisi ile tedavi edilmesi tavsiye edilmektedir.^{2, 40, 41}

Dişeti büyümelerinin tedavisi için kullanılan periodontal flep tekniği, periodontitis tedavisinde kullanılan flep tekniğine benzer şeklinde gerçekleştirilmektedir. Flep cerrahisinin avantajı, uygulandığında gingivektomide olduğu gibi sekonder yara iyileşmesine bırakılan açık geniş yara yüzeyi olmaması ve sonrasında daha az postoperatif kanama görülmесidir.¹⁸

2.2. Gingivektomi

Gingivektomi terimi dişeti eksizyonu anlamına gelir ve dişeti dokusunu uzaklaştırarak, diş taşının kaldırılması ve kök yüzeylerinin tam olarak düzeltilmesi için direk görüş ile erişilebilirlik sağlayan bir yöntemdir.¹⁸ Gingivektomi, dişeti büyümelerinin cerrahi tedavi seçenekleri arasında altın standart olarak kabul edilen tedavi yöntemidir.⁴¹ Supraalveolar cep oluşumunun primer sebebi dişeti büyümeleridir ve gingivektominin endikasyonlarından birinin derin supraalveolar cep varlığı olduğu kabul görmüştür. BPT'den sonra dişeti hala yumuşak ve frajil ise gingivektomi yapılır.² Genellikle altı dişten daha fazla bölgeye uzanmayan ve ataçman kaybı olmayan, kemik içi veya krater tarzı kemik defekti bulunmayan durumlarda gingivektomi son derece etkili bir tedavi yöntemidir.^{2, 22, 42} Altı dişten daha fazla bölgeye uzanan, ataçman kaybı olan, kemik içi veya krater tarzı kemik defekti varlığında ise gingivektomi işlemi yerine periodontal flep cerrahisi tavsiye edilmektedir.^{2, 41}

Pilloni ve ark.⁴³ dişeti büyümesi görülen hastalarda cerrahi tedavi yöntemi olarak kullanılan gingivektomi ve periodontal flep cerrahisini karşılaştırmışlar ve periodontal flep cerrahisi uygulanan grupta daha az oranda rekürrens gerçekleştiğini tespit etmişlerdir.

Gingivektomi ve periodontal flep cerrahisinin post operatif etkileri ve rekürrens oranlarının da değerlendirildiği bir araştırmada gingivektomi cerrahisi ile karşılaştırıldığında periodontal flep cerrahisinin ardından hastaların daha fazla ağrı hissettikleri rapor edilmiştir.¹⁸

2.3. Gingivoplasti

Gingivoplasti işlemi esasen, gingivektomiye benzer, ancak farklı bir amaç için uygulanmaktadır. Periodontal cepleri ortadan kaldırmak için gingivektomi işlemi yapılır ve işlemin ardından dişeti konturlarının tekrar şekillendirilmesi gerekmektedir.

Gingivoplasti, ceplerin elimine edilmesinin ardından fizyolojik dişeti konturları oluşturmak amacıyla dişetlerinin yeniden şekillendirilmesi işlemidir.⁴⁴ Gingivoplasti işlemi, Kirkland ve Orban gibi periodontal bıçaklar, bistüri, elmas frezler veya elektrotlar ile gerçekleştirilebilir.⁴⁵

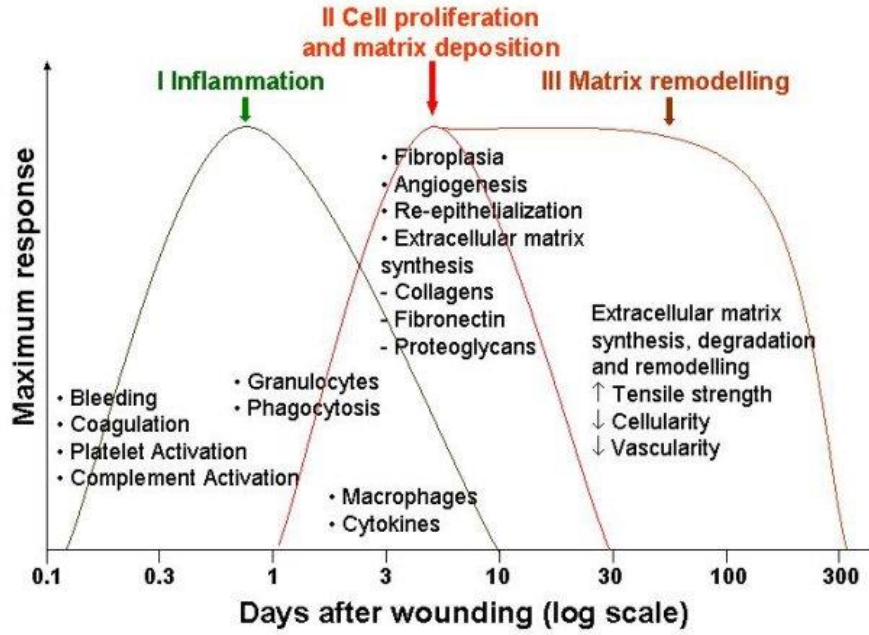
2.4. Yara İyileşmesi

Cildi ve/veya mukozayı oluşturan dokuların normal anatomik yapı ve fonksiyonlarındaki bütünlüğünün ve devamlılığının fiziksel, kimyasal ya da travma gibi değişik sebeplerle bozulmasına yara; bu bütünlüğün ve kaybedilmiş dokunun anatomik, fizyolojik ve/veya fonksiyonel yapısını yeniden kazanmasına ise yara iyileşmesi olarak tarif edilmektedir.^{46, 47} Yara iyileşmesi kanama, enfeksiyon, hipertrofik skar ve keloid gibi erken ve geç dönem komplikasyonlar ile karşılaşılabilen bir klinik süreçtir.⁴⁸ Yara iyileşmesi sürecinde esas amaç anatomik yapı ve özelliklerin mümkün olan en yakın şekilde geri kazanımını ile hastaların estetik beklenti ve fonksiyonlarını karşılayarak, hasta konforunu sağlamaktır. Bu süreçte yara enfeksiyondan korunmalı ve kanama kontrolü sağlanarak iyileşme takip edilmelidir.

2.4.1. Yara İyileşmesinin Fizyolojisi

Yara iyileşmesi travma veya herhangi bir cerrahi işlem ile başlayan ve yeni doku oluşumu ile sonuçlanan; birçok hücre süşunun ve ürünlerinin işbirliği ile hücre, damarsal, fizyolojik ve biyokimyasal bir dizi olayın birbirini etkilemesi ya da tetiklemeyle meydana gelen fizyolojik bir süreçtir.^{47, 49} Doku bütünlüğünün bozulduğu durumlarda; keratinosit, fibroblast, endotel, makrofaj ve trombositler gibi birçok hücrenin dahil olduğu bir süreç başlar ve bu hücrelerin migrasyon, infiltrasyon, proliferasyon ve diferansiyasyonu ile rejenereasyon yada tamir gerçekleşir.⁵⁰ Yara iyileşmesi bütün dokularda benzer fazlardan oluşmaktadır, iyileşme sürecinde karşılaşılan aksaklıklar, yara iyileşmesinin gecikebilmesine ve iyileşmeyen kronik

yaraların oluşumuna sebep olabilmektedir.^{51, 52} Yara iyileşmesi fazları birbirinden farklı fakat iç içe geçmiş ve kesin sınırlar ile birbirinden ayıramayan enflamatuar (eksudatif), proliferatif (fibroblastik) ve rejeneratif (remodelling – maturasyon) olarak adlandırılan 3 fazdan meydana gelmektedir.^{50, 53, 54}



Şekil 2.1. Yara İyileşmesi Fazları⁵⁵

2.4.2. Yara İyileşmesi Fazları

2.4.2.1 Enflamatuar (Eksudatif) Faz (2-4 gün)

Yara oluşumunun hemen ardından vasküler ve hücrel yanıt oluşur.⁵⁴ Enflamatuar faz; koagülasyon (pıhtılaşma) ve enflamasyon-immün cevap şeklinde iki kısımda incelenmektedir. Koagülasyon aşamasında yaralanmayı takiben kanamanın durdurulması amacıyla koagülasyon sistemi aktive olur ve damarlarda ani vazokonstriksiyon (hemostaz) ve ardından vazodilatasyon oluşur.^{42, 56} Travmaya uğrayan damar ve/veya dokuda açığa çıkan kollajenler ile trombositler ilişkiye girerek kümeleşir. Karaciğer kaynaklı vitamin-K (tromboplastin, Aktif faktör-10, Ca-F4) eşliğinde kanda bulunan protrombin katalizörlüğünde trombin oluşur. Trombin Fibrinojenin fibrine dönüşmesini sağlar ve F-13 katalizörlüğünde stabil fibrin oluşur.

Stabil fibrin, plazma fibronektini, vitronektin ve trombosporinden matriksten oluşan pıhtı bünyesinde kanın tüm hücrel bileşenlerini taşımaktadır.⁴² Kümeleşen trombositler degranüle olarak taşıdıkları tromboksanlar, prostoglandinler, serotonin, fibrinojen, fibronektin Von Willebrand faktör, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), transforme edici büyüme faktörü $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) gibi faktörlerin de bulunduğu enflamatuar hücreler için güçlü kemotaktik ve mitojenik özellikte olan çok sayıda faktörün salınımını sağlar. Yaralanma sonucu bu mekanizmalar ile ilk cevap olarak oluşan kan pıhtısının iki fonksiyonu bulunmaktadır. Bu fonksiyonlardan ilki yaralanma sonucu açığa çıkan dokuları geçici olarak korumak ve iyileşme için migrasyona uğrayacak hücelere geçici matriks görevini üstlenmektir. Bu faktörler bir yandan yara üzerini kapatan fibrin pıhtısını oluşumuna katkıda bulunurken, bir yandan da yara iyileşmesinin diğer basamaklarını oluşturacak hücrel yanıtı düzenlerler.⁵⁶⁻⁵⁸ Enflamasyon ve immün cevap fazı erken ve geç olmak üzere iki aşamadan meydana gelmektedir. Trombositlerden salınan kemotaktik faktörler ve artan kan akımıyla birlikte bölgeye yoğun enflamatuar hücre göçü olmaktadır. Erken aşamada baskın olan hücreler nötrofillerdir. Nötrofillerin yara bölgesindeki primer rolleri, salgıladıkları preteolitik enzimlerle ortamdaki nekrotik materyalin debridmanı, yabancı cisim ve bakterilerin ortadan kaldırılmasıdır. Bunun yanı sıra çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin salgılanmasında katkıda bulunurlar. Eğer yara patojenik bir bakteri ile infiltre değilse ortamdaki nötrofil infiltrasyonu özellikle apoptozis yoluyla birkaç gün içerisinde azalır. Ancak enfekte olan veya yabancı cisim içeren yaralarda bölgeye nötrofil göçü devam eder, hatta apse formasyonları meydana gelir; bu durum enflamatuar fazın uzamasına ve dolayısıyla yara iyileşmesinin gecikmesine neden olur.⁵⁶ Enflamatuar cevabın geç aşamasında ise ortamdaki nötrofil sayısı azalırken, monosit ve makrofaj sayısı artış göstermektedir. Makrofajlar yara iyileşmesinin

enflamatuar fazını, sonraki fazlara bağlayan ve yara iyileşmesinde kilit rol oynayan hücrelerdir.⁵⁹ Makrofajlar öncelikle nötrofiller gibi ortamdaki patojenik mikroorganizmaları ve debrisini temizlerler. Aynı zamanda granülasyon dokusu oluşumu ve fibroblast proliferasyonunu başlatan ve geliştiren vazoaktif mediyatörler, kemotaktik faktörler, büyüme faktörleri, proteazlar gibi çok sayıda biyolojik aktif mediatörün salınımını sağlarlar.^{57, 60} Erken dönemde gelişen tüm bu enflamatuar olaylar yara iyileşmesinin temellerini oluşturur ve enflamatuar fazın sonlarına doğru ortamdaki sitokin düzeylerinin de düşmesiyle birlikte monosit ve makrofajların ağırlıkta olduğu hücre infiltrasyonu giderek azalır.^{42, 56}

2.4.2.2. Proliferasyon (Fibroblastik) Faz (4-10 gün)

Granülasyon dokusu oluşumu

Granülasyon dokusu oluşumu, inflamatuvar dönemle birlikte, ortamda açığa çıkan kemotaktik faktörler, büyüme faktörleri ve proteolitik enzimlerin indüksiyonuyla başlamaktadır. Granülasyon dokusunun ana komponentlerini fibronektin, hyalüronik asit ve kollajenden oluşan gevşek bir matriks içinde yer alan yoğun makrofaj ve fibroblastlar ile makroskopik olarak granüler görünüme neden olan yeni kan damarları oluşturur. Fibronektin ve hyalüronik asit, fibroblast ve makrofajların göç edip tutunabileceği bir iskelet görevi görür. Makrofajlardan salınan büyüme faktörleri ve kemotaktik faktörler; fibroblastların proliferasyonunu ve yeni kollajen sentezini uyarırlar. Endotel hücreleri de makrofajlardan salınan sitokinlerden etkilenir ve tomurcuklanma yoluyla yaranın orta kısımlarına doğru ilerler ve yeni damar oluşumlarını başlatırlar. Makrofaj ve fibroblastların yaşamlarını sürdürebilmeleri ve yara iyileşmesinin ilerleyebilmesi için gerekli olan oksijen bu yeni oluşan kan damarları yoluyla sağlanır.^{56, 60}

Re-epitelizasyon

İnflamatuar dönem boyunca yara bölgesinin etrafındaki keratinositlerde de farklılaşmalar meydana gelir ve reepitelizasyon başlar. Yara oluşumunu takip eden ilk 2 gün, yara bölgesinin etrafındaki bazal tabaka keratinositleri aşırı bir proliferasyon gösterirler.⁶¹ Proliferasyon gösteren keratinositlerde bir taraftan da fenotipik bazı değişiklikler meydana gelir. Hücre içi tonofilamanlar kısalır, hücreler arası desmozomlar çözülür, sitoplazmik aktin filamanları oluşur ve epidermis ile dermis arasındaki bağlantı bozular.⁶² Birbirlerinden ayrılan keratinositler yara alanına doğru göç etmeye başlarlar.⁵⁶ Prolifere olan hücreler aynı zamanda fibronektin, fibrin ve hyalüronik asitten oluşan geçici bir matrixle sarılırlar. Proliferasyon ve migrasyon fazının sonlarına doğru bazal membranın ana proteinleri olan tip 4 kollajen, heparan sülfat ve laminin senteziyle yeni bir bazal membran oluşur. Bu arada keratinositler normal fenotiplerine geri dönerler ve yeni oluşan hemidesmozomlar aracılığıyla birbirlerine ve bazal membrana sıkıca bağlanırlar.^{56, 61, 62} Keratinosit proliferasyon ve migrasyonu bir dizi büyüme faktörü tarafından kontrol edilir. Bunların başında EGF, fibroblast büyüme faktörü 1-2-7 (FGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve TGF gelmektedir. Aynı zamanda keratinositlerin kendileri de TGF- β ve α , EGF, PDGF, granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GMCSF), tümör nekrozis faktör α (TNF α) gibi bir takım sitokinler salgılayarak hem kendilerinin hem de diğer hücrelerin proliferasyon ve aktivasyonlarına katkıda bulunurlar.⁶³⁻⁶⁶

Fibroplazi

Fibroplazi döneminin ana hücreleri fibroblastlardır. Yara bölgesinin altındaki derin dermis ve yağ dokusu septalarından köken alan fibroblastlar; TGF, IGF-1, PDGF, konnektif doku büyüme faktörü (CTGF) gibi çeşitli büyüme faktörleri ile indüklenerek geçici matriks içine ilerler ve proliferasyon olurlar. Erken dönemde fibroblastlarda fibronektin reseptör miktarı artarken, kollajen reseptör miktarı azalır. Fibronektin,

fibroblastların ekstraselüler mat rikse yapışmalarını sağlar, fibroblast migrasyonunu artırır ve yara kontraksiyonunu yönlendirir.^{56, 67} İlerleyen dönemde fibroblastlar yara bölgesine göç edip, proliferer olurken bir yandan da fenotipik bazı değişikliklere uğrayarak kontraktıl bir kapasite kazanırlar ve miyofibroblastlar haline dönüşürler. İlerdikleri aktin mikroflamanları sayesinde yara kontraksiyonunu sağlarlar. Normal şartlarda myofibroblastlar granülasyon dokusunun rezolüsyonunun gerçekleştiği apoptotik fazda ortamdan uzaklaştırılırlar. Ancak herhangi bir nedenle bölgede uzun süre kalmaları anormal skar kontraksiyonuna neden olur.⁶¹

Anjiogenez

Neovaskülarizasyon granülasyon dokusu oluşumunun ana bölümüdür ve erken dönemde inflamatuvar olaylarla tetiklenir. Endotelial hücreler, plazminojen aktivatör ve kollajenaz gibi bir takım proteolitik enzimler salgılayarak damar bazal membranını parçalar ve perivasküler alana çıkarlar. Daha sonra bu bölgede proliferer olarak yeni kan damarlarını oluştururlar. Yara iyileşmesi ilerledikçe vaskülarizasyonu indükleyen büyüme faktörlerinin azalması ve proapoptotik faktörlerin artışıyla birlikte kan damarı sayısı da azalır.⁶¹

2.4.2.3. Rejeneratif (Remodelling-Maturasyon) Faz (yaklaşık 2 yıl)

Bu dönem yara iyileşmesinin son dönemini oluşturmaktadır. Granülasyon dokusu oluşumuyla birlikte başlayan matriks sentezi zaman içinde önemli değişiklikler gösterir. Geçici matriksde büyük yer tutan fibronektin ileri dönemlerde hızla elimine olurken, yerini önce tip III daha sonra da tip I kollajen demetleri alır. Fibronektin içeren geçici matriks proteazlar tarafından kolayca parçalanabilirken, özellikle tip I kollajen içeren kalıcı matriks oldukça sağlam ve dirençlidir. Erken matriksde yer alan bir diğer önemli komponent hyaluronik asittir. Hyaluronik asit fibroblast proliferasyonuna katkıda bulunan bir moleküldür ancak yara iyileşmesinin

ileri evrelerinde miktarı azalır ve bunun yerini kollajen sentezi ve olgunlaşmasında önemli rolü olan kondroidin sülfat, dermatan sülfat gibi proteoglikanlar alır. Skar dokusunun oluşumu sadece kollajen sentezi ile değil aynı zamanda oluşan kollajenin yeniden yapılanması, düzenlenmesi ve kollajen demetler arasında bağlantıların yeniden kurulmasıyla mümkün olur. Bu durumun düzenli bir şekilde yürüebilmesi için kollajen sentezinin yanı sıra kollajen katabolizmasının da gerektiğinde devreye girmesi gerekmektedir. Bu katabolizma granülosit, makrofaj, epidermal hücreler ve fibroblastlardan salınan kollajenaz enzimleri aracılığıyla meydana gelir.^{56, 57} Yara iyileşme prosesi ilerledikçe bölgedeki endotelial hücrelerin ve inflamatuvar hücrelerin sayısı giderek azalır ve kollajen matriks giderek daha kalın ve organize bir hale gelir. Bu durum skar gelişiminin temelini oluşturur. Skar olgunlaşması en az 2 yıl hatta daha uzun sürer ancak maksimum olgunluğa erişmiş bir skar dokusu bile normal derinin ancak %70'i kadar dayanıklılığa sahiptir.⁶¹

2.4.3 Gingivektomi Sonrası Yara İyileşmesi

Gingivektomi sonrasında yara yüzeyinde öncelikle koruyucu pıhtı oluşumu gerçekleşir ve koruyucu pıhtının altında kalan doku enflame bir hal alır. Dokuda yer yer nekroze alanlar görülür ve sonrasında koruyucu pıhtı granülasyon dokusu ile yer değiştirmektedir. Hiperplazik dişeti dokusunun gingivektomi ile uzaklaştırılmasından sonra birkaç gün içerisinde epitel hücrelerinin yara yüzeyine doğru göç ettiği gözlemlenmiştir. İlk 24 saat içinde enflame yüzeyin altında yeni bağ doku hücrelerinin arttığı ve 3. güne kadar olgunlaşmamış fibroblastların bölgede yüksek miktarlara ulaştığı bildirilmiştir. Ayrıca zengin damarlanmaya sahip granülasyon dokusunun yeni serbest dişeti kenarını ve sulkusu oluşturmak üzere ilerlediği ve periodontal ligament damarlarından köken alan kapillerin granülasyon dokusuna doğru göçerek ilk 15 gün içinde gingival damarlarla bağlantı kurdukları belirtilmiştir. Yara yüzeyine komşu epitel

hücrelerinin 12–24 saat aralığında granülasyon dokusunun üzerine göç etmeleri ile, yara yüzeyini kontamine pıhtıdan ayırdıkları ve marjindeki epitel aktivitesinin ise 24–36 saatler arasında pik yaptığı rapor edilmiştir.^{2, 42}

Bu süreçte oluşan epitel hücrelerinin yara kenarlarında bazal veya spinoz tabakalarından yara yüzeyine doğru yükseldiği sonrasında yara yüzeyinin tamamını kapatmaya yönelik miğre olduğu ve daha sonra rezorbe olarak yerini bağ dokuya bırakacak fibrin tabakasını oluşturduğu bildirilmiştir. Gingivektomi sonrasında oluşan yaranın yüzey epitelizasyonunun cerrahiden sonraki 7–14 gün içerisinde tamamlandığı bildirilmiştir.^{2, 42}

Yara iyileşmesinin 4. gününde vazodilatasyon ve damarlanma azalmaya başlayarak 16. günde neredeyse normal görünümüne ulaştığı açıklanmıştır. Gingivektomiden sonraki 4 haftada epitel keratinizasyonunun operasyon öncesine göre düşük bir seviyede olduğu ve klinik epitelyal iyileşmesinin tam olarak tamamlanabilmesi için yaklaşık 1 ay gibi bir zamana ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte gingivektomi sonrası tüm bireylerde iyileşmenin benzer olduğu, ancak iyileşmenin tamamlanabilmesi için gereken sürenin cerrahi uygulanan alana, lokal irritasyon ve enfeksiyona bağlı olarak farklılık gösterebileceği bildirilmiştir. Bağ dokunun tamamen iyileşmesinin ise 7 haftayı bulduğu rapor edilmiştir.^{2, 45, 68-73}

Diş hekimliği biliminin sürekli yenilenmesi ve gelişmesiyle, farklı tedavi yöntemleri araştırmak, mevcut tedavilerin başarısını arttırmak ve hasta konforunu geliştirmek amacıyla çeşitli arayışlara girilmekte ve bu arayışlar sonucunda yeni tedavi yöntemleri geliştirilmektedir. Son yıllarda ozon uygulamaları da diş hekimliği alanında bu amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır.^{12, 74-76}

2.5. Ozon

Ozon (O_3), 3 oksijen atomunun birbirine kovalent bağ ile bağlanması sonucu oluşan, doğada gaz halinde bulunan, endotermik ve termodinamik olarak oldukça kararsız bir oksijen bileşimidir.⁷⁷ Kısa yarılanma ömrü ile basınç ve ısı gibi faz koşullarına bağlı olarak kısa süre içinde moleküler oksijenden atomik oksijene dönüşür. Ozon gazı, atmosferin üst tabakalarında ekolojik açıdan 2 önemli tabakada mevcuttur. Bu tabakalardan biri troposfer diğeri ise stratosferdir.⁷⁸ Stratosfer tabakasında ozon molekülü ve ozon atomu güneş ışınlarının etkisiyle bir taraftan zararlı ultraviyole (UV) ışınlarının çoğunu soğuran bir bariyer olan ozon tabakasını oluştururken, diğer taraftan ozon güneş ışınlarının etkisi ile parçalanmaktadır.⁷⁹ Yüksek enerjiye sahip güneş ışınlarının normal oksijen moleküllerine (O_2) çarpmasıyla ortaya çıkan oksijen atomlarının (O) diğer oksijen molekülleriyle (O_2) birleşmesi sonucunda ozon (O_3) gazı meydana gelir.⁷⁷ Ozonun metabolizmadaki etkisi, konsantrasyonuna ve kullanıldığı doza bağlı olarak değişmektedir.

Günümüze kadar yapılan araştırmalarda ozonun tespit edilmiş olan özellikleri ve etkileri şu şekilde sıralanabilir;

1. Antibakteriyel, antiviral ve antifungal etki,
2. Sistemik homeostazisin sağlanması,
3. Hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesini artırıcı etki,
4. Pro ve anti-oksidan sistemlerin optimizasyonu,
5. Mikrodolaşım ve periferik kan dolaşımının restorasyonu,
6. Kanın pıhtılaşmasının azaltılması,
7. Hematopoezin stimülasyonu,
8. Karbonhidrat, protein ve lipid gibi biyolojik substratların, metabolizmalarının optimizasyonu (biyoenerjetik, biosentetik etki),

9. Biyolojik aktif maddelerin üretimini aktivasyonu,
10. İmmünomodülatör etki (küçük dozlarda immünoestimülasyon, yüksek dozlarda immünosüpresyon),
11. Analjezik etki,
12. Detoksifikasyon olarak sayılabilir.⁸⁰

2.5.1. Yapay Ozon Üretimi ve Ozon Jeneratörleri

Yapay ozon; ozon jeneratörleri ile oksijen molekülünün (O_2) parçalanmasını sağlayarak elde edilen oksijen atomlarından birini (O^\cdot) başka bir oksijen molekülüne (O_2) bağlayarak elde edilir. Ozon jeneratörlerinin çalışma prensipleri 3 ana yönetime bağlı olarak gerçekleşmektedir.

2.5.1.1. UV Ozon Jeneratörleri

220 nm'den kısa dalga boylu ışın veren UV lambalarının etrafından hava geçirilmesiyle elde edilen ozon gazı (O_3); gıdaları korumak, otel ve hastanelerde ortam havasını temizlemek için kullanılmaktadır. UV jeneratörlerinden elde edilen ozon konsantrasyonu, arıtma işlemleri veya su dezenfeksiyonu uygulamak için yeterli değildir.⁸¹

2.5.1.2. Düşük Frekans Ozon Jeneratörleri

Yüksek frekans ozon jeneratörlerine göre aynı miktar ozon gazı üretimi için 2 kat daha fazla elektrik enerjisi tüketmektedir.⁸²

2.5.1.3. Corona-Discharge Esaslı Ozon Jeneratörleri

Sabit elektrik akımı vererek kinetik enerji ile elektronları hızlandırarak oksijen molekülündeki oksijen-oksijen bağı parçalama prensibiyle çalışır. Bu işlem sonucunda açığa çıkan oksijen atomu; ozon gazını oluşturmak üzere oksijen molekülü ile reaksiyona girer. *Corona-discharge* teknolojisi ile yüksek konsantrasyonda ve daha fazla ozon gazı üretimi sağlanabilmektedir. Tıp ve diş hekimliğinde en çok önerilen

jeneratör tipidir.⁸² Ozonytron® (Mymed, Almanya), Healozone® (Curozone® ABD, Kavo Almanya), Cytozon® (Hasnter, Almanya), Ozi-Cure® (Centurion, Güney Afrika), Neo ozone Water-S® (Korm electronics Japonya), Sander Ozonizer® (Eltze, Almanya) diş hekimliğinde sıklıkla kullanılan ozon jeneratörleridir.

2.5.2 Ozonun Biyolojik Etkileri

Ozon, sitoplazmik membranı hasara uğratarak organel fonksiyonları ve protein sentezinin bozulmasına neden olmakta ve böylelikle antibiyotiklere dirençli bakteri türleri dahil, mantar ve virüslere karşı antimikrobiyal etkiler göstermektedir.⁸³

Ozonun antimikrobiyal etkisi mikrobiyal hücrelere karşı selektif olup, insan hücrelerine zarar vermemektedir. Ozon gazı hücrel ve humoral bağışıklık sistemi üzerinde güçlü pozitif bir etkiye sahiptir. Bağışıklık sisteminde; savunma hücre proliferasyonuna, immünglobulinlerin sentezine ve makrofajların fagositoz fonksiyonuna katkı sağlamaktadır. Ayrıca prostoglandin, lökotrien ve interlökinlerin proliferasyonunu arttırarak enflamasyonu azaltmaya yardımcı olmakta böylelikle yara iyileşmesini hızlandırmaktadır.⁸³ Bunun sonucunda sitokinler üretilerek diğer immün sistem hücreleri aktif hale gelmektedir. Buna bağlı olarak immün sistem yetmezliği olan hastalarda ozon tedavisinin uygulanabileceği öne sürülmektedir.⁸³ Ozon yüksek konsantrasyonda immünderpresif, düşük konsantrasyonda ise immünstimülatif etkiye sahiptir.⁸⁴ Ozon dolaşımında O₂'nin taşınmasına yardımcı olmaktadır. Süperoksit dismutaz, dehidrogenaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan özelliğe sahip enzimler düşük doz ozon ile aktive olmakta ve organizmayı serbest oksijen radikallerinden korumaktadır.⁸³

Hücre içerisinde ribozom ve mitokondri sayısını dolayısıyla protein sentezini arttırmaktadır. Kan dolaşımında NO (azot oksit) gibi vazodilatatörlerin miktarını arttırarak vazodilatasyona ve anjiyogeneziste artışa yol açmaktadır.⁸³

Ozon tedavisinin ; virüs, mantar, bakteri gibi patojenlerin elimine edilmesi, oksijen metabolizmasının düzenlenmesi, enflamasyon ve ağrının azaltılması, hormon ve enzim üretimimin normalleştirilmesi, humoral antioksidan sistemin stimülasyonu, immün sistemin aktivasyonu gibi amaçları olduğu belirtilmiştir.⁸⁴

2.5.3 Medikal Ozon ve Etki Mekanizması

Doğal ozon oluşumu için yüksek elektrik akımı gerekmektedir. Bu nedenle, ozon jeneratörleriyle yapay olarak μg seviyesinde medikal ozon gazı üretimi gerçekleştirilebilir.⁸⁵ Medikal ozon, O_2 ile ozonun belirli miktarlar da (%99,95-%95 O_2 ; %0,05-%5 O_3) karıştırılarak elde edilen karışımın, farklı yöntemler ile hastaya uygulanmasını içeren bir tedavi şeklidir. Medikal ozon, çok yüksek oksidasyon gücüne sahip olduğundan medikal alanda “aktif oksijen” olarak tanınmaktadır.^{76, 85, 86} Medikal ozon oksijenden çok daha reaktif olup, oksijenin mitokondriyal solunumda meydana getirdiği radikal oksijen türlerini oluşturur. Medikal ozonun uygun dozlarda kullanımı kan dolaşımını artırır, eritrositler, lökositler, plateletler gibi kan hücreleri ile etkileşime girer, nitrik oksit (NO) ve karbonmonoksit (CO) üzerinden ve de eritrosit içindeki 2,3-difosfogliseratı (2,3-DPG) artırarak hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesini düzenler, iskemik dokulara oksijen ulaşımını kolaylaştırır, genel metabolizmayı düzenler, immün sistemi aktive ederek büyüme faktörlerinin salınımını artırır, antioksidan enzimlerin salınımını artırarak serbest radikal seviyelerini düşürür. Nöro-endokrin sistem stimülasyonu ile kişinin kendini daha iyi hissetmesini sağlar. Topikal kullanımlarda mükemmel bir dezenfektandır; akut ve geç yan etkileri yoktur.^{76, 87}

Hücre kültürü üzerine yapılan bir araştırmada, ozon değişen konsantrasyonlarda hücre proliferasyonu, metabolizması, motilitesi ve aynı zamanda hücre ölümü ile sonuçlanan radikal oksijen türlerinin sentezini başlatabildiği bildirilmiştir.⁸⁸ Ozon vücutta plazma, lenf sıvısı veya serum içerisindeki çeşitli biyomoleküller ile hemen

reaksiyona girer ve tepkime sonucu moleküler oksijen ve reaktif oksijen atomuna dönüşür. Ozonun kendisi toksik madde olmayıp etkisini ortaya çıkardığı radikaller üzerinden sağlar, vücut içerisinde çoklu doymamış yağ asitleri ile kısa zaman içerisinde reaksiyona girer ve hidrojen peroksidi (H_2O_2) oluşturur.⁸⁹ H_2O_2 serbest radikal olmamasına rağmen, biyolojik zarlara nüfuz edebilme özelliği ve daha reaktif oksijen türlerinin üretim aşamasında etkili olmasından dolayı önemlidir. Diğer bir önemli görevi ise, hücre içi sinyal molekülü olarak görev almasıdır. H_2O_2 sitokin salınımını artıran önemli faktörlerden biridir.⁹⁰

Medikal ozon tedavisinin özellikle enflamatuar süreçte önemli rol oynadığı ve immün sistem üzerine olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir. Medikal ozon uygulamalarının yara iyileşmesi, iskemik ve enfeksiyöz hastalıklarda yapılan vaka kontrol çalışmalarında olumlu etkiler gösterdiği bildirilmiştir.¹¹

Yapılan bilimsel araştırmalarda ozon uygulandıktan 72-96 saat sonrası insan kanında interferon- γ (IFN- γ) ile TNF- α üretimini arttırdığı ve hücre mitogenezi uyardığı rapor edilmiştir.^{91, 92}

2.5.4 Diş Hekimliğinde Ozon Kullanımı

Diş hekimliğinde ozon, ilk olarak 1933 yılında Zürihli diş hekimi Fisch E. tarafından; enfekte yara yüzeylerini ve kronik periodontal enfeksiyonları tedavi etmek amacıyla sıvı formunda kullanılmıştır. Fisch, ozonu Alman cerrah Dr. Erwin Payr'i tedavi etmek amacıyla kullanmıştır. Dr. Erwin Payr ozon ile tanıştıktan sonra kendi operasyonlarında kullanmaya başlamış ve elde ettiği bulguları 1935 yılında Berlin'de 59. Alman Cerrahi Birliği Kongresi'nde sunmuştur.⁸⁰

Medikal ozon diş hekimliğinde gaz, sıvı ve yağ şeklinde 3 ayrı formda kullanılmaktadır.

- **Gaz Ozon:** Gaz ozon, %95 ile % 99.5 oranlarında değişen saf oksijen O₂ gazı ve %5 ile %0.05 oranlarında değişen ozon gazı karışımından oluşmaktadır. Ozon stabilitesi az olduğu için karışım oluşturulduktan sonra derhal kullanmak gereklidir. Uzun süre saklamak zordur.⁷⁶ Gaz ozon, sıvı formuna göre daha güçlü antimikrobiyal etki gösterir ve dental dezenfektan olarak 3 dakikalık kullanımı yeterli olmaktadır.⁹³ Gaz ozonun en büyük avantajı, organik bileşenler ile temas ettikten kısa bir süre sonra bozulması ve sitotoksitesinin düşük olmasıdır.⁹⁴ Gaz ozon kullanımı esnasında solunum sisteminde toksik etkilere neden olmaması amacıyla mutlaka aspirasyon işlemi yapılmalıdır.⁹⁵
- **Sıvı Ozon (Ozonize Su):** Ozonlama için bir veya iki kere distile edilmiş su kullanılması önerilir. Ozonun yarılanma ömrü distile su içinde, oda ısısında yaklaşık yarım saat olup, ozonlu su elde edilmesinden hemen sonra kullanılmalıdır.⁹⁶ Ozonun bozunma hızı solüsyonun hidrojen içeriğine bağlıdır, asit ortamda ozon/oksijen gaz karışımı daha stabil iken, alkali ortamda ozonun parçalanması çok daha hızlıdır. Daha uzun süre ozonlama su içinde çözünmesi ozonun miktarını artırmaz. Ozon, oksijene oranla suda yaklaşık 10 kat daha fazla çözünür.⁸⁰

Ozonize su, lokal oksijenin arttırılmasında, kanama kontrolünde, enfeksiyonun önlenmesinde ve diş çekimini takiben veya cerrahi müdahale sonrasında, ağız hastalıklarında, yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde, cerrahi işlemler öncesinde oral kavitenin dezenfeksiyonunda kullanılmaktadır.⁹⁶

- **Ozonize Yağ:** Antibiyotiklerin hatalı ya da bilinçsiz kullanımı sonucu gelişen bakteriyel direnç nedeniyle esansiyel yağlar içeren antimikrobiyallerin kullanımı öne sürülmüştür.⁹⁷ Ozonize yağ kullanımının esas amacı uygulanan

bölgeye kolay ulaşması nedeniyle yüksek etkinlik göstermesidir.⁹⁸ Ozonize yağ kullanıldığında epitel hücrelerine hasar verilmeksizin, etkin patojen mikroorganizma direkt olarak öldürülmektedir. Ozonun yağ formu pH'ı stabil kalmak koşulu ile -10 ile +8 °C arasında 1 yıldan fazla, oda sıcaklığında ise 6 aydan daha fazla stabil şekilde muhafaza edilebilir. Ancak bu sürenin sonunda antimikrobiyal aktivitesi azaldığı bildirilmiştir.⁹⁸

Diş hekimliğinde ozon, restoratif diş hekimliği ve endodonti, protetik diş tedavisi, ağız diş ve çene cerrahisi ve periodontoloji alanında kullanılmaktadır.⁹⁹⁻¹⁰³

2.5.5. Periodontolojide Ozonun Kullanımı ile İlgili Çalışmalar

Periodontolojide ozon tedavisinin klorheksidin, povidon iyodin, listerin gibi standart dezenfektan ve antiseptiklere alternatif kullanımı son yıllarda ilgi çekici bir araştırma konusu olarak görülmekte ve literatürde medikal ozon uygulama formlarının antimikrobiyal özelliklerini değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır.^{83, 98, 104-108}

Medikal ozon tedavisinin oral cerrahi sonrasında oluşan yada ciltte görülen yaralar ve iyileşme sürecinde olumlu etkileri olduğunu bildiren in-vivo ve in-vitro araştırmalarda mevcuttur.^{14, 95, 100, 109-121, 122, 11, 123-125}

Medikal ozon ile muamele edilen kan ile ilgili yapılan birkaç deneysel çalışmada, ozon ile temasın kanda interferonlar (IFN- α , - β , - γ), interlökinler (IL1- β , IL-2, IL-6, IL-8), Tnf- α ve transforme edici büyüme faktör (TGF- β) salınımını arttırdığını gösterilmiştir.^{92, 126-129}

Ayrıca, Verrazzo ve ark.¹³⁰ ile Bocci ve ark.¹³¹ yaptıkları çalışmalarda medikal ozonun eritrosit metabolizmasında 2.3-difosfogliserat ve adenosin trifosfat (ATP) üretimini uyararak, eritrositlerin akış özelliklerini iyileştirdiği ve dokuda oksijen salınımını kolaylaştırdığını rapor etmişlerdir.

Oral cerrahide osteotomi prosedürü sırasında ozonize su kullanılmasının postoperatif enfeksiyonlara karşı profilaksi açısından uygun olduğu belirtilmiştir.¹¹

Periodontal dokular üzerine medikal ozon uygulamasının toksik etkilerini inceleyen bir araştırmada, Ebensberger ve ark.¹³² çekilmiş 3. Molar dişler üzerine uygulanan ozonize suyun kök yüzeyindeki periodontal ligament hücrelerinin proliferasyonu üzerine etkilerini araştırmışlar ve ozonize suyun periodontal ligament hücreleri üzerinde toksik bir etkiye neden olmadığını bildirmişlerdir.

Medikal ozon uygulamasının travma sonrasında hızlı bir şekilde yükselişe geçen ve böylelikle iyileşme sürecinde rol alan temel fibroblast büyüme faktörü aktivasyonu (bFGF) üzerine etkilerinin değerlendirilmesinin amaçlandığı bir çalışmada trombositten zengin plazma (TZP) 2 saat boyunca 80µg/ml ozon ile inkube edilmiş uygulamanın bFGF düzeyini arttırdığı bildirilmiştir.¹³³

Medikal ozon tedavisinin yara iyileşemesi ve antimikrobiyal aktivitesinin CHX ile karşılaştırıldığı in vitro bir araştırmada, ozonlanmış salin çözeltisinin fibroblast ve insan keratinosit hücreleri (İKH) üzerinde herhangi bir toksik etkisi göstermeden fibroblast göçünü arttırdığı ancak yalnız başına antimikrobiyal etki göstermediği, CHX'in ise hücrelerin canlılığını azalttığı rapor edilmiştir.¹¹⁴

Akut kutanöz yaralar üzerinde ozonize yağın terapötik etkilerinin değerlendirilmesinin ve etki mekanizmasının aydınlatılmasının amaçlandığı bir çalışmada ozon uygulamasının sonucunda anlamlı derecede daha küçük yara yüzeyi ve daha az rezidüel yara kaldığı bildirilmiştir.¹³⁴

Bisfosfonat uygulanan insan gingival fibroblast hücrelerinde ozon uygulamasının genotoksik hasar ve yara iyileşmesi üzerine etkilerinin değerlendirilmesinin amaçlandığı bir çalışmada kültüre edilen fibroblast hücreleri üzerine sitotoksik dozlarda pamidronat (PAM), alendronat (ALN), zolendronat (ZOL) ile muamele edildikten sonra

gaz ozon uygulanmıştır. Ozon uygulamasının ardından insan fibroblast hücrelerinde daha az sitotoksik ve genotoksik hasar oluştuğu bildirilmiştir.¹³⁵

Diabetik ayak ülseri (DAÜ) görülen hastalarda medikal ozon tedavisinin pozitif etkileri ve bu etki mekanizmasını anlamak amacıyla gerçekleştirilen bir araştırmada DAÜ hastaları yara yüzey ölçümleri ve yara eksudasındaki büyüme faktör değerleri açısından değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda ozon uygulamasının yara yüzeylerinin küçülmesini sağladığı ve bunu iyileşmenin erken döneminde büyüme faktörlerinin salınımını arttırarak gerçekleştirdiği rapor edilmiştir.¹⁴

Filippi A. yaptığı bir çalışmada oral cerrahi sonrası yara yüzeyi üzerine günlük ozonize su uygulamasının oral mukozanın iyileşmesini hızlandığını klinik ve histolojik olarak göstermişlerdir.^{11, 136, 137}

Medikal ozon uygulamasının mandibular üçüncü molar diş çekimi sonrasında gelişebilen kuru soket komplikasyonun azaltılması üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan bir klinik araştırmada ozon uygulanan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hastaların daha az postoperatif ağrı hissettiği ve cerrahi sonrası gaz ozon uygulamasının iyileşme sürecini hızlandığı bildirilerek profilaktik ozon kullanımının tüm hastalara rutin olarak uygulanması tavsiye edilmiştir.¹³⁸

Alpan ve ark.¹¹²'nin medikal ozon uygulamasının diabetli ratların kalvaryal defektlerinde osseoz iyileşme üzerine etkilerini morfometrik ve immünohistokimyasal açıdan değerlendirdikleri deneysel bir çalışmada ksenogreft + ozon uygulanan grup diğer gruplar ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda osteoklast, toplam/yeni kemik alanı, kemik morfogenezik protein-2 ve osteokalsin miktarı ayrıca kontrol grubuna kıyasla daha az oranda rezidüel kemik grefti bulunduğu rapor edilmiştir.

Yine Özdemir ve ark.¹³⁹ 2013'te yapmış oldukları benzer bir deneysel çalışmada ratların kalvaryalarında oluşturdukları defektler üzerinde otojen kemik grefti ve medikal

ozonun iyileşmeye etkilerini histofotometrik ve histolojik olarak karşılaştırmışlar, çalışma sonucunda toplam kemik alanı/kemik alanı yüzdesi, osteoblast sayısı ve yeni kemik formasyonu miktarı ozon uygulanan grupta kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir.

Patel ve ark.¹⁴⁰ palatinal bölgede alınan serbest dişeti greftlerinin ardından ozonize yağın iyileşmeye etkilerini histopatolojik ve planimetrik açıdan inceledikleri bir çalışmada ozon uygulanan grupta epitelizasyon ve keratinizasyonun anlamlı derecede daha hızlı gerçekleştiği rapor edilmiştir.

Taşdemir ve ark.¹³ serbest dişeti grefti cerrahisi gerçekleştirdikleri çalışmalarında greft alıcı yatağına ve serbest dişeti greftinin yerleştirilmesinden hemen sonra donör bölgesine gaz ozon uygulamışlar ve hastaların post operatif konforlarını vizuel analog skala (VAS) ile serbest dişeti greftindeki kan dolaşımını ise laser doppler flowmetri ile ölçmüşler. Post operatif hasta konforu ve serbest dişeti greftindeki kan dolaşımının ozon grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek gerçekleştiğini rapor etmişlerdir.

Medikal ozon türlerinin hücre ve dokulara toksik etki gösterebilmesinden dolayı yara iyileşmesi üzerine herhangi bir olumlu etki göstermediği veya olumsuz etkileri olabileceğini gösteren araştırmalarda rastlanılmaktadır.⁹⁵

Karapetian ve ark.¹⁴¹ peri-implantitis vakalarında lazer, lokal antibiyotik ve medikal ozonun etkilerini karşılaştırdıkları bir çalışmada, medikal ozon uygulamasının diğerlerine göre herhangi bir ilave etkisinin olmadığını bildirmişlerdir.

Oral mukozitisin (OM) tedavisinde düşük doz laser terapisi (LLLT) ve medikal ozonun uygulamasının etkilerinin değerlendirilmesi için hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen bir araştırmada, temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF- β) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) oranları

değerlendirilmiş, TGF- β açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmediği, bFGF ve PDGF oranları LLLT grubunda ozon uygulanan gruptan daha yüksek olduğu bildirilmiş ve sonuç olarak mukozitisin tedavisinde LLLT'nin ozon uygulamasından daha etkili olduğu rapor edilmiştir.¹⁴²

Gaz ozonun ve ozonize suyun insan oral epitelyal hücreleri (OEH) ve gingival fibroblast hücreleri (İGF-1) üzerine herhangi bir toksik etki gösterip göstermediğinin araştırıldığı diğer bir çalışmada gaz ozon ve ozonize su antiseptikler ve metranidazol ile karşılaştırılmış, gaz ozonun OEH ve İGF-1 üzerine toksik etkileri olduğu görülmüş, ozonize suyun her iki hücre tipinde herhangi bir sitotoksik etkisinin olmadığı bildirilmiş ve ozonize suyun test edilen antiseptiklerin içinde en yüksek biyouyumluluğa sahip olduğu sonucuna varılmıştır.⁹⁵

Medikal ozon hücresel fizyolojik mekanizmayı aktive etmek, hücre içi antioksidan sistemi baskılamamak ve hasar oluşturmamak için yüksek dozlarda uygulanmamalı, tavsiye edilen yeterli doz ve sürelerde uygulanmalıdır.

Medikal ozon uygulaması sonrası ortaya çıkabilen doku hasarının, uzun süre kronik oksidatif strese maruz kalan diyabet, aterokleroz hastaları ve yaşlılık gibi durumlarda meydana gelebilen doku hasarından daha az olduğu bildirilmiştir.¹⁴³

Yara iyileşmesi üzerine medikal ozon tedavisinin etkileri ve konuyla ilgili olarak yapılan güncel çalışmaların ışığında; gaz ozon tedavisi ile yara iyileşmesinin hızlandırılabileceği ve bu etkiyi histopatolojik olarak tespit edilebilirliği hipotezinden hareket ederek çalışmamızda, kronik enflamatuvar dişeti büyümesi görülen bireylerde gingivektomi/plasti sonrası gaz ozon uygulamasının Kİ ile SHİ üzerindeki etkilerin araştırılması planlanmıştır ve çalışmamızda kronik enflamatuvar dişeti büyümesi görülen bireylerde gingivektomi/plasti sonrası uygulanan gaz ozon tedavisinin yara iyileşmesi üzerine etkilerini histopatolojik açıdan değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, kronik enflamatuvar dişeti büyümesi tanısı konan bireyler üzerinde yürütülmüştür. Çalışmaya başlamadan önce Bilimsel Araştırma Projesi hazırlanarak, Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimine sunulmuştur ve projemiz ilgili birim tarafından desteklenmiştir (BAP2018/6138). Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu tarafından 12.05.2016 tarih ve 24/2014 numara ile onaylanmıştır.

3.1 Hasta Seçimi

Araştırmamıza, dişeti büyümesi şikayetleri nedeniyle Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne başvuran, klinik ve radyografik bulgularına göre kronik enflamatuvar dişeti büyümesi tanısı konulan 15 ila 40 yaşları arasındaki sistemik olarak sağlıklı 14'ü kadın ve 10'si erkek toplam 24 gönüllü birey cinsiyet ayrımı yapılmaksızın dahil edildi.

Çalışma popülasyonunun seçimi aşağıdaki kriterlere göre yapıldı:

- 15 ile 40 yaşları arasında maksiller ve/veya mandibuler anterior bölgede inflamatuvar nedene bağlı ve simetrik olarak en az 6 dişin etkilendiği dişeti büyümesi olan ve ataşman kaybı bulunmayan hastalar
- Kadınların hamilelik veya laktasyon döneminde olmamaları
- Fizyolojik hormonal dengesi normal olan hastalar
- Ortodontik tedavi altında olmayan bireyler
- Son 3 ay içerisinde ya da öncesinde düzenli olarak tütün yada tütün ürünü kullanan ve/veya alkol kullanma alışkanlıklarının olmaması
- Faz I periodontal tedavi sonunda optimal oral hijyen düzeyini sağlayabilen bireyler

- Kontrolsüz diabet, kanser, HIV, kemik metabolik hastalıkları gibi yarının iyileşmesi ve periodontal cerrahi sonuçlarını etkileyebilecek sistemik problemlere sahip olmayan hastalar.
- Çalışma sonuçlarını, yara iyileşmesini ve pıhtılaşma mekanizmasını etkileyebilecek çalışma girişminden 2 ay önce reçete edilen veya alınan sistemik kortikosteroidler, immünosüpresif ajanlar, radyoterapi ve/veya kemoterapi ilaç kullanmamamış bireyler.

Hasta seçim kriterlerine uygunluk gösteren hastalara herhangi bir işlem yapılmadan önce sahip olduğu periodontal durum, ağız hijyeni, uygulanacak tedaviler, alınacak epitel örnekleri hakkında detaylı bilgi verilerek çalışma planı anlatıldı, her bir hastadan Bilgilendirilmiş Onam Formu alındı. (EK.4)

3.2. Güç Analizi

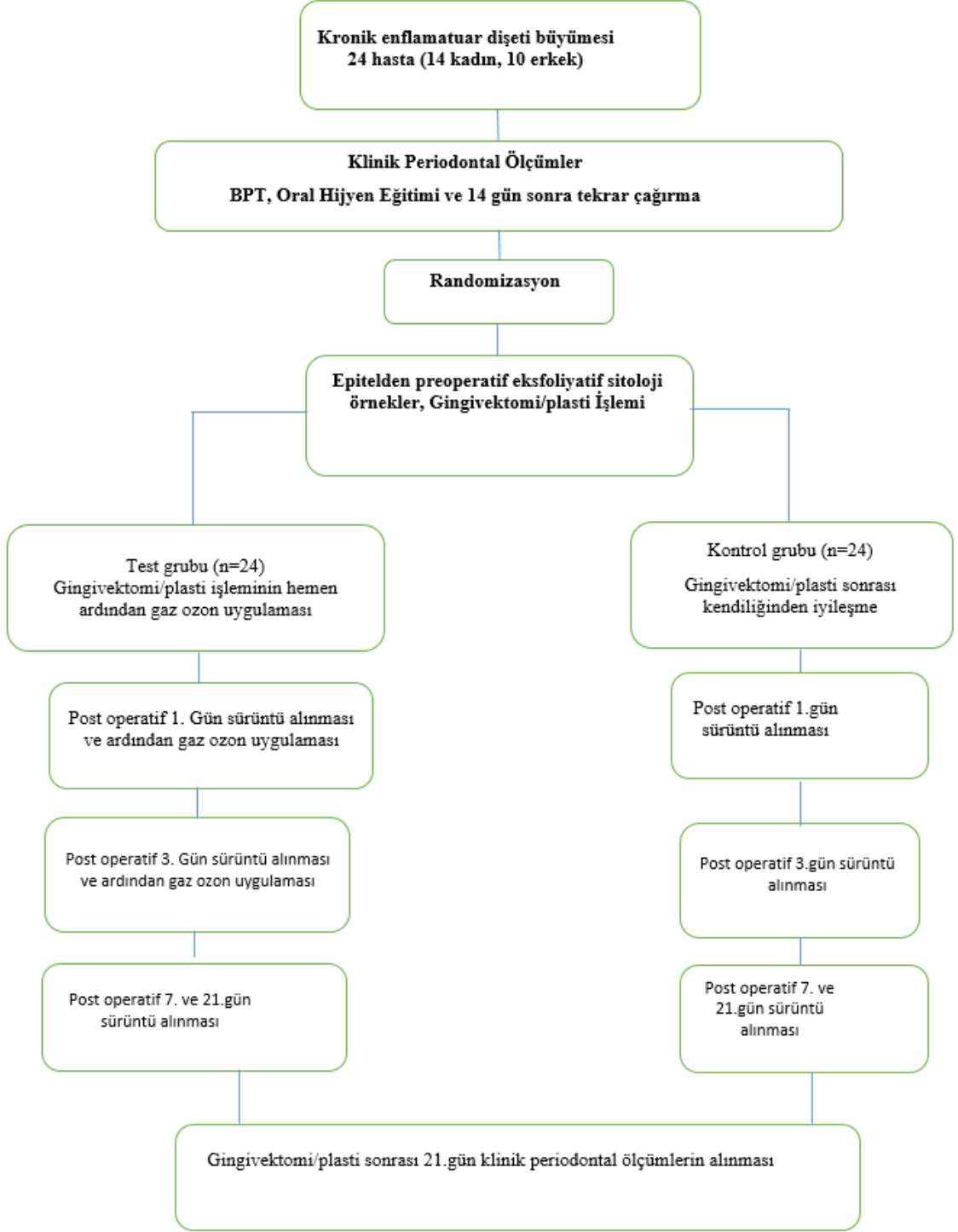
Çalışmaya başlamadan önce yapılan biyoistatistiksel incelemede çalışmanın %95 güçle gerçekleştirilebilmesi için en az 21 hastanın (2yara X 21 =42 yara) bulunması gerektiği hesaplandı ancak hasta takibi sırasında çıkabilecek aksaklıkları göz önünde bulundurularak toplam hasta sayısı 24 olarak belirlendi.¹⁴⁴

3.3. Çalışma Grupları ve Planı

Çalışmamızda dişeti büyümesi sebebiyle Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran hastalar, yapılan klinik ve radyografik incelemeler sonucunda kronik enflamatuar dişeti büyümesi teşhisi konulan 15-40 yaş arasındaki sistemik olarak sağlıklı gönüllü bireyler arasından cinsiyet ayrımı yapılmaksızın seçildi. Çalışmanın başlangıcında, tüm bireylerde periodontal klinik ölçümler yapıldı. BPT ile birlikte, diş fırçası ve diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanımını kapsayan oral hijyen eğitimi (OHE) verilen hastalar 1 hafta sonra kontrole çağrıldı. Yeterli seviyede oral hijyen (OH) sağlayabilen toplam 24 hasta çalışmaya dahil

edildi. Tüm hastaların periodontal indeks ölçümleri (plak indeks, gingival indeks, sondlamada kanama, cep derinliği ve ataşman kaybı ölçümleri) başlangıç, BPT sonrası, gingivektomi/plasti operasyonu sonrası tekrarlandı ve oral hijyen kontrolü konusunda tüm hastalar bilgilendirildi. Çalışmaya katılan tüm bireyler periodontal tedaviye ek olarak medikal ozon tedavisi uygulama süreci ve olası riskleri hakkında bilgilendirildi ve imzalı onam formları (EK.2) alındı.





Şekil 3.1. Çalışma Planı

3.4. Klinik Periodontal Ölçümler

Çalışma kapsamında ölçümler arasında standardizasyon sağlamak ve tek kör çalışma protokolüne bağlı kalmak için klinik ölçümler bir düzen içerisinde ve tek bir hekim Abdulkhakim Günay (A.G) tarafından yapıldı. Ölçümler periodontal muayene

formlarına (EK.3) çalışmanın başlangıcında, BPT'den sonra ve gingivektomi/plasti operasyonundan sonra kaydedildi. Hastaların sistemik ve oral anamnezleri alındıktan sonra periodontal durumunu saptamak amacıyla aşağıdaki klinik indeks ve ölçümler 0,5 mm çapında Williams tipi sond kullanılarak yapıldı.

Değerlendirilen klinik periodontal parametreler

1. Plak indeksi (Pİ),
2. Gingival indeks (Gİ),
3. Sondalamada Kanama (SK)
4. Sondalanan cep derinliği (SCD),

Çalışmanın başlangıcında, tüm hastalarda periodontal klinik ölçümler yapıldı. Tüm dişlerin mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, disto-lingual (veya disto-palatinal), mid-lingual (veya palatinal), mezio-lingual (veya mezio-palatinal) olmak üzere toplam altı bölgesinden skorlar elde edilip kayıt edildi. Hastaların tüm dişlerinden alınan klinik indeks ölçümleri tedavi başlangıcında ve gingivektomi cerrahisi ve ozon uygulamasının ardından 21.günde Williams sondu kullanılarak kaydedildi.

3.4.1. Plak İndeksi (Silness ve Løe 1964)

Tüm dişlerin pamuk tamponla izolasyonu sağlandıktan sonra hava ile kurutuldu ve dişlerin mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, disto-lingual (veya disto-palatinal), mid-lingual (veya palatinal), mezio-lingual (veya mezio-palatinal) yüzeyleri ve dişeti ile ilişkide olan mikrobiyal dental kalınlığı kayıt edildi. Kayıt edilen tüm değerler toplanarak matematiksel ortalaması alındı ve plak skorları hesaplandı.

0- Gözle bakıldığında ve sond ile muayene edildiğinde dişeti kenarında MDP yoktur.

1- Dişeti kenarında MDP gözle zor seçilirken sadece sond ile muayenede sondanın ucunda MDP gözlenmektedir.

2- Dişeti bölgesinde gözle görülebilen ince ve orta seviyede MDP vardır, interdental bölge tamamen dolmamıştır.

3- Dişeti kenarında, dişeti oluğu içerisinde ve komşu diş yüzeyinde fazla miktarda MDP vardır, interdental bölge tamamen dolmuştur.

3.4.2. Gingival İndeks (Løe ve Silness 1963)

Sondalama cep derinliği tespitinden sonra her dişin meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, meziyo-lingual/palatinal, mid-lingual/palatinal, disto- lingual/palatinal olmak üzere 6 yüzünde dişetin renk, ödem ve kanama durumunu esas alarak 0-3 arasında değer verilerek değerlendirilmiştir.

0. Sondalamada kanama yok, enflamasyon belirtisi yok

1. Sondalamada kanama yok, enflamasyon belirtisi var yani dişeti düşük oranda renk değişikliği ve hafif ödemlidir.

2. Sondalamada kanama var, enflamasyon belirtisi var yani dişetinde orta dereceli iltihaplı, parlak, kırmızı ve ödemlidir

3. Şiddetli enflamasyon ve spontan kanamalar

3.4.3. Sondalamada Kanama (SK) (Ainamo & Bay)¹⁴⁵

Her dişin vestibül, lingual, mezial ve distal yüzeylerinde hafif uygulanan bir sondalamayı takiben on saniye süresince (-) veya (+) skoru verildi. Her diş için verilen skorlar toplanıp diş sayısına bölünerek tüm ağız için sondlamada kanama yüzdesi belirlendi.

(+) : Sondlamada kanama var.

(-) : Sondlamada kanama yok.

3.4.3. Sondalanabilir Cep Derinliği (SCD)

Dişlerin 6 yüzeylerinden, periodontal sondun dişin uzun eksenine paralel olmasına ve uygulama kuvvetine dikkat edilerek, cep tabanından serbest dişeti kenarına kadar olan mesafe milimetre cinsinde ölçüldü ve SCD olarak kaydedildi.

3.4.5. Klinik Ataşman Seviyesi (KAS)

Mine-sement sınırından sulkus/cep tabanına olan mesafe Williams periodontal sondu kullanılarak, vestibul ve palatinalde, mezial, orta ve distal olmak üzere, dişin 6 yüzeyinde milimetrik olarak ölçüldü. Bu değerlerin aritmetik ortalaması alınarak KAS hesaplandı. Tüm dişlerdeki ortalama KAS toplanıp, diş sayısına bölünerek bireye ait ortalama KAS hesaplandı.

3.5. Başlangıç Periodontal Tedavi (BPT)

Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamına, ultrasonik alet¹ kullanarak tüm ağıza diş yüzey temizliği yapıldı. Bireylere diş fırçası ve diş ipi ve/veya ara yüz fırçası kullanımını içeren OHE tekrar hatırlatıldı. Plastik polisaj fırça ile polisaj patı² kullanarak dişlere polisaj yapıldı.



Şekil 3.2. Apoza Ozon DTA cihazı

¹ EMS, Mini-Piezon, Nyon, Switzerland

² Detartrine, Septodont, Cedex, France

3.6. Gingivektomi/Plasti İşlemi

BPT'leri tamamlanan hastalara cerrahi işlemden önce %0,12 lik CHX ile 1 dakika süresince gargara yaptırıldı. Gingivektomi uygulanacak bölgeye (Ultracain DS forte) infiltratif anestezi uygulandı. İşaretleyici presel kullanılarak cep tabanı dişeti büyümesinin bulunduğu alan boyunca 3'er mm aralıklarla işaretlenerek kanama odaklarıyla insizyon hattı belirlendi. 15 numaralı bistüri ya da kirkland bıçağı kullanılarak belirlenen insizyon hattının 1 ila 2 mm altından dişin apikaline doğru 45°'lik açıyla ve dişetin anatomik formunu ortaya çıkaracak şekilde eksternal bevel insizyon mümkün olduğu kadar kemiğe yakın olacak şekilde gerçekleştirildi. İnsizyon tamamlandıktan sonra küret ve makas kullanılarak kalan düzensiz dişeti parçaları uzaklaştırıldı ve fizyolojik dişeti formuna en yakın form verilmeye çalışıldı. Test ve kontrol grubu yazı tura yöntemi ile belirlendi. Kontrol bölgesi periodontal pat³ ile kapatıldıktan sonra test bölgesine (Apoza OzoneDTA) üreticinin talimatları doğrultusunda 3 numaralı prob kullanılarak cihaz 9. güç seviyesinde diş başına 1 dk süre ile gaz ozon uygulandı. Aynı işlem post operatif 24. saatte ve 3.günde tekrarlandı. Sürüntü örnekleri cerrahi işlemin hemen öncesinde post operatif 1., 3., 7. ve 21. günde aplikatör kullanılarak alındı ve hemen ardından lam üzerine uygulanarak hastaların isimleri, sürüntü örneğinin grubu ve günü üzerine yazıldıktan sonra %10'luk formolde muhafaza edilerek Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na ulaştırıldı.

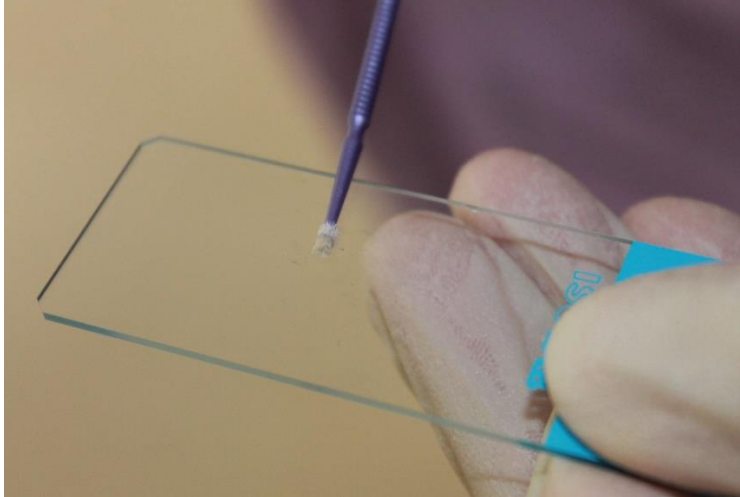
³ COE-PAK



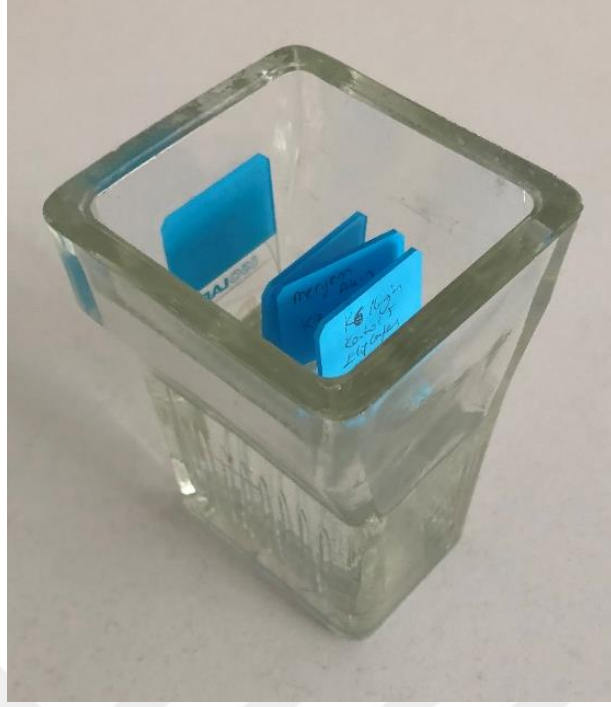
Şekil 3.3. Gingivektomi/plasti işlemi sonrası gaz ozon uygulaması



Şekil 3.4. Eksfoliyatif sitolojik örneklerin hastadan aplikatör yardımıyla elde edilmesi



Şekil 3.5. Örneklerin lam üzerine uygulanması



Şekil 3.6. Örneklerin formol içinde muhafaza edilerek şale içinde taşınması

3.6.1 Gingivektomi/Plasti Sonrası Öneriler

1. Hastalara gingivektomi işleminin ardından periodontal pat konulmuş operasyon sahasını travmadan korumaları ve yumuşak gıdalarla beslenmeleri tavsiye edildi.
2. Periodontal patın zarar görmesi halinde vakit geçirmeden kliniğimize gelmeleri gerektiği belirtildi.
3. Hastalara NSAİ ilaç ve CHX reçete edildi.
4. Hastalara oral hijyenin sağlanması için günde iki defa fırçalama ve %0.12'lik klorheksidin gargara kullanmaları tavsiye edildi
5. Pat alındıktan sonra ekstra yumuşak diş fırçası kullanmaları önerildi.

3.7. Histopatolojik Değerlendirme

İyileşme süreci içerisinde epitelyal keratinizasyonu, rejenerasyonu ve/veya dejenerasyonu değerlendirmek ve tekrar tekrar epitel örnekleri elde etmeye imkan sağlamasından ötürü eksfoliyatif sitoloji tekniği tercih edildi. Steril disposable aplikatör

labial mukoza bölgesinden sürüntü elde etmek için, hafif basınçla yaranın kenarına yerleştirildikten sonra ve epitelyal materyali toplamak için dört ila beş kez döndürüldü. Sürüntü örnekleri aplikatör kullanılarak alındı ve hemen ardından lam üzerine uygulanarak, içerisinde %10'luk formol bulunan cam muhafaza kabına koyularak Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na ulaştırıldı. Yara yüzeylerinden elde edilen örnekler başlangıç, gingivektomi/plasti sonrası 1., 3.,7. ve 21günlerde elde edildi.

Örneklerin Boyaması ve İncelenmesi

Sürüntü Örnekleri Papanicolaou tekniği kullanılarak boyandı.³ Boyanmış örnekler, 40x büyütmede mikroskop altında incelendi ve hücre sayısı, örnek üzerinde hareketli bir şekilde gözlem yapılarak sayıldı.⁴

Her bir yaymadaki, hücresel ve nükleer değişikliklerin incelenmesi için minimum 200 hücre sayılarak, hücresel ve nükleer özellikler Lange ve ark.¹⁴⁶ hücre tipi sınıflandırmasına göre değerlendirildi. Hücreler yüzeysel (YH2 ve YH1), ara (AH2 ve AH1), parabazal (PBH) ve bazal hücreler (BH) olarak sınıflandırıldı (Şekil 8).

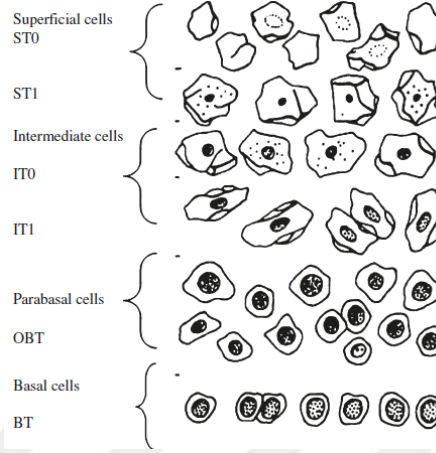
Yeni ara, parabazal ve bazal hücrelerde görülen rejeneratif değişiklikler ile sitoliz, kariyoliz, perinükleer halo oluşumu, karyoreksis, nükleer duvar hiperkromazisi ve piknotik nükleus oluşumundan oluşan dejeneratif değişiklikler incelenmiştir. Çekirdek kaybı ile piknotik değişiklikler dikkate alınarak kayıt edildi ve histopatolojik analize, keratinizasyon ve yüzeysel hücre indekslerinin hesaplanması ile devam edildi.¹⁴⁶

Eksfoliyatif sitolojik analiz için kaydedilen parametreler:

$$1. \text{ Keratinizasyon indeks}^{146} = \frac{\text{Çekirdeksiz hücreler}}{\text{Toplam incelenen hücre sayısı (n=200)}} \times 100$$

⁴ Papanicolaou's EA 50 – EA 65 – OG-6

2. Yüzeysel hücre indeksi¹⁴⁶ : Pyknotik çekirdekli ve çekirdeksiz hücreler toplamı / Toplam incelenen hücre sayısı (n=200) ×100



Şekil 3.7. Hüresel ve nükleer tip sınıflaması. BT, Bazal hücreler; IT, İntermediyat hücreler; OBT, parabasal hücreler; ST, Süperfisyal hücreler.

3.8. İstatistiksel Analiz

İstatistik analizler SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Ölçümle elde edilen değişkenler ortalama ve standart sapma değerleriyle sunuldu. Çalışmamızda ele alınan değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Aynı bireyden alınan değişkenlerin farklı zamanlardaki değerleri normal dağılım gösterdiği için iki bağımlı gruptan elde edilen verilerin ortalamalarının karşılaştırılmasında değerlendirmeler eşleştirilmiş t testi ile yapıldı.

Her iki grubun ele alınan klinik periodontal parametre değişkenleri bakımından tedavi başlangıcı, BPT sonrası ve gingivektomi/ gingivoplasti sonrası ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığını belirlemek amacıyla eşleştirilmiş t-testi kullanıldı.

Veriler normal dağılıma uymadığı için başlangıç ve gingivektomi/plasti işleminin sonrası KI ve SHİ'leri bakımından, gruplar arası tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1.gün, 3.gün, 7.gün ve 21.gün ortalama değerleri arasındaki farkların istatistiksel değerlendirilmesi amacıyla Wilcoxon signed rank testi kullanılırken grup içi zamana bağlı değişimler Friedman testi ile değerlendirildi. Bütün istatistiksel analizlerde istatistiksel önemlilik seviyesi olarak $P < 0.05$ değeri kabul edildi.



4.BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Bu tez çalışması sistemik olarak sağlıklı ve kronik enflamatuvar dişeti büyümesi görülen 24 birey (14 kadın. 10 erkek) üzerinde gerçekleştirilmiştir. Kronik enflamatuvar dişeti büyümesi görülen hasta grubunda yaş ortalaması $20,56 \pm 2,35$ ' dir.

4.2. Klinik Bulgular

Gingival ödem, eritem, enfeksiyon, süpürasyon veya apse formasyonu gibi postoperatif komplikasyonlara rastlanmamış, tüm bireylerde rahatsızlığının oluşmadığı tatmin edici post operatif iyileşme gözlenmiştir.

Tüm bireylere ait full mouth klinik periodontal ölçümler plak indeksi(PI), gingival indeks (GI), sondalamada kanama (SK), sondlanabilen cep derinliği (CD) ve klinik ataşman seviyesi (KAS) ortalama değerleri tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Klinik Periodontal Ölçümlerin ort ve ss değerlerinin Başlangıç, BPT sonrası ve Gingivektomi/plasti sonrası karşılaştırılması

	Ort±SS
PI	
Başlangıç	2.25±0,33
BPT sonrası	0.99±0,17 ^a
Gingivektomi/plasti sonrası	0.18±0,07 ^b
GI	
Başlangıç	2.02±0,30
BPT sonrası	1.07±0,24 ^a
Gingivektomi/plasti sonrası	0.51±0,27 ^b
SK	
Başlangıç	1.83±0,30
BPT sonrası	0.58±0,17 ^a
Gingivektomi/plasti sonrası	0.12±0,03 ^b
CD	
Başlangıç	3.18±0,27
BPT sonrası	3.02±0,25 ^a
Gingivektomi/plasti sonrası	2.29±0,19 ^b
KAS	
Başlangıç	1.93±0,16
BPT sonrası	1.91±0,18
Gingivektomi/plasti sonrası	1.91±0,26

^a harfi başlangıç değerlerine göre BPT sonrası istatistiksel olarak anlamlı değişimi göstermektedir (P<0,05).

^b harfi başlangıç değerlerine göre Gingivektomi/plasti sonrası istatistiksel olarak anlamlı değişimi göstermektedir (P<0,05).

Tüm bireylerin klinik periodontal ölçüm değerleri başlangıç, BPT sonrası ve gingivektomi/plasti sonrası istatistiksel olarak anlamlı seviyede azalma gözlenmiş iken ($P<0,05$), KAS değerlerinde herhangi bir değişime rastlanılmamıştır($P>0,05$). Yine tüm bireylerin klinik periodontal ölçümleri BPT sonrası ve gingivektomi/plasti sonrası anlamlı derecede azalmıştır ($P<0,05$).

Full mouth Plak İndeks değerleri başlangıçta 2.25 ± 0.33 iken, BPT sonrası 0.99 ± 0.17 değerlerine azalmıştır. Bu azalma istatistiki olarak anlamlıdır ($P<0,05$).

Full mouth Gingival İndeks değerleri başlangıçta $2,02 \pm 0,30$ iken ; BPT sonrası $1,07 \pm 0,24$ 'e ve Gingivektomi/plasti sonrası $0,51 \pm 0,27$ değerlerine azalmış ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($P <0,05$).

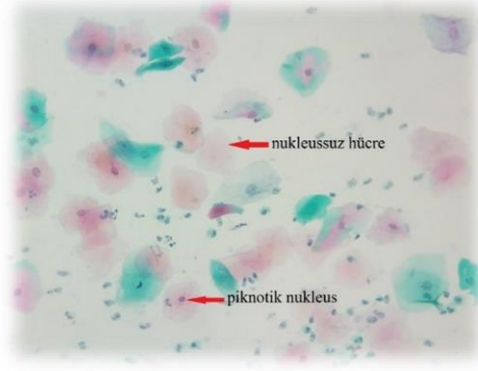
Sondalamada kanama başlangıçta $1,83 \pm 0,30$ iken Gingivektomi/plasti sonrası $0,12 \pm 0,03$ 'e azalmış ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.($P<0,05$)

Full mouth Cep derinliği $3,18 \pm 0,27$ başlangıç değerlerinden, BPT sonrası $3,02 \pm 0,25$ değerlerine ulaşarak istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır($P<0,05$).

Klinik ataçman seviyesi başlangıç sonrası herhangi bir anlamlı değişime rastlanmamıştır ($P>0,05$).

4.3. Histopatolojik Bulgular

Eksfoliyatif sitoloji örneklerinin hiçbirinde epitel hücrelerinde morfolojik değişiklikler ve/veya patolojik durum belirtisi gözlemlenmemiştir, örneklerde izlenen epitel hücreleri Şekil 4.1 gösterilmektedir.



Şekil 4.1. İyileşme Sürecinde Epitel Hücrelerin Mikroskop görüntüsü

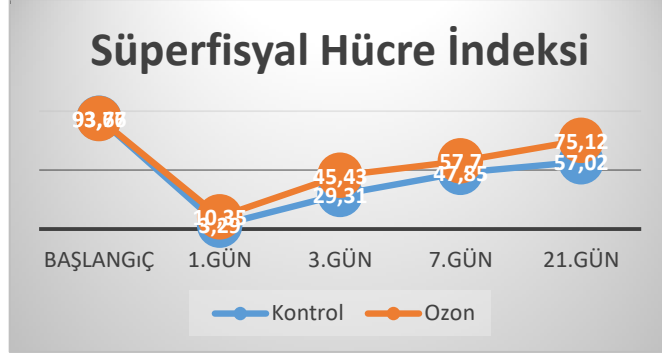
Tüm bireylerin test ve kontrol bölgelerine ait eksfoliyatif sitolojik örnekleri başlangıç ve gingivektomi/plasti sonrası 1., 3., 7. ve 21. günlerde elde edilen süperfisyal hücre indeksi ile keratinizasyon indekslerinin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.2, Tablo 4.3 ile Şekil 4.2 ve Şekil 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2 Süperfisyal Hücre İndeksinin gruplar arasında başlangıç ve gingivektomi/plasti sonrası karşılaştırılması

Süperfisyal Hücre İndeksi	Kontrol Grubu (Ort/SS)	Test Grubu (Ort/SS)	P
Başlangıç	93,66±1,42	93,77±1,20	P>0,05
Gingivektomi/plasti sonrası			
1.Gün	3,29±0,80 ^{a,b}	10,35±2,18 ^{a,b}	P<0,05
3.Gün	29,31±7,37 ^a	45,43±2,30 ^a	P<0,05
7.Gün	47,85±6,92 ^a	57,70±1,85 ^a	P<0,05
21.Gün	57,02±4,42 ^a	75,12±1,03 ^a	P<0,05

^a harfi her iki grupta zamana bağlı istatistik olarak anlamlı değişimi göstermektedir (P<0,05).

^b harfi her iki grupta başlangıç değerlerine göre gingivektomi/plasti sonrası istatistik olarak anlamlı değişimi göstermektedir (P<0,05).



Şekil 4.2. Süperfisyal hücre indeksi Ozon ve Kontrol grubu zamana göre değişimi

SHİ değerleri başlangıçta kontrol grubunda $93,77 \pm 1,20$ iken test grubunda $93,66 \pm 1,42$ olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. ($P > 0,05$)

Test ve kontrol grubu karşılaştırıldığında gingivektomi/plasti işleminden sonra postoperatif 1., 3., 7. Ve 21.günde SHİ değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır ($P < 0,05$).

Gingivektomi/plasti sonrası SHİ değerleri kontrol grubunda 1.güne nazaran 21. Günde $57,02 \pm 4,42$ değerlerine ulaşmış ve bu artış istatistiki olarak anlamlıdır ($P < 0,05$). Aynı şekilde test grubunda SHİ değerleri 1.güne nazaran 21.günde anlamlı bir artış göstermiş ve bu artış kontrol grubuna göre daha fazla olmuştur ($P < 0,05$).

Test ve kontrol grubunda SHİ değerleri başlangıç ile gingivektomi/plasti sonrası 1.güne karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($P < 0,05$).

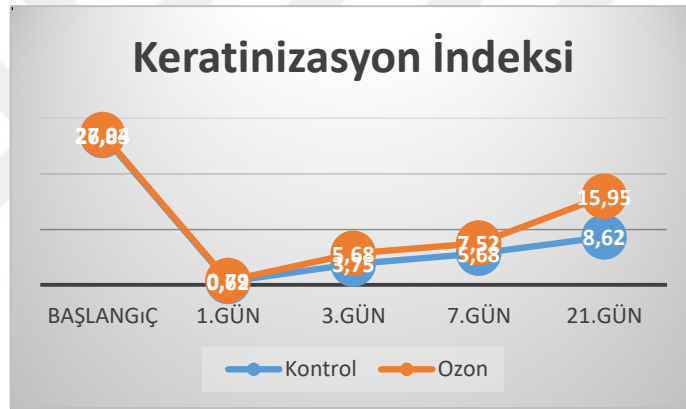
Test ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ozon uygulanan grupta SHİ değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 4.3. Keratinizasyon İndeksinin gruplar arasında başlangıç ve gingivektomi/plasti sonrası karşılaştırılması

Keratinizasyon İndeksi	Kontrol Grubu (Ort/SS)	Test Grubu (Ort/SS)	P
Başlangıç	26.83±3,09	27.04±2,98	P>0,05
Gingivektomi/plasti sonrası			
1.Gün	0.62±0,22 ^{a,b}	0.79±0,25 ^{a,b}	P<0,05
3.Gün	3.75±1,26 ^a	5.68±1,03 ^a	P<0,05
7.Gün	5.68±0,71 ^a	7.52±0,80 ^a	P<0,05
21.Gün	8.62±1,31 ^a	15.95±0,79 ^a	P<0,05

^a harfi her iki grupta zamana bağlı istatistiki olarak anlamlı değişimi göstermektedir (P<0,05).

^b harfi her iki grupta başlangıç değerlerine göre gingivektomi/plasti sonrası istatistiki olarak anlamlı değişimi göstermektedir (P<0,05).



Şekil 4.3. Keratinizasyon hücre indeksi Ozon ve Kontrol grubu zamana göre değişimi

Kİ değerleri başlangıçta kontrol grubunda 26.83±3,09 iken test grubunda 27.04±2,98 olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.(P>0,05)

Test ve kontrol grubu karşılaştırıldığında gingivektomi/plasti işleminden sonra postoperatif 1., 3., 7. ve 21.günde Kİ değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır(P<0,05).

Gingivektomi/plasti sonrası Kİ değerleri kontrol grubunda 1.güne nazaran 21. Günde 8.62±1,31 değerlerine ulaşmış ve bu artış istatistiki olarak anlamlıdır(P<0,05). Aynı şekilde test grubunda Kİ değerleri 1.güne nazaran 21.günde anlamlı bir artış göstermiş ve bu artış kontrol grubuna göre daha fazla olmuştur(P<0,05).

Test ve kontrol grubunda Kİ değerleri başlangıç ile gingivektomi/plasti 1.güne karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir($P<0,05$).

Test ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ozon uygulanan grupta Kİ değerlerinin daha ykek olduğu grlmştir.



5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı; kronik enflamatuar dişeti büyümesi görülen bireylerde gingivektomi/plasti sonrası gaz ozon uygulamasının yara iyileşmesi üzerine etkilerinin histopatolojik olarak incelenmesidir. Çalışmamızın sonucunda gaz ozon tedavisinin yara iyileşmesi üzerine hızlandırıcı ve olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda kronik enflamatuar dişeti büyümesi görülen bireylerde başlangıç periodontal tedavi sonucu Pİ, Gİ, SK ve CD gibi klinik periodontal parametrelerde iyileşme sağlandığı görülmüştür.

Periodontal hastalıkların tedavisindeki OHE ve BPT işlemlerinin önemi birçok klinik ve mikrobiyolojik çalışma ile bildirilmiştir.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ Tüm bireylere, mikrobiyal dental plak birikimini kontrol etmek ve mikrobiyal dental plağa bağlı dişeti enflamasyonundan korunmak için OHE verilmesi tavsiye edilmektedir.^{2, 41} BPT mikrobiyal biofilm ve kalsifiye biofilm üzerindeki bakterilerin diş yüzeyi ve komşu yumuşak dokulardan uzaklaştırılmasını amaçlamaktadır. Diş yüzeyi ve komşu dokulardaki patojenik mikroorganizmaların uzaklaştırılması ile oral kavitedeki mikrobiyal yük azaltılmakta ve OHE ile birlikte diş ve yumuşak dokuların enflamasyondan korunması sağlanabilmektedir.⁴² Günümüzde BPT mekanik aletler ile manuel olarak ya da ultrasonik aletler ve laser ablasyon ile gerçekleştirilebilmektedir.⁴²

Bu tez çalışmasında bireylerin full mouth Pİ, Gİ, SK ve CD içeren klinik periodontal ölçümleri, BPT sonrası anlamlı derecede bir azalma gözlenmiştir. Tablo 1’de gösterilen klinik periodontal parametre değerlerinde görüldüğü üzere, başlangıçta $2,25\pm 0,33$ olan Pİ değeri BPT sonrasında $0,99\pm 0,17$ ’ye ve gingivektomi/plasti sonrasında ise $0,18\pm 0,07$ değerine azalmıştır. Benzer şekilde başlangıç ölçümlerinde $2,02\pm 0,30$ olan Gİ değeride sırasıyla BPT sonrasında $1,07\pm 0,24$ ve gingivektomi/plasti sonrası $0,51\pm 0,27$ değerine, SK değeri başlangıç ölçüm değeri olan $1,83\pm 0,30$ ’dan

gingivektomi/plasti sonrası $0,12\pm 0,03$ değerine kadar azalma göstermiştir. Hastaların full mouth cep derinliği ölçümleri başlangıçta $3,18\pm 0,27$ 'den gingivektomi/plasti sonrası $2,29\pm 0,19$ 'a kadar azalma gözlenmiştir. Aimetti ve ark¹⁵⁰'ı yaptıkları bir çalışmada dişeti büyümesi görülen hastalarda full mouth Pİ, Gİ ve CD ölçmüş ve OHE verilerek BPT gerçekleştirilen hastalar başlangıç ölçümleri ile 6. Aydaki ölçümler kıyaslandığında klinik periodontal parametrelerde anlamlı azalma görüldüğünü rapor etmişlerdir. Kantarcı ve ark¹⁵¹'nin yaptıkları bir diğer çalışmada BPT'nin dişeti büyümesi görülen bireylerde Pİ, Gİ, kalkulus indeks ve CD üzerine etkinliğini değerlendirmişler ve 8 hafta sonra yaptıkları periodontal klinik ölçümlerde başlangıç değerlerine göre anlamlı bir iyileşme tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Bu tez çalışmasının sonuçları bu çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur.¹⁵²⁻¹⁵⁵

Bu tez çalışmasında full mouth KAS değerlerinde herhangi bir anlamlı değişime rastlanılmamıştır. Gingivektomi/plasti sonrası KAS değerlerinde değişimi gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Dolayısıyla bu sonuçları karşılaştırma yapabileceğimiz herhangi bir araştırma sonucu rapor edilmemiştir.

Ultrasonik aletler veya el aletleri kullanılarak diştaşı birikintilerinin uzaklaştırılması ve plak biyofilminin bozulması ağız hijyenin sağlanması için uygun bir ortam yaratılması açısından faydalıdır, ancak yalancı cep oluşumlarıyla izlenen kronik enflamatuvar dişeti büyümeleri her zaman OHE ve BPT ile tam olarak tedavi edilememektedir.^{2, 41, 42} Kronik enflamatuvar dişeti büyümelerinin OHE ve BPT ile tam iyileşmenin sağlanamadığı durumlarda gingivektomi/plasti gibi periodontal cerrahi tedaviler tavsiye edilmektedir.^{2, 41}

Pilloni ve ark⁴³'nin dişeti büyümesi görülen bireyler üzerinde gingivektomi ve periodontal flep cerrahisinin full mouth Pİ, Gİ ve CD'ği üzerine etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmada, gingivektomi/plasti'den 6 hafta sonra Pİ, Gİ ve CD

değerlerinde anlamlı bir düzelme sağlandığını rapor etmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu olarak, bu tez çalışmasında Pİ, Gİ, SK, CD' içeren klinik periodontal parametrelerde gingivektomi/plasti sonrası iyileşme sağlandığı gözlenmiştir.

Oral kavitenin kompleks florası nedeniyle yaraların bakteriyel kontaminasyona uğrama riskleri daha yüksek olmaktadır ve bu süreçte hasta konforunu arttırarak klinik sonuçları geliştirmek, iyileşme sürecini olabildiğince kısaltarak sağlıklı doku oluşumunu sağlamak için yardımcı terapötik ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır^{156, 157} Yara iyileşmesinin geliştirilmesinin amaçlandığı çalışmalarda kemoterapik ajanlar ve bitkisel preparatlar kullanılmış, ancak bu ajanların terapötik etkileriyle ilgili klinik sonuçlarının tutarlılığı hakkında literatürde bir konsensus sağlanamamıştır.^{7-10, 95} Medikal ozon yararlı ve olumlu fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri nedeni ile dezenfeksiyon, kronik enflamasyon, periodontal hastalıklar, diş çürükleri ile diş hekimliğinin farklı branşlarında ve diabetik ayak ülserleri, osteonekroz, akciğer rahatsızlıkları gibi tedavisi zor tıbbi problemleri çözümünde birçok tıbbi durumda güvenle kullanılması tavsiye edilmektedir.^{11, 14, 158-168} Medikal ozonun kullanımını tavsiye eden çalışmalara karşın bazı araştırmacılar medikal ozonun gaz halinde doğrudan uygulanmasının gingival fibroblast hücreleri üzerinde sitotoksik etki gösterdiğini rapor etmişlerdir.⁹⁵ Bu tez çalışmasında gingivektomi/plasti cerrahisi sonrası yara iyileşmesi üzerine etkinliğini araştırmak için ozon tedavisi uygulanmıştır ve epitelyal iyileşmenin histopatolojik olarak SHİ ve Kİ indekslerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu tez çalışmasında 24 bireyde çeneler sağ ve sol olarak iki gruba ayrılmış split mouth bir çalışma dizaynı tercih edilmiştir. Literatürde periodontal cerrahi sonrası yara iyileşmesini değerlendirirken bireysel faktörleri elimine ederek gruplar arasında benzer iyileşme koşulları elde etmek ve böylelikle sonuçların daha sağlıklı değerlendirilmesini sağlayabilmek amacıyla split-mouth çalışma dizaynları tavsiye edilmektedir.^{13, 168, 169}

Histopatolojik araştırmalarda eksfoliyatif sitoloji yöntemi sıklıkla tavsiye edilmektedir. Uygulama ve sayım hataları nlenerak belirleyiciği özelliği yüksek indeksler kullanıldığında ölçüm sonuçlarını yüksek doğruluk nispetinde veren eksfoliyatif sitoloji yöntemi iyileşmeyi bozmadan tekrar tekrar örnek elde etmemize imkan sağlamaktadır.¹⁴⁶

Burzlauff ve ark.¹⁷⁰'nin oral mukozada epitelyal maturasyonu değerlendirmek üzere yaptıkları bir çalışmada sürüntü örneklerinde ekirdeksiz, süperfisyal çekirdekli, intermediate ve parabazal gibi hücreleri sayarak Kİ'ni değerlendirmişlerdir.¹⁷⁰ Patel ve ark.¹⁴⁰ ile Lange ve ark.¹⁴⁶'ı serbest dişeti grefti alınan palatinal bölgedeki yara yüzeylerinin epitelizasyon sürecini, eksfoliyatif sitoloji yöntemi ile başlangıçta ve cerrahi işlemden 1., 3., 7., 14., 21.gün ile 2. ve 3. ay da elde ederek SHİ ve Kİ ile histopatolojik olarak değerlendirmişlerdir. Bu tez çalışmasında da literatüre uygun olarak yara iyileşmesini değerlendirebilmek için başlangıçta ve gingivektomi/plasti sonrası 1, 3, 7. ve 21.günlerde eksfoliyatif sitoloji yöntemi ile değerlendirilmesi tercih edilmiştir.

Bu tez çalışmasında kronik enflamatuar dişeti büyümesi görülen bireylerde başlangıç ve gingivektomi/plasti sonrası 1., 3., 7., ve 21. günlerde kontrol ve test gruplarından eksfoliyatif sitoloji ile sürüntü örnekleri alınmış, SHİ ve Kİ histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Tablo 4.2'de görüldüğü üzere SHİ başlangıç değerleri sırasıyla kontrol ve test grubunda $93,77\pm 1,20$ ve $93,66\pm 1,42$ olup iki değer arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. SHİ değerlerinin gingivektomi/plasti sonrası 1.gün'de kontrol grubunda $3,29\pm 0,80$ ve test grubunda $10,35\pm 2,18$ 'e kadar azalmış ve iyileşme sürecinde gingivektomi/plasti sonrası 21. güne kadar kontrol ve ozon grubunda sırasıyla $57,02\pm 4,42$ ile $75,12\pm 1,03$ değerlerine kadar anlamlı bir şekilde arttığı grlmştir.

Ozon uygulanan grupta gingivektomi/plasti sonrası SHİ 'nin zamana bağlı değişiminde daha fazla bir artışın olduğu tespit edilmiştir.

Çalışma gruplarında değerlendirilen Kİ ortalamaları Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Tabloda görüldüğü üzere kontrol ve test gruplarında ortalama Kİ değerleri $26,83 \pm 3,09$ ve $27,04 \pm 2,98$ olup değerler arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Kİ değerlerinin gingivektomi/plasti sonrası 1.gün'de başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında kontrol grubunda $0,62 \pm 0,22$, test grubunda ise $0,79 \pm 0,25$ 'e kadar azaldığı ve iyileşme sürecinde gingivektomi/plasti sonrası 21. güne kadar kontrol ve ozon grubunda sırasıyla $8,62 \pm 1,31$ ile $15,95 \pm 0,79$ değerlerine kadar anlamlı bir şekilde arttığı gözlenmiştir. Ozon uygulanan grupta gingivektomi/plasti sonrası Kİ 'nin zamana bağlı değişiminde daha fazla bir artışın olduğu tespit edilmiştir. Patel ve ark¹⁴⁰ serbest dişeti grefti alınan palatinal bölgenin yara yüzeylerinde ozonize yağın etkisini araştırdıkları çalışmada, ozonize yağı uyguladıkları test grubunda yara boyutlarının anlamlı olarak daha hızlı bir şekilde küçüldüğünü, SHİ ve Kİ değerlerinin anlamlı derecede arttığını bildirmişlerdir. Kim ve ark.¹³⁴ ozonize yağ uygulanmasının yara iyileşmesi üzerine etkilerini değerlendirdikleri deneysel çalışmada ozonize yağın yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğunu rapor etmişlerdir. Medikal ozonun sert ve yumuşak dokuların iyileşmesi üzerine olumlu etkilerini bildiren çalışmalara rastlanılmaktadır.^{13, 134, 139, 140, 171, 172} Bu tez çalışması sonucunda elde edilen SHİ ve Kİ değerlerinde ki anlamlı artışlar bu literatürler ile uyumludur.

Epitel hücrelerinin yaranın periferinden merkezine doğru göç ederek gerçekleştirdikleri epitelyal hücre göçü yara kapanmasının önemli bir adımıdır. Re-epitelizasyonun çeşitli büyüme faktörleri, sitokinler ve hücre döngüsü regülatörlerinin kompleks etkileşimi ile gerçekleştiği düşünülmekte ve yaraların tam epitelizasyonunun 3 ila 4 hafta arasında gerçekleştiği bilinmektedir, medikal ozonun ise büyüme

faktörleri, sitokinler ve hücre döngüsü regülatörleri üzerinde olumlu etkileri olduğu rapor edilmiştir.^{126, 131, 173-177} Çalışmamızda 3 hafta sonra klinik olarak yara görüntüsünün kaybolduğunu ve epitelyal iyileşmenin tamamlandığını gözlemledik.

Bu tez çalışmasında, gaz ozon tedavisi sonrası yara iyileşmesinin daha sorunsuz ve hızlı gerçekleştiğini, SHİ ve Kİ değerlerinin anlamlı derecede arttığını gözlemledik. Oral mukozal yaralar ağız florasına maruz kaldığı için ve yara üzerinde bakteri sayılarının 10^5 adet/mm² gibi değerlere ulaşarak yara iyileşmesini olumsuz etkiledikleri ve epitelizasyonu azalttığı bilinmektedir. Gaz ozon uygulaması anti-mikrobiyal etki ile yara üzerindeki bakteri sayısını azaltıp, yara alanında vaskülarizasyon artışı, fibroblast aktivasyonu, büyüme faktörlerinin salınımı stimülasyonu ve kanın hücresel elemanlarının akış özelliklerini geliştirmektedir. Ayrıca bağ ve kan dokusu hücreleri üzerinde protein sentezi mekanizmalarını aktive edip, hücrelerde ribozom ve mitokondri miktarı artışı gibi hücresel seviyede gerçekleştirdiği doğrudan ve dolaylı bu etkileri ile yara iyileşmesini hızlandırabileceğini ifade edebiliriz.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda medikal ozonun yara iyileşmesi üzerine etkilerini gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır^{134, 140, 171} dolayısıyla medikal ozon uygulamasının bu etkileri nasıl sağladığıyla ilgili mekanizma hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu nedenle şimdiye kadar yapılan çalışmaların sonuçları ve bu tez çalışmamızın sonuçları dikkate alındığında yara iyileşme sürecinde ozonun etkilerinin ve mekanizmasının daha iyi anlaşılabilmesi için daha ileri histopatolojik bilimsel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasının sonuçları değerlendirildiğinde;

1. Full mouth Pİ, Gİ, CD ve SK değerleri başlangıç, BPT sonrası ve gingivektomi/plasti sonrası azaldığı gözlenmiştir.
2. Başlangıç, BPT sonrası ve gingivektomi/plasti sonrası Full mouth KAS ölçümlerinde herhangi bir değişime rastlanmamıştır.
3. SHİ değerleri her iki grupta zamana bağlı olarak artış göstermiştir.
4. Kİ değerleri her iki grupta zamana bağlı olarak artış göstermiştir.
5. Ozon tedavisi sonrası SHİ ve Kİ değerleri daha fazla artış göstermiştir.
6. Ozon tedavisi yara iyileşmesini hızlandırmakta ve hasta konforunu arttırmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Jadhav T, Bhat KM, Bhat GS, Varghese JM. Chronic inflammatory gingival enlargement associated with orthodontic therapy—a case report. *American Dental Hygienists Association*, 2013, 87: 19-23.
2. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. *Carranza's clinical periodontology*. Baskı. Elsevier health sciences, 2011.
3. Waite I. The present status of the gingivectomy procedure. *Journal of clinical periodontology*, 1975, 2: 241-249.
4. Shankar BS, Ramadevi T, Neetha M, Reddy PSK, Saritha G, Reddy JM. Chronic inflammatory gingival overgrowths: laser gingivectomy & gingivoplasty. *Journal of International Oral Health: JIOH*, 2013, 5: 83.
5. Ize-Iyamu I, Saheeb B, Edetanlen B. Comparing the 810nm diode laser with conventional surgery in orthodontic soft tissue procedures. *Ghana medical journal*, 2013, 47: 107-111.
6. Kumar P, Rattan V, Rai S. Comparative evaluation of healing after gingivectomy with electrocautery and laser. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 2015, 5: 69-74.
7. Thomas GW, Rael LT, Bar-Or R, Shimonkevitz R, Mains CW, Slone DS, Craun ML, Bar-Or D. Mechanisms of delayed wound healing by commonly used antiseptics. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 2009, 66: 82-91.
8. Hassan KA, Deogratus O, Nyafuono JF, Francis O, Engeu OP. Wound healing potential of the ethanolic extracts of *Bidens pilosa* and *Ocimum suave*. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2011, 5: 132-136.

9. Nayak BS, Sandiford S, Maxwell A. Evaluation of the wound-healing activity of ethanolic extract of *Morinda citrifolia* L. leaf. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2009, 6: 351-356.
10. Turgut M, Tutkun F, CELEBI N, Muglali M, Haznedaroglu IC, Goker H. Topical Ankaferd Bloodstopper in the management of critical bleedings due to hemorrhagic diathesis. *International Journal of Hematology and Oncology*, 2011, 27: 160-165.
11. Stübinger S, Sader R, Filippi A. The use of ozone in dentistry and maxillofacial surgery: a review. *Quintessence international*, 2006, 37.
12. Saini R. Ozone therapy in dentistry: A strategic review. *Journal of natural science, biology, and medicine*, 2011, 2: 151.
13. Taşdemir Z, Alkan BA, Albayrak H. Effects of ozone therapy on the early healing period of deepithelialized gingival grafts: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of periodontology*, 2016, 87: 663-671.
14. Zhang J, Guan M, Xie C, Luo X, Zhang Q, Xue Y. Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014, 2014.
15. Mishra MB, Khan ZY, Mishra S. Gingival overgrowth and drug association: a review. *Indian J Med Sci*, 2011, 65: 73-82.
16. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Northwest Dent*, 2000, 79: 31-35.
17. Orban B. Classification and Nomenclature of Periodontal Diseases (1)(Based on Pathology, Etiology, and Clinical Picture). *Journal of periodontology*, 1942, 13: 88-91.

18. Mavrogiannis M, Ellis J, Thomason J, Seymour R. The management of drug-induced gingival overgrowth. *Journal of clinical periodontology*, 2006, 33: 434-439.
19. Nesse W, Abbas F, Van Der Ploeg I, Spijkervet FKL, Dijkstra PU, Vissink A. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *Journal of clinical periodontology*, 2008, 35: 668-673.
20. To TN, Rabie ABM, Wong RW, McGrath CP. The adjunct effectiveness of diode laser gingivectomy in maintaining periodontal health during orthodontic treatment: A randomized controlled clinical trial. *The Angle Orthodontist*, 2012, 83: 43-47.
21. van Gastel J, Quirynen M, Teughels W, Coucke W, Carels C. Influence of bracket design on microbial and periodontal parameters in vivo. *J Clin Periodontol*, 2007, 34: 423-431.
22. Gontiya G, Bhatnagar S, Mohandas U, Galgali S. Laser-assisted gingivectomy in pediatric patients: a novel alternative treatment. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 2011, 29: 264.
23. Wong W, Hodge M, Lewis A, Sharpstone P, Kingswood J. Resolution of cyclosporin-induced gingival hypertrophy with metronidazole. *The Lancet*, 1994, 343: 986.
24. D. S, I. B, J. PG. Is oral azithromycin effective for the treatment of cyclosporine-induced gingival hyperplasia in cardiac transplant recipients? *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2003, 28: 329-338.
25. Tokgöz B, Sarı HI, Yıldız O, Aslan S, Sipahioğlu M, Okten T, Oymak O, Utaş C. Effects of azithromycin on cyclosporine-induced gingival hyperplasia in renal transplant patients. *Transplantation Proceedings*, 2004, 36: 2699-2702.

26. H. CD, Joseph Q, A. PS, T. TG, C. FS, J. CR. Trial of metronidazole vs. azithromycin for treatment of cyclosporine-induced gingival overgrowth. *Pediatric Transplantation*, 2004, 8: 60-64.
27. L. MF, A. O, J. A, M. GJ, J. B, P. J, G. DMR, F. OV. Antibiotic treatment of incipient drug-induced gingival overgrowth in adult renal transplant patients. *Journal of Periodontal Research*, 2003, 38: 141-146.
28. Jeong-Won P, Chang-Sung K, Kyoo-Sung C, Jung-Kiu C, Chong-Kwan K, Seong-Ho C. Inhibition of Cyclosporin A-Induced Gingival Overgrowth by Azithromycin Through Phagocytosis: An In Vivo and In Vitro Study. *Journal of periodontology*, 2004, 75: 380-387.
29. Löe H, Lövdal A, Arno A, Schei O, Wærhaug J. Chemical Gingivectomy Effect of Potassium Hydroxide on Periodontal Tissues. *Acta Odontologica Scandinavica*, 1961, 19: 517-535.
30. Orban B. Indications, Technique, and Post-Operative Management of Gingivectomy in the Treatment of the Periodontal Pocket. *Journal of periodontology*, 1941, 12: 89-95.
31. Tonna E, Stahl S. A polarized light microscopic study of rat periodontal ligament following surgical and chemical gingival trauma. *Helvetica odontologica acta*, 1967, 11: 90.
32. Oringer M. Electrosurgery for definitive conservative modern periodontal therapy. *Dental clinics of North America*, 1969, 13: 53.
33. Glickman I, Imber LR. Comparison of Gingival Resection with Electrosurgery and Periodontal Knives—A Biometric and Histologic Study. *Journal of periodontology*, 1970, 41: 142-148.

34. Flocken JE. Electrosurgical management of soft tissues and restorative dentistry. *Dental clinics of North America*, 1980, 24: 247-269.
35. Pope JW. Effects of electrosurgery on wound healing in dogs. 1965.
36. Azzi R, Kenney E, Tsao T, Carranza Jr F. The effect of electrosurgery on alveolar bone. *Journal of periodontology*, 1983, 54: 96-100.
37. Henning FR. Healing of Gingivectomy Wounds in the Rat: Reestablishment of the Epithelial Seal. *The Journal of Periodontology*, 1968, 39: 265-269.
38. Wilhelmsen NR, Ramfjord SP, Blankenship JR. Effects of Electrosurgery on the Gingival Attachment in Rhesus Monkeys. *Journal of periodontology*, 1976, 47: 160-170.
39. Pick RM, Colvard MD. Current status of lasers in soft tissue dental surgery. *Journal of periodontology*, 1993, 64: 589-602.
40. M. CP, R. MP, M. PFQ, Rodrigo L, H. TH. Treatment of drug-induced gingival enlargement: aesthetic and functional considerations. *Periodontology 2000*, 2001, 27: 131-138.
41. Chesterman J, Beaumont J, Kellett M, Durey K. Gingival overgrowth: Part 2: management strategies. *Bdj*, 2017, 222: 159.
42. Lang NP, Lindhe J. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry, 2 Volume Set*. Baskı. John Wiley & Sons, 2015.
43. Andrea P, M. CP, Mauro C, A. CF. Surgical Treatment of Cyclosporine A- and Nifedipine-Induced Gingival Enlargement: Gingivectomy Versus Periodontal Flap. *Journal of periodontology*, 1998, 69: 791-797.
44. Goldman HM. The development of physiologic gingival contours by gingivoplasty. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 1950, 3: 879-888.

45. Engler W, Ramfjord S, Hiniker J. Healing following simple gingivectomy. A tritiated thymidine radioautographic study. I. Epithelialization. *Journal of periodontology*, 1966, 37: 298-308.
46. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *Journal of International Medical Research*, 2009, 37: 1528-1542.
47. Shah JMY, Omar E, Pai DR, Sood S. Cellular events and biomarkers of wound healing. *Indian journal of plastic surgery: official publication of the Association of Plastic Surgeons of India*, 2012, 45: 220.
48. Eckersley J, Dudley H. Wounds and wound healing. *British medical bulletin*, 1988, 44: 423-436.
49. Shaw TJ, Martin P. Wound repair at a glance. *Journal of Cell Science*, 2009, 122: 3209-3213.
50. MacKay DJ, Miller AL. Nutritional support for wound healing. *Alternative medicine review*, 2003, 8: 359-378.
51. Witte MB, Barbul A. Role of nitric oxide in wound repair. *The American Journal of Surgery*, 2002, 183: 406-412.
52. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound repair and regeneration*, 2008, 16: 585-601.
53. Clark RA. Basics of cutaneous wound repair. *Dermatologic Surgery*, 1993, 19: 693-706.
54. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*, 2007, 127: 514-525.

55. <http://www.worldwidewounds.com/2004/august/Enoch/Pathophysiology-Of-Healing.html>.
56. Clark RAF. Cutaneous tissue repair: Basic biologic considerations. I. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1985, 13: 701-725.
57. Hatz R, Niedner R, Vanscheidt P-DDW, Westerhof W. Physiology of wound healing. İçinde: *Wound Healing and Wound Management*, Springer, 1994: 1-16.
58. S C. Yara iyileşmesi ve büyüme faktörleri. 1996, 20.
59. Gailit J, Clark RAF. Wound repair in the context of extracellular matrix. *Current Opinion in Cell Biology*, 1994, 6: 717-725.
60. Huggins B. Trauma physiology. *The Nursing clinics of North America*, 1990, 25: 1-10.
61. MWJ F, IN L. Wound healing.
62. RAF C. Mechanisms of cutaneous wound repair. *Dermatology In General Medicine*.
63. Schultz GS, White M, Mitchell R, Brown G, Lynch J, Twardzik DR, Todaro GJ. Epithelial wound healing enhanced by transforming growth factor-alpha and vaccinia growth factor. *Science*, 1987, 235: 350-352.
64. Lynch SE, Colvin RB, Antoniades HN. Growth factors in wound healing. Single and synergistic effects on partial thickness porcine skin wounds. *The Journal of clinical investigation*, 1989, 84: 640-646.
65. Greenhalgh DG. The role of growth factors in wound healing. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 1996, 41: 159-167.
66. Tsuboi R, Chog-Ming Shi R, Sato C, Cox GN, Ogawa H. Co-administration of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-1 stimulates wound healing in animal models. *Journal of Investigative Dermatology*, 1995, 104.

67. Ihlberg L, Haukipuro K, Risteli L, Oikarinen A, Kairaluoma MI, Risteli J. Collagen synthesis in intact skin is suppressed during wound healing. *Annals of surgery*, 1993, 217: 397.
68. Lamster IB. CLINICAL PERIODONTOLOGY AND IMPLANT DENTISTRY, FOURTH EDITION: Blackwell Munksgaard, 2003, Jan Lindhe, Thorkild Karring & Niklaus P. Lang, Editors, ISBN #1405102365, Price: \$164.99. *Journal of Dental Research*, 2003, 82: 933-933.
69. Watanabe Y, Suzuki S In *AN EXPERIMENTAL STUDY ON CAPILLARY VASCULARIZATION IN PERIODONTAL TISSUE FOLLOWING GINGIVECTOMY OR FLAP OPERATION*, Journal of Dental Research, (editör).^(editörler). AMER ASSOC DENTAL RESEARCH 1619 DUKE ST, ALEXANDRIA, VA 22314: 1963; 758-&.
70. Ramfjord S, Engler W, Hiniker J. A Radioautographic Study of Healing Following Simple Gingivectomy. II The Connective Tissue. *Journal of periodontology*, 1966, 37: 179-189.
71. Innes P. An electron microscopic study of the regeneration of gingival epithelium following gingivectomy in the dog. *Journal of Periodontal Research*, 1970, 5: 196-204.
72. Stahl S, Witkin G, Cantor M, Brown R. Gingival healing II. Clinical and histologic repair sequences following gingivectomy. *Journal of periodontology*, 1968, 39: 109-118.
73. Stanton G, Levy M, Stahl SS. Collagen restoration in healing human gingiva. *Journal of Dental Research*, 1969, 48: 27-31.
74. Loncar B, Mravak Stipetic M, Matosevic D, Tarle Z. Ozone application in dentistry. *Arch Med Res*, 2009, 40: 136-137.

75. Wilczynska-Borawska M, Leszczynska K, Nowosielski C, Stokowska W. Ozone in dentistry: microbiological effects of gas action depending on the method and the time of application using the ozonytron device. Experimental study. *Ann Acad Med Stetin*, 2011, 57: 99-103.
76. Nogales CG, Ferrari PH, Kantorovich EO, Lage-Marques J. Ozone therapy in medicine and dentistry. *J Contemp Dent Pract*, 2008, 9: 75-84.
77. Bocci V. *How ozone acts and how it exerts therapeutic effects*. In: Lynch E (Eds). *Ozone: The revolution in dentistry*. Baski. Copenhagen, London, Berlin, Chicago, Paris, Milan, Barcelona, Istanbul, Sao Paulo, Tokyo, New Delhi, Moscow, Prague, Warsaw, Quintessence Publishing Co, 2004: 15-22.
78. Rowland FS. Stratospheric ozone depletion. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2006, 361: 769-790.
79. Bocci V. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. *Mediators Inflamm*, 2004, 13: 3-11.
80. Bocci V, Ozone A. A new medical drug. *A new medical drug*, 2005.
81. Dohan JM, W.J. M. Photochemical generation of ozone: Present state-of-the-art. *Ozone Sci Eng*, 1987, 9: 315–334.
82. Rodrigues KL, Cardoso CC, Caputo LR, Carvalho JC, Fiorini JE, Schneedorf JM. Cicatrizing and antimicrobial properties of an ozonised oil from sunflower seeds. *Inflammopharmacology*, 2004, 12: 261-270.
83. Seidler V, Linetskiy I, Hubalkova H, Stankova H, Smucler R, Mazanek J. Ozone and its usage in general medicine and dentistry. A review article. *Prague Med Rep*, 2008, 109: 5-13.
84. Srikanth A, Sathish M, Harsha AVS. Application of ozone in the treatment of periodontal disease. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 2013, 5: S89.

85. Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Archives of medical research*, 2006, 37: 425-435.
86. Madej P, Plewka A, Madej JA, Nowak M, Plewka D, Franik G, Golka D. Ozonotherapy in an induced septic shock. I. Effect of ozonotherapy on rat organs in evaluation of free radical reactions and selected enzymatic systems. *Inflammation*, 2007, 30: 52.
87. Bocci V. Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. *Toxicology and applied pharmacology*, 2006, 216: 493-504.
88. Anitua E, Zalduendo MM, Troya M, Orive G. Ozone dosing alters the biological potential and therapeutic outcomes of plasma rich in growth factors. *J Periodontal Res*, 2015, 50: 240-247.
89. Valacchi G, Fortino V, Bocci V. The dual action of ozone on the skin. *Br J Dermatol*, 2005, 153: 1096-1100.
90. Bocci V. The case for oxygen-ozonotherapy. *Br J Biomed Sci*, 2007, 64: 44-49.
91. Paulesu L, Luzzi E, Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: 2. Induction of tumor necrosis factor (TNF-alpha) on human leucocytes. *Lymphokine and cytokine research*, 1991, 10: 409-412.
92. Bocci V, Paulesu L. Studies on the biological effects of ozone 1. Induction of interferon gamma on human leucocytes. *Haematologica*, 1990, 75: 510-515.
93. Azarpazhooh A, Limeback H. The application of ozone in dentistry: a systematic review of literature. *Journal of dentistry*, 2008, 36: 104-116.
94. Polydorou O, Halili A, Wittmer A, Pelz K, Hahn P. The antibacterial effect of gas ozone after 2 months of in vitro evaluation. *Clinical oral investigations*, 2012, 16: 545-550.

95. Huth KC, Jakob FM, Saugel B, Cappello C, Paschos E, Hollweck R, Hickel R, Brand K. Effect of ozone on oral cells compared with established antimicrobials. *European journal of oral sciences*, 2006, 114: 435-440.
96. Grootveld M, Baysan A, Sidiiqui N, Sim J, Silwood C, Lynch E. History of the clinical applications of ozone. *Ozone: the revolution in dentistry*. London: Quintessence Publishing Co, 2004: 23-30.
97. Hammer KA, Carson C, Riley T. Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. *Journal of applied microbiology*, 1999, 86: 985-990.
98. Sechi LA, Spanu T, Sanguinetti M, Duprè I, Masucci L, Siddu A, Tortorolo G, Vento G, Maggio L, Cambieri A. Molecular analysis of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in pediatric wards by ribotyping, pulsed field gel electrophoresis and antimicrobial susceptibilities. *The new microbiologica*, 2001, 24: 35-45.
99. Huth KC, Paschos E, Brand K, Hickel R. Effect of ozone on non-cavitated fissure carious lesions in permanent molars. A controlled prospective clinical study. *American journal of dentistry*, 2005, 18: 223-228.
100. Müller P, Guggenheim B, Schmidlin PR. Efficacy of gasiform ozone and photodynamic therapy on a multispecies oral biofilm in vitro. *European journal of oral sciences*, 2007, 115: 77-80.
101. Estrela C, Estrela CR, Decurcio DdA, Silva JA, Bammann LL. Antimicrobial potential of ozone in an ultrasonic cleaning system against *Staphylococcus aureus*. *Brazilian Dental Journal*, 2006, 17: 134-138.
102. Nagayoshi M, Kitamura C, Fukuizumi T, Nishihara T, Terashita M. Antimicrobial effect of ozonated water on bacteria invading dentinal tubules. *J Endod*, 2004, 30: 778-781.

103. Suzuki T, Oizumi M, Furuya J, Okamoto Y, Rosenstiel SF. Influence of ozone on oxidation of dental alloys. *International Journal of Prosthodontics*, 1999, 12.
104. Huth KC, Quirling M, Lenzke S, Paschos E, Kamereck K, Brand K, Hickel R, Ilie N. Effectiveness of ozone against periodontal pathogenic microorganisms. *Eur J Oral Sci*, 2011, 119: 204-210.
105. Nagayoshi M, Fukuizumi T, Kitamura C, Yano J, Terashita M, Nishihara T. Efficacy of ozone on survival and permeability of oral microorganisms. *Oral Microbiol Immunol*, 2004, 19: 240-246.
106. Hems R, Gulabivala K, Ng YL, Ready D, Spratt D. An in vitro evaluation of the ability of ozone to kill a strain of *Enterococcus faecalis*. *International Endodontic Journal*, 2005, 38: 22-29.
107. MI R GH, MI M ZB. Management of aggressive periodontitis using ozonized water. *Egypt Med JNR C*, 2005, 6: 229-245.
108. Yilmaz S, Algan S, Gursoy H, Noyan U, Kuru BE, Kadir T. Evaluation of the clinical and antimicrobial effects of the Er: YAG laser or topical gaseous ozone as adjuncts to initial periodontal therapy. *Photomedicine and laser surgery*, 2013, 31: 293-298.
109. Valacchi G, Lim Y, Belmonte G, Miracco C, Zanardi I, Bocci V, Travagli V. Ozonated sesame oil enhances cutaneous wound healing in SKH1 mice. *Wound repair and regeneration*, 2011, 19: 107-115.
110. Valacchi G, Sticozzi C, Zanardi I, Belmonte G, Cervellati F, Bocci V, Travagli V. Ozone mediators effect on “in vitro” scratch wound closure. *Free Radical Research*, 2016, 50: 1022-1031.

111. Sahin H, Simsek T, Turkon H, Kalkan Y, Ozkul F, Ozkan M, Erbas M, Altinisik U, Demiraran Y. The acute effects of preoperative ozone therapy on surgical wound healing. *Acta chirurgica brasileira*, 2016, 31: 472-478.
112. Alpan AL, Toker H, Ozer H. Ozone Therapy Enhances Osseous Healing in Rats With Diabetes With Calvarial Defects: A Morphometric and Immunohistochemical Study. *Journal of periodontology*, 2016, 87: 982-989.
113. Degli Agosti I, Ginelli E, Mazzacane B, Peroni G, Bianco S, Guerriero F, Ricevuti G, Perna S, Rondanelli M. Effectiveness of a short-term treatment of oxygen-ozone therapy into healing in a posttraumatic wound. *Case reports in medicine*, 2016, 2016.
114. Borges GÁ, Elias ST, da Silva SMM, Magalhães PO, Macedo SB, Ribeiro APD, Guerra ENS. In vitro evaluation of wound healing and antimicrobial potential of ozone therapy. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 2017, 45: 364-370.
115. Song M, Zeng Q, Xiang Y, Gao L, Huang J, Huang J, Wu K, Lu J. The antibacterial effect of topical ozone on the treatment of MRSA skin infection. *Molecular medicine reports*, 2018, 17: 2449-2455.
116. Filippi A. The influence of the water heater in dental chairs on the ozone concentration in the water used. *Ozone: science & engineering*, 1999, 21: 629-633.
117. Algan S. Kronik periodontitis hastalarında başlangıç periodontal tedaviye yardımcı olarak kullanılan Er:YAG lazer ve topikal gaz ozon uygulamasının klinik ve mikrobiyolojik olarak karşılaştırmalı değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji Anabilim Dalı. İstanbul: Yeditepe Üniversitesi, 2011.
118. BEKTAŞ M. Kronik periodontitisli hastalarda başlangıç periodontal tedaviye yardımcı olarak kullanılan sistemik antibiyotik ve topikal gaz ozon uygulamasının

- linik ve mikrobiyolojik etkinliğinin değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji Anabilim Dalı. İstanbul: Yeditepe Üniversitesi, 2013.
119. Hauser-Gerspach I, Vadaszan J, Deronjic I, Gass C, Meyer J, Dard M, Waltimo T, Stubinger S, Mauth C. Influence of gaseous ozone in peri-implantitis: bactericidal efficacy and cellular response. An in vitro study using titanium and zirconia. *Clin Oral Investig*, 2012, 16: 1049-1059.
120. Eick S, Tigan M, Sculean A. Effect of ozone on periodontopathogenic species--an in vitro study. *Clin Oral Investig*, 2012, 16: 537-544.
121. Kazancioglu H, Kurklu E, Ezirganli S. Effects of ozone therapy on pain, swelling, and trismus following third molar surgery. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2014, 43: 644-648.
122. Dhingra K, Vandana KL. Management of gingival inflammation in orthodontic patients with ozonated water irrigation--a pilot study. *Int J Dent Hyg*, 2011, 9: 296-302.
123. Ramzy MI, gomaa he, Mostafa MI, zaki bm. management of aggressive periodontitis using ozonized water. *Egypt. Med. J. N. R. C.*, 2005, 6: 229-245.
124. Hayakumo S, Arakawa S, Mano Y, Izumi Y. Clinical and microbiological effects of ozone nano-bubble water irrigation as an adjunct to mechanical subgingival debridement in periodontitis patients in a randomized controlled trial. *Clin Oral Investig*, 2013, 17: 379-388.
125. A F. Lokalbehandlung von Ostitis circumscripta mit ozoniertem Olivenöl. *Quintessenz*, 1993, 44: 1531-1537.
126. Bocci V, Luzzi E, Corradeschi F, Silvestri S. Studies on the biological effects of ozone: 6. Production of transforming growth factor 1 by human blood after ozone

- treatment. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 1994, 8: 108-112.
127. Bocci V, Luzzi E, Corradeschi F, Paulesu L, Rossi R, Cardaioli E, Di PS. Studies on the biological effects of ozone: 4. Cytokine production and glutathione levels in human erythrocytes. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 1993, 7: 133-138.
128. Bocci V, Valacchi G, Corradeschi F, Fanetti G. Studies on the biological effects of ozone: 8. Effects on the total antioxidant status and on interleukin-8 production. *Mediators of inflammation*, 1998, 7: 313-317.
129. Bocci V, Luzzi E, Corradeschi F, Paulesu L, Di AS. Studies on the biological effects of ozone: 3. An attempt to define conditions for optimal induction of cytokines. *Lymphokine and cytokine research*, 1993, 12: 121-126.
130. Verrazzo G, Coppola L, Luongo C, Sammartino A, Giunta R, Grassia A, Ragone R, Tirelli A. Hyperbaric oxygen, oxygen-ozone therapy, and rheologic parameters of blood in patients with peripheral occlusive arterial disease. *Undersea & hyperbaric medicine: journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc*, 1995, 22: 17-22.
131. Bocci V. Ozone as a bioregulator. Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 1996, 10: 31-53.
132. Ebensberger U, Pohl Y, Filippi A. PCNA-expression of cementoblasts and fibroblasts on the root surface after extraoral rinsing for decontamination. *Dent Traumatol*, 2002, 18: 262-266.
133. Re L, Martínez-Sánchez G, Perez-Davison G, Sirito M. Role of Ozone/Oxygen in Fibroblast Growth. Factor Activation. Discovering the Facts. *International Journal of Ozone Therapy*, 2010, 9: 8.

134. Kim HS, Noh SU, Han YW, Kim KM, Kang H, Kim HO, Park YM. Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing. *Journal of Korean Medical Science*, 2009, 24: 368-374.
135. Akdeniz SS, Beyler E, Korkmaz Y, Yurtcu E, Ates U, Araz K, Sahin F, Torun O. The effects of ozone application on genotoxic damage and wound healing in bisphosphonate-applied human gingival fibroblast cells. *Clinical oral investigations*, 2018, 22: 867-873.
136. A F. Der Einfluss von ozoniertem Wasser auf die epitheliale Wundheilung. *Dtsch Zahnärztl Z*, 2001, 56: 104-108.
137. Baysan A, Lynch E. The use of ozone in dentistry and medicine. *Primary Dental Care*, 2005, 12: 47-52.
138. Ahmedi J, Ahmedi E, Sejfića O, Agani Z, Hamiti V. Efficiency of gaseous ozone in reducing the development of dry socket following surgical third molar extraction. *European journal of dentistry*, 2016, 10: 381.
139. Ozdemir H, Toker H, Balcı H, Ozer H. Effect of ozone therapy on autogenous bone graft healing in calvarial defects: a histologic and histometric study in rats. *Journal of Periodontal Research*, 2013, 48: 722-726.
140. Patel PV, Kumar S, Vidya G, Patel A, Holmes JC, Kumar V. Cytological assessment of healing palatal donor site wounds and grafted gingival wounds after application of ozonated oil: an eighteen-month randomized controlled clinical trial. *Acta cytologica*, 2012, 56: 277-284.
141. Karapetian VE, Neugebauer J, Clausnitzer CE, Zoller J In *Comparison of different periimplantitis treatment methods*, Posterpresentation 19th Annual Meeting Academy of Osseointegration March, (editör).^(editörler). 2004; 18-20.

142. Bayer S, Kazancioglu HO, Acar AH, Demirtas N, Kandas NO. Comparison of laser and ozone treatments on oral mucositis in an experimental model. *Lasers in medical science*, 2017, 32: 673-677.
143. Bocci V. *How does ozone act? How and why can we avoid ozone toxicity?* Baskı. Springer, 2005.
144. Kul S. KLİNİK ARAŞTIRMALARDA ÖRNEK GENİŞLİĞİ BELİRLEME. 2011.
145. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*, 1975, 25: 229-235.
146. Lange D, Bernimoulin JP. Exfoliative cytological studies in evaluation of free gingival graft healing. *Journal of clinical periodontology*, 1974, 1: 89-96.
147. Apatzidou DA, Riggio MP, Kinane DF. Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing. II. Microbiological findings. *J Clin Periodontol*, 2004, 31: 141-148.
148. Zijng V, Meijer HF, Lie MA, Tromp JA, Degener JE, Harmsen HJ, Abbas F. The recolonization hypothesis in a full-mouth or multiple-session treatment protocol: a blinded, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*, 2010, 37: 518-525.
149. Van der Weijden GA, Timmerman MF. A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 2002, 29 Suppl 3: 55-71; discussion 90-51.
150. Aimetti M, Romano F, Debernardi C. Effectiveness of periodontal therapy on the severity of cyclosporin A-induced gingival overgrowth. *Journal of clinical periodontology*, 2005, 32: 846-850.

151. Kantarci A, Cebeci I, Tuncer Ö, Çarın M, Firatlı E. Clinical effects of periodontal therapy on the severity of cyclosporin A-induced gingival hyperplasia. *Journal of periodontology*, 1999, 70: 587-593.
152. Mlachkova A, Dosseva-Panova V, Popova C, Kicheva M. EFFECTIVENESS OF NON-SURGICAL PERIODONTAL THERAPY BY GINGIVAL EXPRESSION OF IL-1 β AND IL-6. *Journal of IMAB: Annual Proceeding (Scientific Papers)*, 2016, 22: 1257-1260.
153. Knöfler GU, Purschwitz RE, Jentsch HF. Clinical Evaluation of Partial-and Full-Mouth Scaling in the Treatment of Chronic Periodontitis. *Journal of periodontology*, 2007, 78: 2135-2142.
154. Badersten A, Nilvéus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. *Journal of clinical periodontology*, 1981, 8: 57-72.
155. Irving G. The Results Obtained with an Unembellished Gingivectomy Technic in a Clinical Study in Humans. *The Journal of Periodontology*, 1956, 27: 247-255.
156. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book*. Baskı. elsevier health sciences, 2014.
157. Seymen G. Tıbbi bir bitki ekstresi olan ankaferd blood stopper uygulamasının sekonder yara iyileşmesi üzerine etkisinin histolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesi. . Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Doktora Tezi, Ankara University, 2013.
158. Korkut Y, Ayada C, Toru Ü. Ozone Therapy and Its Effect on Cervical-Lumbar Disc Herniation. *Ankara Medical Journal*, 2015, 15.
159. Diracoglu D. Ozone-oxygen therapies in musculoskeletal diseases/Kas iskelet hastalıklarında ozon-oksijen tedavileri. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2016, 62: 183-192.

160. Akcali D, İnan N, Vurallı D, Dayanır H, Babacan A. Gonartroz Hastalarında İntraartiküler Ozon Enjeksiyonunun Ağrıya Etkisi. *Gazi Medical Journal*, 2016, 27.
161. Toman H, Özdemir U, Kiraz HA, Lüleci N. Severe headache following ozone therapy: Pneumocephalus. *Ağrı-The Journal of The Turkish Society of Algology*, 2017, 29: 132-136.
162. Elvis A, Ekta J. Ozone therapy: A clinical review. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, 2011, 2: 66-70.
163. Liu J, Zhang P, Tian J, Li L, Li J, Tian JH, Yang K. Ozone therapy for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015.
164. Velio B, Iacopo Z, Giuseppe V, Emma B, Valter T. Validity of Oxygen-Ozone Therapy as Integrated Medication Form in Chronic Inflammatory Diseases. *Cardiovascular & Hematological Disorders-Drug Targets*, 2015, 15: 127-138.
165. Gupta G, Mansi B. Ozone therapy in periodontics. *Journal of medicine and life*, 2012, 5: 59.
166. Samuel S, Dorai S, Khatri S, Patil S. Effect of ozone to remineralize initial enamel caries: in situ study. *Clinical oral investigations*, 2016, 20: 1109-1113.
167. Kshitish D, Laxman VK. The use of ozonated water and 0.2% chlorhexidine in the treatment of periodontitis patients: A clinical and microbiologic study. *Indian Journal of Dental Research*, 2010, 21: 341.
168. Alan H, Vardi N, Özgür C, Hüseyin A, Yolcu Ü, Dogan DO. Comparison of the effects of low-level laser therapy and ozone therapy on bone healing. *Journal of Craniofacial Surgery*, 2015, 26: e396-e400.

169. Wahab PA, Marimuthu M, Periyasamy SN, Ramaswamy MM, Vohra Y, Prabhu AR. Scalpel Versus Diathermy In Wound Healing Following Mucosal Incisions: A Split Mouth Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2018.
170. Burzlaff J, Bohrer P, Paiva R, Visioli F, Sant'Ana Filho M, Da Silva V, Rados P. Exposure to alcohol or tobacco affects the pattern of maturation in oral mucosal cells: a cytohistological study. *Cytopathology*, 2007, 18: 367-375.
171. Kurihara N. Histo-Pathological Research of Wound Healing by Ozone Ointment Application. *JOURNAL-SHOWA UNIVERSITY DENTAL SOCIETY*, 2006, 26: 338.
172. Patel PV, Gujjari SK. The morphometrical and histopathological changes which were observed after topical ozone therapy on an exophytic fibrous gingival lesion: A case report. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2013, 7: 1239.
173. Broughton 2nd G, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plastic and reconstructive surgery*, 2006, 117: 12S-34S.
174. HAeKKINEN L, UITTO VJ, Larjava H. Cell biology of gingival wound healing. *Periodontology 2000*, 2000, 24: 127-152.
175. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiological reviews*, 2003, 83: 835-870.
176. Rossmann JA, Rees TD. A comparative evaluation of hemostatic agents in the management of soft tissue graft donor site bleeding. *Journal of periodontology*, 1999, 70: 1369-1375.
177. Del Pizzo M, Modica F, Bethaz N, Priotto P, Romagnoli R. The connective tissue graft: a comparative clinical evaluation of wound healing at the palatal donor site. *Journal of clinical periodontology*, 2002, 29: 848-854.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı soyadı: Abdulhakim GÜNAY Doğum Tarihi: 01.01.1987 Doğum Yeri: ADANA Medeni Hali: Evli Uyruğu: T.C. Adres: Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, 25240, Erzurum Tel: 05536037013/ 0442 2133563
Eğitim
Lise: Adem Tolunay Anadolu Lisesi, Antalya (2001-2005) Lisans: Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Isparta (2008-2013) Uzmanlık: Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Erzurum (2015-2018)
Yabancı Dil Bilgisi
İngilizce (Orta seviye) 2014 Sonbahar Tıp Dil Sınavı 95 2013 İlkbahar YDS 50
İlgi alanları ve Hobiler
Bisiklete binmek, Müzik dinlemek, seyahat etmek



EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ETİK KURULU

Sayı : 36

12 / 05 / 2016

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

22.04.2016 tarih ve 198 sayılı yazınız ekinde gönderilen Doç. Dr. Alpaslan DİLSİZ'in danışmanlığında Arş. Gör. Dt. Abdulhakim GÜNAY'ın yürüteceği "**Ozon Tedavisinin Gingivektomi Sonrası Yara İyileşmesi Üzerine Histopatolojik Etkinliğin Değerlendirilmesi**" konulu uzmanlık tezi çalışması ile ilgili etik kurul başvurusu kurumumuz tarafından incelenmiş olup, konu ile ilgili alınan karar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi arz ve rica ederim.

Prof. Dr. Abubekir HARORLI

Etik Kurul Başkanı

Eki: Etik Kurul Kararı

Adres: Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı ERZURUM

Tel : (442) 2360942



T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ETİK KURULU

Oturum Tarihi: 12.05.2016

Oturum Sayısı: 06/2016

KARAR

SORUMLU ARAŞTIRMACI	Doç. Dr. Alpaslan DİLSİZ
Araştırmanın Açık Adı	Ozon Tedavisinin Gingivektomi Sonrası Yara İyileşmesi Üzerine Histopatolojik Etkinliğinin Değerlendirilmesi
Karar No	36.
Alınan Karar	Doç. Dr. Alpaslan DİLSİZ'in danışmanlığında Arş. Gör. Dt. Abdulhakim GÜNAY'ın yürüteceği " Ozon Tedavisinin Gingivektomi Sonrası Yara İyileşmesi Üzerine Histopatolojik Etkinliğinin Değerlendirilmesi " konulu uzmanlık tezi çalışmasının, Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan 19 Ağustos 2011 tarih ve 28030 sayılı "Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik" hükümlerine bağlı kalınarak yapılmak şartıyla kabul edilmesinde bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi.

Prof. Dr. İbrahim HARORLI

Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. Nuran YANIKOĞLU

Prof. Dr. Yusuf Ziya BAYINDIR

Prof. Dr. Kezban Meltem ÇOLAK TOPÇU
KATILMADI

Yrd. Doç. Dr. Ali KIKI

EK-3. PERİODONTAL MUAYENE FORMU

Grup:..... Grup No:

Tarih:/..../201...

Katılımcı Adı-Soyadı:.....

Doğum Tarihi:.....

Cinsiyet:

Meslek:

Tel No:.....

Adres:.....

PLAK İNDEKSİ (Silness& Loe)

GİNGİVEKTOMİ														
BPT														
B														
	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
B														
BPT														
GİNGİVEKTOMİ														

GİNGİVAL İNDEKS (Loe&Silness)

GİNGİVEKTOMİ														
BPT														
B														
	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
B														
BPT														
GİNGİVEKTOMİ														

SONDALAMADA CEP DERİNLİĞİ

GİNGİVEKTOMİ														
BPT														
B														
	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
B														
BPT														
GİNGİVEKTOMİ														

SONDALAMADA KANAMA(Ainamo&Bay)

GİNGİVEKTOMİ														
BPT														
B														
	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
B														
BPT														
GİNGİVEKTOMİ														

KLİNİK ATAÇMAN SEVİYESİ

GİNGİVEKTOMİ														
BPT														
B														
	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
B														
BPT														
GİNGİVEKTOMİ														

EK-4. HASTA BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU

Kronik enflamatuvar dişeti büyümesi görülen bireylede dişeti büyümelerinin tedavisinde ozonun katkılarını bulmak üzere yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi ‘Ozon tedavisinin gingivektomi sonrası yara iyileşmesi üzerine histopatolojik etkinliğinin değerlendirilmesi’ dir.

Sizin bu çalışmaya katılmanızı öneriyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayanır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni sizde bu hastalığın bulunması ve henüz bir tedavi almamış olmanızdır. Size gerekli tetkikleri ve rutin muayenemiz yaptıktan sonra dişeti epitel örneklerini alacağız ve klasik periodontal tedavi nin ardından gingivektomi işlemi sonrası gaz ozon uygulayacağız.

Bu işlemler sizlere rahatsızlık vermeyip, herhangi bir riski olmadığı gibi en etkili tedavi şeklinin belirlenmesinde bilime katkıda bulunacaksınız.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ödeme yapılmayacaktır.

Bu belge ile araştırmaya kendi rızanız ile katıldığınızı beyan etmektesiniz. Araştırmayı red etme, araştırma başladıktan sonrada devam etmeme haklarına sahiptir. Ancak bu araştırmaya gönüllü olarak katılmayı kabul etmediğinizde veya araştırma dışı bırakıldığınız durumlarda da size uygulanacak tedavi girişimlerinde herhangi bir değişiklik olmayacaktır.

Çalışmamıza toplam 24 kişi katılacaktır.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün;

Adı, soyadı, imzası

Adresi-Tlf no

Velayet veya vesaret altında bulunanlar için veli veya vasinin

Adı, soyadı, imzası ve adresi-Tlf no

Açıklamaları yapan

Araştırmacının adı, soyadı ve imzası

Rıza alma işlemeine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı, soyadı, imzası ve görevi

Tarih/Protokol no