

Farklı İçeriklere Sahip Ağız Gargaralarının Gömülü Üçüncü Molar Cerrahileri Sonrası Gözlenen İnflamatuvar Komplikasyonlar ve Erken Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması: Randomize Klinik Çalışma

Comparison of the Effects of the Mouthwashes with Different Ingredients on Inflammatory Complications and Early Wound Healing After Impacted Third Molar Surgery: Randomized Clinical Trial

^{ib} Mustafa Sami DEMİRSOY^a, ^{ib} Aras ERDİL^{b,c}, ^{ib} Mehmet Kemal TÜMER^d

^aSakarya Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD, Sakarya, TÜRKİYE

^bSivas Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Kliniği, Sivas, TÜRKİYE

^cUşak Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD, Uşak, TÜRKİYE

^dAlaaddin Keykubat Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD, Antalya, TÜRKİYE

ÖZET Amaç: Bu prospektif randomize klinik çalışmanın amacı, gömülü mandibular 3. molar dişlerin cerrahi çekimleri sonrası oluşan ağrı, ödem, trismus miktarları ve operasyon sahası iyileşmesi üzerine farklı içerige sahip gargara kullanımının etkilerini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Yaşları 18 ile 47 arasında değişen, Pederson zorluk indeksine göre orta zorlukta gömülü mandibular 3. molar dişlere sahip, 60 katılımcı çalışmaya dâhil edilmiştir. Katılımcılar randomize halde, her birinde 20 kişinin olduğu 3 gruba ayrılmıştır. Postoperatif olarak 1. gruba benzidamin HCl (%0,15)+klorheksidin glukonat (%0,12), 2. gruba çinko klorit (ZnCl₂) (%0,02)+borik asit (H₃BO₃) (%0,01), 3. gruba propolis (%1)+klorheksidin glukonat (%0,02) içerikli gargaralar reçete edilmiştir. Maksimum ağız açıklığı, ödem, ağrı miktarları ve erken iyileşme indeksi skorları ameliyat öncesi ve sonrası 2 ve 7. günlerde ölçülmüştür. **Bulgular:** Postoperatif 2 ve 7. günde 1, 2 ve 3. grupların ağrı değerleri arasında (p=0,000 ve p=0,022) ve erken iyileşme skorları arasında (p=0,018, p=0,002) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Ayrıca postoperatif 2 ve 7. günde 1, 2 ve 3. grupların ağız açıklığı değerleri açısından, istatistiksel olarak 2. günde anlam bulunurken (p=0,020), 7. günde anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,425). Çalışma gruplarının ödem ölçümleri arasında ise takip sürecinde anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. **Sonuç:** Gömülü mandibular 3. molar cerrahileri sonrası ortaya çıkan inflamatuvar komplikasyonlar ve yara iyileşmesi açısından etkinliği araştırılan farklı içeriklere sahip ağız gargaralarının postoperatif rutin kullanımlarında olumlu etkiler oluşturabilecekleri gözlenmiştir.

ABSTRACT Objective: This prospective, randomized clinical trial aimed to investigate the effects of mouthwashes with different ingredients on pain, edema, trismus, and postoperative mucosal healing following surgical removal of impacted mandibular third molars. **Material and Methods:** Sixty participants, aged between 18-47, with impacted mandibular third molars, which had moderate surgical difficulty according to the Pederson difficulty index, were included. Participants were randomly divided into 3 groups, each containing 20 patients. In the first group Benzidamine HCl (0.15%)+ Chlorhexidine Gluconate (0.12%), in the second group Zinc Chloride (ZnCl₂) (0.02%)+Boric Acid (H₃BO₃) (0.01%), and in the third group Propolis (1%)+Chlorhexidine Gluconate (0.02%) containing mouthwashes were prescribed. Maximum mouth opening, edema, pain measurements, and early healing index scores were examined pre- and postoperatively on the second and seventh days. **Results:** Significant differences were observed between the 1st, 2nd, and 3rd groups' pain (p=0.000 and p=0.022) and early healing index scores (p=0.018, p=0.002) in the postoperative second and seventh days. Also, maximum mouth opening measurements of the 1st, 2nd, and 3rd groups significantly differed on the postoperative second day (p=0.020), but the differences were insignificant on the postoperative seventh day (p=0.425). In edema measurements, no significant difference was observed between the groups, neither on the postoperative second day nor on the seventh day. **Conclusion:** It has been observed that postoperative routine use of mouthwashes with different ingredients, which have been evaluated regarding inflammatory complications and wound healing activities that occur following surgical removal of mandibular third molars, can reveal positive effects.

Anahtar Kelimeler: Dişler, gömülü; yara iyileşmesi; postoperatif komplikasyonlar; propolis; borik asitler

Keywords: Teeth, impacted; wound healing; postoperative complications; propolis; boric acids

Correspondence: Aras ERDİL

Uşak Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD, Uşak, TÜRKİYE/TURKIYE

E-mail: aras.erdil@usak.edu.tr



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences.

Received: 07 Apr 2021 Accepted: 08 Jun 2021 Available online: 15 Jun 2021

2146-8966 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Gömülü 3. molar dişlerin cerrahi çekimleri, ağız, diş ve çene cerrahlarının sıklıkla uyguladığı işlemlerden birisidir.¹ Cerrahi çekimler sonrasında beklenen inflamatuvar semptomlar ise şişlik, ağrı ve ağız açıklığında kısıtlanmadır (trismus). Beklenen inflamatuvar semptomların yaşam kalitesini olabildiğince az etkilemesi için sıklıkla uygulanan yöntemler ise postoperatif dönemde ılık salin gargarası, oral antiinflamatuvar ajanlar, klorheksidin içerikli gargaralar reçete edilmesi ve yarı katı diyetle beslenme gibi yöntemlerdir.² Bu yöntemler arasında, neredeyse rutin olarak başvuru, klorheksidin içerikli gargaraların kullanılması hakkında literatürde mevcut olan bilgilere göre; alveolit oluşumu, postoperatif ağrı ve şişlik üzerine klorheksidin içerikli gargaraların olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir.³ Ancak plasebo uygulamalarla karşılaştırmalar yapılan çalışmalarda ise klorheksidin içerikli gargara veya jel uygulamalarının belirtilen komplikasyonlar açısından anlamlı farklar oluşturmadığı da bildirilmiştir.⁴ Literatürde yer alan bu tartışmalı sonuçlar, klorheksidin etkinliğinin artırılabilmesi için başka ajanlarla birlikte kullanımını gündeme getirmiştir.⁵

Benzidamin, klorheksidin ile kombine hâlde en sık kullanılan ajandır. Benzidamin, lokal anestetik ve analjezik etkileri olan, nonsteroid antiinflamatuvar bir ilaçtır.⁶ Orofarengeal bölgede oluşan inflamasyonun ağrı, irritasyon gibi semptomlarının tedavisinde sıklıkla tercih edilmektedir.⁷

Propolis, yara ve yanıkların tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır.⁸ Topikal ve sistemik formlarda kullanılabilir. Ayrıca propolis antiinflamatuvar etkileri olduğu, erken dönemde anjiyogenez ve kollajen üretimini tetikleyebildiği ve epitelial rejenerasyonu hızlandırabildiği bildirilmiştir.⁹ Bu sayede propolis yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, içeriğinde yüksek konsantrasyonda bulunan fenolik bileşenler sayesinde güçlü antioksidan etkisi olduğu bildirilmektedir.¹⁰

Çinko klorit, özellikle halitosis vakalarında antibakteriyel etkinliği bilinen bir ajandır.¹¹ Bu antibakteriyel etkileri yanında çinkonun yara iyileşmesinde de rol aldığı, majör cerrahiler sonrasında doku ve kandaki çinko düzeylerinde azalma ile

ve kötü yara iyileşmesi durumlarında granülasyon dokularında ve yara kenarlarını oluşturan dokularda %50'ye varan lokal çinko seviyesindeki düşüşle gösterilmiştir.¹² Öte yandan, çinkonun, nitrik oksit oluşumunu baskılaması ve sülfidril gruplarının oksidasyonunu önlemesi nedeni ile antiinflamatuvar etkiler oluşturduğu bildirilmiştir.^{13,14}

Borik asit çeşitli metal ve ametal özellikler gösteren ve doğada boron formunda bulunabilen bir bileşiktir. Biyoaktif bir eser element olan boronun antibakteriyel etkileri olmasının yanı sıra inflamatuvar ve immün yanıtları da düzenlediği gösterilmiştir.¹⁵

Gömülü 3. molar cerrahileri sonrası beklenen inflamatuvar semptomların olabildiğince azaltılması, hastanın postoperatif süreçteki yaşam kalitesi açısından da önem arz etmektedir. Geçirilen operasyonların hastaların yaşam kalitesi üzerine fark edilir etkileri vardır.¹⁶ Hatta yapılan çalışmalarda, hastaların bildirdiği depresyon skorları üzerine de anlamlı etkileri olduğu gösterilmiştir.¹⁷

Bu nedenle mevcut çalışmanın amacı; farklı içeriklere sahip 3 ağız gargarasının (benzidamin hidroklorür-klorheksidin glukonat, çinko klorit-borik asit, propolis-klorheksidin glukonat içerikli gargaralar) gömülü 3. molar cerrahisi geçirmiş hastalarda postoperatif beklenen komplikasyonlar ve yara iyileşmesi skorları açısından etkinliklerinin karşılaştırılmasıdır. Çalışmanın sıfır hipotezi ise kullanılan gargara türleri arasında takip edilen klinik değişkenler açısından anlamlı fark görülmeceği yönündedir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

ÇALIŞMA DİZAYNI

Mevcut çalışma, randomize kontrollü bir prospektif deney olarak tasarlanmıştır. Yaşları 18 ile 47 (ortalama yaş 25,15±6,16 yıl) arasında değişen, gömülü mandibular 3. molar dişleri cerrahi olarak çekilmesi gereken 36 kadın, 24 erkek katılımcıdan oluşan, toplam 60 sağlıklı yetişkin hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Gömülü mandibular 3. molar cerrahilerinin tümü Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD kliniğinde, aynı araştırmacı tarafından gerçekleştirilmiştir. Katılımcılara ait demografik değişkenler Tablo 1'de özetlenmiştir.

TABLO 1: Katılımcılara ait demografik değişkenler.

Çalışma grupları	Sayı	Operasyon süresi	Standart sapma
		ortalama (dk)	(dk)
1. Grup (CHX+BZ)	20 (10 E/10 K)	15,05	2,46
2. Grup (ZN+BA)	20 (12 E/8 K)	14,5	2,14
3. Grup (CHX+P)	20 (14 E/6 K)	15,8	2,17
Cinsiyet	Sayı	Ortalama yaş	Standart sapma
		(Yıl)	(Yıl)
Kadın	36	24,89	5,51
Erkek	24	25,54	7,14

Hastalara ait mandibular 3. molar dişlerin cerrahi çekim zorluk derecesinin tespitinde; dişin anatomik pozisyonuna göre Pederson zorluk indeksine ait sınıflama kullanılmıştır.¹⁸ Cerrahi çekim zorluk derecesinde; 5, 6 ve 7 puan alan hastalar orta zorlukta kabul edilmiş ve çalışma bu skora sahip hastalar arasında yapılmıştır.

Dâhil edilme kriterleri:

- 18-65 yaş aralığında olmak,
- Alt 3. molar diş çekimine engel bir durumu bulunmayan hastalar,
- Klinik ve radyolojik verileri uyumlu olmak,
- ASA-I olmak.

Hariç tutulma kriterleri;

On sekiz yaşından küçük, 65 yaşından büyük olmak, ilgili gömülü dişlere son 30 gün içinde antibiyotik veya analjezik tedavi almış olmak, kronik hastalığı olmak (diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek ve karaciğer yetersizliği, kronik kardiyovasküler hastalık vb.), otoimmün hastalık, immünesuprese ve malignite tanısı almış hastalar, alt 3. molar diş çekimi kontrendike, klinik ve radyografik verileri uyumsuz olan, ameliyat günü aktif şikâyetleri ile başvurmuş, toplam ameliyat süresi 30 dk'yı geçen ve çalışma protokolünde kullanılan ajanlara karşı alerji öyküsü bulunan hastalar çalışma harici tutulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen hastalar, randomize halde her bir grupta 20 katılımcı içerecek

şekilde 3 gruba ayrılmıştır. Randomizasyon işlemi, hasta takibine aktif katılmayan başka bir araştırmacı tarafından örneklem büyüklüğüne ulaşılmamasından sonra çevrim içi randomizasyon yazılımı (<https://www.graphpad.com/quickcalcs/randomize1.cfm>) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Kontrol grubu olarak değerlendirilen 1. gruptaki (CHX+BZ) hastalara Benzidamin Hcl (%0,15)+Klorheksidin Glukonat (%0,12), (Kloroben-DROGSAN İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş, Ankara, Türkiye), 2. gruptaki (ZN+BA) hastalara Çinko Klorit (ZnCl₂) (%0,02)+Borik Asit (H₃BO₃) (%0,01) (Halitosil Zn-İMK-Farma A.Ş, İstanbul, Türkiye) ve 3. gruptaki hastalara (CHX+P) Propolis (%1)+Klorheksidin Glukonat (%0,02) (Halitosil CHX-İMK-Farma A.Ş, İstanbul, Türkiye), içerikli ağız gargaraları reçete edilmiştir.

Her katılımcıya olası enfektif komplikasyonları engellemek için oral antibiyotik ve nonsteroid antiinflamatuvar ağrı kesici reçete edildi. Her katılımcının preoperatif olarak maksimum ağız açıklığı miktarları, antropolojik noktalara göre yüz boyutlarının ölçümleri ve ağrı skorları kaydedilip aynı değişkenler postoperatif süreçte 2 ve 7. günlerde tekrar ölçülerek kaydedilmiştir. Postoperatif dönemde, operasyon bölgesinin iyileşmesi ise Landry ve ark. erken iyileşme indeksi skorları kullanılarak, postoperatif 2 ve 7. günlerde takip edilmiştir.¹⁹ Postoperatif inflamatuvar semptomların başlangıç verileri ile karşılaştırılmasından elde edilen veriler birincil sonuçlar, operasyon saharlarının iyileşme skorlarından elde edilen skorlar ise ikincil sonuçlar olarak değerlendirilmiştir.

CERRAHİ PROSEDÜR

Tüm hastalara 40 mg/mL artikain ve 0,005 mg/mL etken madde içeren 2 mL lokal anestezi solüsyon (Maxicaine DS, VEM İlaç San. ve Tic. A.Ş, Ankara, Türkiye) kullanılarak inferioralveolar, lingual ve bukkal sinirlerin anestezisi sağlanmıştır. Her bir hastadan tek taraflı (sağ veya sol) mandibular 3. molar diş cerrahi olarak aynı teknik ile aynı cerrah tarafından çekilmiştir. Cerrahi teknik olarak ilgili taraftaki 2. molar dişin mezial yarısından başlayıp, 3. molar dişin distaline kadar uzanan sulkuler insizyonla tam kalınlık flep kaldırılmış ve serum fizyolojik irrigasyonu altında döner aletler ile 3. molar diş çevresindeki al-

veolar kemik kaldırılıp, gerektiği durumlarda 3. molar diş bölünerek çekim tamamlanmıştır. Çekim soketleri kürete edilerek, ortalama 30-40 mL serum fizyolojik ile irrigé edilmiştir. Operasyon bitiminde, flep primer olarak 4/0 ipek sütür ile kapatılmıştır. Bütün hastalara standart postoperatif önlemler tavsiye edilmiştir.

Postoperatif süreçte oral ağrı kesici [25 mg deksketoprofen trometamol (Arvels-UFSA İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye) -12 saatte bir] ve oral antibiyotik (Amoksisilin+Klavulanik asit 500 mg/125 mg [Augmentin-GlaxoSmithKline İlaçları Sanayi ve Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye)-12 saatte bir] ve her bir çalışma grubuna farklı ağız gargaraları 8 saatte bir olacak şekilde kullanıldı.

İNFLAMATUAR SEMPTOMLARIN TAKİBİ VE İYİLEŞME SKORLARININ BELİRLENMESİ

Hastaların ağrı değerlendirmesi, preoperatif, postoperatif 2 ve 7. günlerde vizüel analog skala (VAS) ile yapılmıştır (0-10 arası). Katılımcılardan deneyimledikleri ağrı şiddetini eşit aralıklarla bölünmüş 10 cm boyunda bir çizgi üzerinde işaretlemeleri istenmiştir. Çizginin başlangıç noktasından katılımcının işaretlediği noktaya kadar olan uzunluk miktarı milimetre cinsinden kaydedilmiştir.

Hastaların ödem ölçümleri, preoperatif, postoperatif 2 ve 7. günlerde, opere edilecek bölgenin (yüzün sağ veya sol tarafı) ilgili taraf lateral göz kantusu ile mandibula angulusu arasındaki mesafe ve ilgili taraf ağız komissürü ile tragus arasındaki mesafelerin ortalamaları, bir sütür ipliği ile ölçülerek milimetre cinsinden kaydedilmiştir.

Hastaların maksimum ağız açıklığı, preoperatif, postoperatif 2 ve 7. günlerde, 11 ve 41 no.lu süperior

ve inferior santral dişlerin kesici kenarları arasında kalan mesafe olarak, elektronik kalibrasyonlu bir kumpas ile milimetre cinsinden ölçülmüştür.

Postoperatif süreçte, hastaların yara iyileşme süreci Landry ve ark. tarafından geliştirilen erken iyileşme indeksi ile belirlenmiştir.¹⁹ İndeksin alt başlıklarına göre yapılan klinik değerlendirme sonucunda operasyon sahasına minimum 1 puan (çok kötü iyileşme), maksimum 5 puan (mükemmel iyileşme) verilir (Tablo 2).

ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜNÜN BELİRLENMESİ

Katılımcı sayısının belirlenmesinde, Gkatzonis ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmanın sonuçlarından yararlanılmıştır.²⁰ Hesaplamalarda ki-kare testine özgü, uygunluk iyiliği (goodness-of-fit) testi ve G*Power 3.1 programı kullanılmıştır. Buna göre, 0,49 etki büyüklüğünde 0,05 Tip 1 hata frekansı ve %90 güç için minimum 60 katılımcının çalışmaya dâhil edilmesine karar verilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma verilerinin normallik dağılımı, istatistiksel analize tabi tutulmadan önce Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Varyansların homojen olup olmadığı kontrol edilmiştir. Beklenen inflamatuvar komplikasyonlara (ağrı, ödem, maksimum ağız açıklığı) ait verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında varyans analizi testi (ANOVA) kullanılmış, gruplar arası farkların tespitinde ise “post hoc” analizi (Bonferroni testi) yapılmıştır. Ayrıca nicel olmayan gruplanmış veriler için (yara iyileşmesi skorları) ise ki-kare (χ^2) testi uygulanmıştır. Anlamlılık düzeyi (p değeri) 0,05’ten büyük olduğunda analiz edilen ilişki anlamsız kabul edilmiştir.

TABLO 2: Erken iyileşme indeksi.

İyileşme indeksi	Doku rengi	Palpasyonda kanama	Granülasyon dokusu	İnsizyon kenarları	Süpürasyon
1. Çok kötü	Dokuda kızarıklık \geq %50	Var	Var	Epitelizasyon yok, insizyon kenarları ötesinde epitel kaybı	Var
2. Kötü	Dokuda kızarıklık \geq %50	Var	Var	Epitelizasyon yok, ekspoze bağ dokusu mevcut	Yok
3. İyi	%25<Dokuda kızarıklık<%50	Yok	Yok	Ekspoze bağ dokusu yok	Yok
4. Çok iyi	Dokuda kızarıklık<%25	Yok	Yok	Ekspoze bağ dokusu yok	Yok
5. Mükemmel	Kızarıklık yok. Pembe renkli dokular	Yok	Yok	Ekspoze bağ dokusu yok	Yok

ARAŞTIRMA ETİĞİ STANDARTLARINA UYGUNLUK
Çalışma protokolü Helsinki Deklarasyonu Prensipleri kılavuzuna uygun gerçekleştirilmiştir. Çalışma, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylamıştır (18-KAEK-173; 28.08.2018). Tüm hastalar çalışma protokolü hakkında bilgilendirilmiş çalışmaya katılmayı kabul ederek, bilgilendirilmiş onam formunu imzalamıştır.

BULGULAR

AĞRI

Postoperatif 2 gün ve 7. gün ağrı değerleri (VAS) ile postoperatif kullanılan gargara türü arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Tablo 3). Postoperatif 2. günde tespit edilen ortalama ağrı değerleri büyükten küçüğe doğru; 2. grup (4,35±2,54), 1. grup (3,75±2,99) ve 3. grup (1,35±0,99) şeklinde sıralanmıştır. Postoperatif 2. gün ağrı değerleri ve gargara grupları arasında istatistiksel olarak anlam tespit edilmiştir (p=0,000).

Postoperatif 7. gün tespit edilen ortalama ağrı değerleri ise büyükten küçüğe doğru; 1. grup (1,75±2,19), 2. grup (1,15±1,46) ve 3. grup (0,35±0,49) olarak sıralanmıştır. Postoperatif 7. gün ağrı değerleri ve gargara grupları arasında istatistiksel olarak anlam tespit edilmiştir (p=0,022).

Grup verilerinin birbirlerine göre kıyaslanması sonucunda, postoperatif 2. günde anlamlı düzeyde en düşük ağrı bildiren grubun klorheksidin glukonat-

propolis içerikli gargara kullanan grup (3. grup) olduğu (p=0,006), çinko klorit-borik asit içeren gargara kullanan grubun (2. grup) ise en yüksek ağrı değerlerini bildirdiği ve klorheksidin glukonat-benzidamin hidroklorür içeren gargara kullanan grupla (1. grup) arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir (p=1,000).

Postoperatif 7. günde ise anlamlı düzeyde en düşük ağrı bildiren grubun klorheksidin glukonat-propolis içeren gargara kullanılan grup (3. grup) olduğu ve klorheksidin glukonat-benzidamin hidroklorür içeren grup (1. grup) verileri ile arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir (p=0,018).

ÖDEM

Preoperatif dönemde 1, 2 ve 3. grupların tragus-kommissura ve lateral kantus-angulus ölçüm ortalamaları sırası ile 106,7±7,7 mm, 108,33±6,56 mm ve 108,58±3,89 mm olarak ölçülmüştür.

Postoperatif 2 ve 7. gün, ödeme yönelik ölçüm değerleri ile postoperatif kullanılan gargara türü arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 4).

Postoperatif 2. gün 1, 2 ve 3. grupların ölçüm ortalamaları sırası ile 115,43±6,30 mm, 115,58±6,23 mm ve 115,83±3,43 mm olarak ölçülmüştür. Farklı gargara kullanımı ile postoperatif 2. gün ödem miktarı arasında istatistiksel olarak bir anlam tespit edilememiştir (p=0,973).

Postoperatif 7. gün 1, 2 ve 3. grupların ölçüm ortalamaları sırası ile 109,1±6,87 mm, 109,53±6,50 mm

TABLO 3: Gargara gruplarının postoperatif (2 ve 7. günler) ortalama vizüel analog skala ağrı skorları arasındaki ilişki (ortalama±standart sapma).

Değişkenler	Postoperatif ağrı 2. gün ortalama VAS skoru	p değeri (ANOVA)	Postoperatif ağrı 7. gün ortalama VAS skoru	p değeri (ANOVA)
1. Grup (CHX+BZ) (n=20)	3,75±2,99 (1,000)*	0,000	1,75±2,19 (0,677)*	0,022
2. Grup (ZN+BA) (n=20)	4,35±2,54 (0,000)†		1,15±1,46 (0,324)†	
3. Grup (CHX+P) (n=20)	1,35±0,99 (0,006)‡		0,35±0,49 (0,018)‡	
Toplam (n=60)	3,15±2,64		1,08±1,63	

İtalik p değerleri istatistiksel olarak anlamlı sonuçları göstermektedir. *,†,‡ üst indisleri gruplar arası "post hoc" analiz sonuçlarına göre p değerlerini belirtmektedir; *1. grup/2. grup; †2. grup/3. grup; ‡3. grup/1. grup; VAS: Vizüel analog skala.

TABLO 4: Gargara içerikleri ile postoperatif (2 ve 7. günler) ödem arasındaki ilişki (ortalama±standart sapma).

Değişkenler	Postoperatif ödem 2. gün	p değeri (ANOVA)	Postoperatif ödem 7. gün	p değeri (ANOVA)
1. Grup (CHX+BZ) (n=20)	115,43±6,30	0,973	109,1±6,87	0,883
2. Grup (ZN+BA) (n=20)	115,58±6,23		109,53±6,50	
3. Grup (CHX+P) (n=20)	115,83±3,43		110,03±3,70	
Toplam (n=60)	115,61±5,40		109,80±5,60	

ANOVA analizi sonuçlarına göre gruplar arası anlamlı farklar tespit edilmediği için "post hoc" analize başvurulmamıştır.

ve 110,03±3,70 mm olarak ölçülmüştür. Farklı gargara kullanımı ile postoperatif 7. gün ödem miktarı arasında istatistiksel olarak bir anlam tespit edilememiştir (p=0,883).

MAKSİMUM AĞIZ AÇIKLIĞI

Preoperatif dönemde, 1, 2 ve 3. grupların maksimum ağız açıklığı miktarları sırası ile 45,8±3,89 mm, 45,43±4,76 mm ve 45,1±2,95 mm olarak ölçülmüştür.

Postoperatif, 2 ve 7. gün ağız açıklığına yönelik ölçüm değerleri ile postoperatif kullanılan gargara türü arasında 2. günde anlamlı bir ilişki saptanırken, 7. günde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 5).

Postoperatif 2. gün; 1, 2. ve 3. grupların ağız açıklığı miktarı sırası ile 29,35±6,28 mm, 30,25±5,14 mm ve 33,60±2,42 mm olarak ölçülmüştür. Farklı gargara kullanımı ile postoperatif 2. gün ödem miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0,020). Ortalama maksimum ağız açıklığı miktarının en fazla klorheksidin-propolis içerikli

gargara kullanan grupta (3. grup) ölçüldüğü ve 1. grup ile aralarında anlamlı düzeyde fark olduğu tespit edilmiştir (p=0,024).

Postoperatif 7. gün; 1, 2 ve 3. grupların ağız açıklığı miktarı sırası ile 36,05±5,74 mm, 37,05±7,33 mm ve 38,40±3,05 mm olarak ölçülmüş, farklı gargara kullanımı ile postoperatif 7. gün ödem miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir (p=0,425).

İYİLEŞME SKORLARI

Postoperatif 2. gün; 1, 2 ve 3. grupların yara iyileşme skorlarına bakıldığında, 2. gruptaki hastaların yara iyileşme skorlarının diğer gruplara göre anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüştür. Bu durumu sırası ile 3. gruptaki ve 1. gruptaki hastaların ortalama iyileşme skorları izlemiştir. Farklı gargara kullanımlarının postoperatif 2 ve 7. gün yara iyileşme skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir (p=0,018/p=0,002) (Tablo 6).

TABLO 5: Gargara içerikleri ile postoperatif (2 ve 7. günler) maksimum ağız açıklığı ölçümleri arasındaki ilişki (ortalama±standart sapma) (mm).

Değişkenler	Postoperatif 2. gün ağız açıklığı	p değeri (ANOVA)	Postoperatif 7. gün ağız açıklığı	p değeri (ANOVA)
1. Grup (CHX+BZ) (n=20)	29,35±6,28 (1,000)*		36,05±5,74 (1,000)*	
2. Grup (ZN+BA) (n=20)	30,25±5,14 (0,103)†	0,020	37,05±7,33 (1,000)†	0,425
3. Grup (CHX+P) (n=20)	33,60±2,42 (0,024)‡		38,40±3,05 (0,583)‡	
Toplam (n=60)	31,07±5,14		37,17±5,65	

İtalik p değerleri istatistiksel olarak anlamlı sonuçları göstermektedir. *,†,‡ üst indisleri gruplar arası "post hoc" analiz sonuçlarını belirtmektedir.

*1. grup/2. grup; †2. grup/3. grup; ‡3. grup/1. grup.

TABLO 6: Gargara içerikleri ile postoperatif (2 ve 7. günler) yara iyileşmesi arasındaki ilişki.

Değişkenler	Yetersiz iyileşme	Kötü iyileşme	İyi iyileşme	Çok iyi iyileşme	Mükemmel iyileşme (%n)	Total	p değeri
	(%n)	(%n)	(%n)	(%n)			
Postoperatif 2. gün	1. Grup (CHX+BZ) (n=20)	9	5 (%45)	4 (%20)	2 (%25)	0 (%10)	20
	2. Grup (ZN+BA) (n=20)	1 (%5)	3 (%15)	4 (%20)	12 (%60)	0	20
	3. Grup (CHX+P) (n=20)	4 (%20)	5 (%25)	5 (%25)	6 (%30)	0	20
	Toplam (n=60)	14 (%23,33)	13 (%21,67)	13 (%21,67)	20 (%33,33)	0	60
Postoperatif 7. gün	1. Grup (CHX+BZ) (n=20)	0	0	10 (%50)	5 (%25)	5 (%25)	20
	2. Grup (ZN+BA) (n=20)	0	0	0 (%0)	7 (%35)	13 (%65)	20
	3. Grup (CHX+P) (n=20)	0	0	3 (%15)	9 (%45)	8 (%40)	20
	Toplam (n=60)	0	0	13 (%21,70)	21 (%35)	26 (%43)	60

İtalik p değerleri istatistiksel olarak anlamlı sonuçları göstermektedir. Sonuçlar ki-kare testi ile elde edilmiştir.

TARTIŞMA

Randomize kontrollü bir klinik deney olarak tasarlanan mevcut çalışmada, klinik etkileri öngörülebilir ve yaygın olarak kullanılan klorheksidin glukonat-benzidamin hidroklorür içerikli bir ağız gargarası ile çinko klorit-borik asit, propolis-klorheksidin glukonat içerikli gargaraların gömülü mandibular 3. molar dişlerin cerrahi çekimleri sonrası beklenen inflamatuvar komplikasyonlar ve operasyon sahasının iyileşmesi üzerine etkileri karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre; propolis-klorheksidin glukonat içerikli gargara kullanılan grupta ağrı skorları postoperatif 2 ve 7. günlerde diğer gargaralara kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yine aynı grupta postoperatif 2. günde ölçülen maksimum ağız açıklığı değişkeni diğer gruplara göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Yara iyileşme skorlarına göre ise postoperatif 2 ve 7. günlerde çinko klorit-borik asit kombinasyonu kullanan grup skorları diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar neticesinde çalışmanın sıfır hipotezi reddedilmiştir.

Propolisin, postoperatif ağrı ve maksimum ağız açıklığı semptomları üzerinde oluşturduğu anlamlı et-

kilerin literatürde daha önce belirtilmiş olan antiinflamatuvar ve analjezik özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmüştür.²¹ Neiva ve ark., propolisin pulpa hücrelerinde ve osteoklastlarda lipopolisakkarid aracılı inflamatuvar medyatörlerin ekspresyonunu azalttığını göstermiştir.²² İnterlökin 1-alfa (IL 1- α), IL-6, IL12, IL-15, granülosit koloni stimüle edici faktör, makrofaj inflamatuvar protein 1 alfa, monosit kemotraktan protein-1 ve interferon ile indüklenen protein 10 gibi inflamatuvar medyatörlerin baskılandığı gösterilmiştir. Literatürde, gömülü yirmi dişlerinin cerrahi çekimleri sonrası propolisin lokal veya sistemik kullanımının etkilerini konu alan çalışma bulunmamaktadır. Ancak bu cerrahiler sonrasında, görülen alveolar osteitis komplikasyonu üzerine propolis, nanovitamin C ve E içeren jel uygulamasının postoperatif 7. gün ağrı skorlarını düşürdüğü ve alveolar osteitisi plasebo uygulamaya göre daha fazla engellediği gösterilmiştir.²³ Antiinflamatuvar etkilerinin yanında, yara iyileşmesi üzerine de olumlu etkileri olduğu iddia edilen propolisin, mukozal ve dermal yaraların iyileşmesi üzerine etkileri tartışmalıdır. Anastomoz tekniklerinin uygulandığı cerrahi girişimler sonrası, sistemik propolis uygulamalarının epitelizasyonu hızlandırdığını ve yara iyileşmesini

artırdığını bildiren çalışmalar olsa da anlamlı farklılıklar oluşmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.^{9,24-26} Mevcut çalışmada da benzer şekilde çinko oksit ve borik asit içerikli gargara kullanılan grup lehine postoperatif 2 ve 7. günlerde yara iyileşmelerinde anlamlı farklar tespit edilmiştir.

Borik asidin insanlarda immün sistem, tiroid hormonları, insülin ve kemik metabolizmaları üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.²⁷ Diğer çalışmalarda ise oksidatif stres ve DNA hasarına karşı koruyucu etkilerinin yanında yara iyileşmesine olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir.²⁸ Borik asidin oksidatif stres üzerine olumlu etkilerinin düşük dozlarda uygulandığında, süperoksid dismutaz ve katalaz enzimlerinin hidrojen peroksit ve serbest oksijeni suya dönüştürme aktivitelerini artırması ile ortaya çıkardığı gösterilmiştir.^{29,30} Ayrıca yapılan hücre kültürü çalışmalarında, Nzietchueng ve ark. akciğer fibroblast hücrelerinde 25 mM dozunda borik asidin yara iyileşmesinde etkili olduğunu bildirmiştir.³¹ Yine Tepedelen ve ark.'nın gerçekleştirdiği insan primer epitel hücreleri üzerinde yapılan çalışmada, 25 mM dozunda borik asidin bu epitel hücrelerinin migrasyon hızını artırarak yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir.³² Son zamanlarda yapılan bir çalışmada da hücre dışı uygulanan ve yara kenarlarından salınan çinko iyonlarının (Zn^{+2}) kendi reseptörleri (GPR39) ve mitojenle etkinleşen protein kinaz (MAP kinaz) yolağı aktivasyonu vasıtasıyla keratinosit migrasyonunu ve epitelyal yara iyileşmesini sağladığı gösterilmiştir.³³ Ancak klinik çalışmalarda, çinko içeren ajanların yara iyileşmesi üzerine etkileri tartışmalıdır. Literatürde az sayıda bu konuyu ele alan çalışma olmasına rağmen 6 çalışmanın sonuçlarını derleyen bir Cochrane bildirisinde arteriyel ve venöz ülserlerde oral çinko desteğinin yara iyileşmesini artırmadığı gösterilmiştir.³⁴ Bununla birlikte, kronik venöz bacak ülserleri olan hastalarda %6-15 çinko konsantrasyonu ile yapılan topikal çinko oksit uygulamaları sonucunda iyileşmenin arttığını gösteren bir metaanaliz de mevcuttur.³⁵

Mevcut çalışmanın başta gelen kısıtlamalarından biri literatürde, çalışmada kullanılan farklı içeriklere sahip ağız gargalarının postoperatif inflamatuvar komplikasyonlar üzerine etkinliklerini

karşılaştıran başka çalışmaların olmamasıdır. Diğer bir kısıtlama ise katılımcılara reçete edilen gargalara karşı körleştirme yapılamamasıdır. Gelecek çalışmalarda daha fazla katılımcı sayısı ile ve plasebo uygulamalara kıyasla benzer içeriklere sahip ağız gargalarının postoperatif inflamatuvar komplikasyonlar üzerine etkileri incelenmelidir. Mevcut çalışmada, katılımcıların hiç birinde postoperatif enfektif komplikasyonlar yaşanmadığı için değerlendirilen ajanların antibakteriyel etkileri karşılaştırılmamıştır. Kullanılan ağız gargalarının, gömülü mandibular 3. molar cerrahileri sonrası enfeksiyon, alveolar osteitis, sinir yaralanmaları gibi beklenmeyen komplikasyonlar üzerine etkilerinin araştırılmasına ihtiyaç vardır. Çalışma dizaynında kullanılan ağız gargalarına karşı hiçbir katılımcı yan etki bildirmemiştir. Bu nedenle, ağız gargarası formunda propolis, borik asit ve çinko klorit gibi ajanların lokal veya sistemik toksisite açısından güvenilir sınırları aştığı düşünülmüştür.

SONUÇ

Gömülü mandibular 3. molar dişlerin, cerrahi çekimleri sonrası hastanın postoperatif konforunun normale dönme süreci birçok faktöre bağlıdır. Bunların başında ödem, ağrı, ağız açıklığı ve yara iyileşmesi yer almaktadır.

Mevcut çalışmanın sınırları dâhilinde, propolis-klorheksidin glukonat ve çinko klorit-borik asit içerikli gargaların ağrı, ağız açıklığı ve yara iyileşmesi faktörleri açısından klorheksidin glukonat-benzidamin hidroklorür kombinasyonundan daha üstün etkileri olduğu görülmüştür.

Tedavi, preoperatif, operatif ve postoperatif süreç bir bütün olup, hastalara en fazla rahatsız eden ve kalıcı izler bırakan dönem postoperatif dönemdir. Bu nedenle, postoperatif dönem konforunun sağlanmasına yönelik çalışmalar çok önemlidir. Bu çalışma sonuçlarına göre farklı etken maddeler içeren gargaların gömülü 3. molar cerrahileri sonrası rutin kullanımda faydalı etkiler gösterme potansiyelleri olduğu görülmüştür.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet,

gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Mustafa Sami Demirsoy; **Tasarım:** Mustafa Sami Demirsoy, Aras Erdil; **Denetleme/Danışmanlık:** Mustafa Sami Demirsoy, Veri Toplama ve/veya İşleme: Mustafa Sami Demirsoy, Aras Erdil; **Analiz ve/veya Yorum:** Mustafa Sami Demirsoy, Aras Erdil, Mehmet Kemal Tümer; **Kaynak Taraması:** Mustafa Sami Demirsoy, Aras Erdil; **Makalenin Yazımı:** Mustafa Sami Demirsoy, Aras Erdil; **Eleştirel İnceleme:** Mustafa Sami Demirsoy, Aras Erdil, Mehmet Kemal Tümer; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Mustafa Sami Demirsoy, Aras Erdil, Mehmet Kemal Tümer; **Malzemeler:** Mustafa Sami Demirsoy, Aras Erdil.

KAYNAKLAR

- Deo SP. Single-dose of submucosal injection of dexamethasone affects the post operative quality of life after third molar surgery. J Maxillofac Oral Surg. 2016;15(3):367-75. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ness MG. Impacted teeth. In: Miloro M, Ghali GE, Larsen PE, Waite PD, eds. Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. 3rd ed. Shelton, Connecticut: People's Medical Publishing House-USA; 2011. p.97-103. [Link]
- Bouloux GF, Steed MB, Perciaccante VJ. Complications of third molar surgery. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2007;19(1): 117-28, vii. [Crossref] [PubMed]
- Rubio-Palau J, Garcia-Linares J, Hueto-Madrid JA, González-Lagunas J, Raspall-Martin G, Mareque-Bueno J. Effect of intra-alveolar placement of 0.2% chlorhexidine bioadhesive gel on the incidence of alveolar osteitis following the extraction of mandibular third molars. A double-blind randomized clinical trial. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2015;20(1):e117-22. [PubMed] [PMC]
- Eshghpour M, Danaeifar N, Kermani H, Nejat AH. Does intra-alveolar application of chlorhexidine gel in combination with platelet-rich fibrin have an advantage over application of platelet-rich fibrin in decreasing alveolar osteitis after mandibular third molar surgery? A double-blinded randomized clinical trial. J Oral Maxillofac Surg. 2018;76(5):939.e1-939.e7. [Crossref] [PubMed]
- Golac-Guzina N, Novaković Z, Sarajlić Z, Šukalo A, Džananović J, Glamočlija U, et al. Comparative study of the efficacy of the lysozyme, benzydamine and chlorhexidine oral spray in the treatment of acute tonsillopharyngitis - results of a pilot study. Acta Med Acad. 2019;48(2):140-6. [Crossref] [PubMed]
- Cioli V, Corradino C, Scorza Barcellona P. Review of pharmacological data on benzydamine. Int J Tissue React. 1985;7(3):205-13. [PubMed]
- Kumazawa S, Hamasaka T, Nakayama T. Antioxidant activity of propolis of various geographic origins. Food Chem. 2004;84(3): 329-39. [Crossref]
- Kilicoglu SS, Kilicoglu B, Erdemli E. Ultrastructural view of colon anastomosis under propolis effect by transmission electron microscopy. World J Gastroenterol WJG. 2008; 14(30):4763. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. Int J Biomed Sci. 2008;4(2):89-96. [PubMed] [PMC]
- Roldán S, Winkel EG, Herrera D, Sanz M, Van Winkelhoff AJ. The effects of a new mouthrinse containing chlorhexidine, cetylpyridinium chloride and zinc lactate on the microflora of oral halitosis patients: a dual-centre, double-blind placebo-controlled study. J Clin Periodontol. 2003;30(5):427-34. [Crossref] [PubMed]
- Henzel JH, DeWeese MS, Lichti EL. Zinc concentrations within healing wounds. Significance of postoperative zincuria on availability and requirements during tissue repair. Arch Surg. 1970;100(4):349-57. [Crossref] [PubMed]
- Abou-Mohamed G, Papapetropoulos A, Catravas JD, Caldwell RW. Zn²⁺ inhibits nitric oxide formation in response to lipopolysaccharides: implication in its anti-inflammatory activity. Eur J Pharmacol. 1998;341(2-3):265-72. [Crossref] [PubMed]
- Lim Y, Levy M, Bray TM. Dietary zinc alters early inflammatory responses during cutaneous wound healing in weanling CD-1 mice. J Nutr. 2004;134(4):811-6. [Crossref] [PubMed]
- Singhal S, Pradeep AR, Kanoriya D, Garg S, Garg V. Boric acid gel as local drug delivery in the treatment of class II furcation defects in chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial. J Investig Clin Dent. 2018;9(1). [Crossref] [PubMed]
- Erdil A, Akbulut N, Altan A, Demirsoy MS. Comparison of the effect of therapeuticelastice bandage, submucosal dexamethasone, or dex ketoprofen trometamol on inflammatory symptoms and quality of life following third molar surgery: a randomized clinical trial. Clin Oral Investig. 2021;25(4):1849-57. [Crossref] [PubMed]
- Demirsoy MS, Tumer MK, Erdil A, Ozkan Y. Evaluation of the effects of the surgical removal of impacted third molars on the emotional state of individuals with Beck depression inventory. Niger J Clin Pract. 2020;23(10):1407-13. [Crossref] [PubMed]
- Pederson GW. Surgical removal of tooth. Oral surgery. Philadelphia: WB Saunders; 1988:47-81. [Link]
- Landry RG, Turnbull RS, Howley T. Effectiveness of benzydamine HCl in the treatment of periodontal post-surgical patients. Res Clin Forums. 1988;10:105-18. [Link]
- Gkatzonis AM, Vassilopoulos SI, Karoussis IK, Kaminari A, Madianos PN, Vrotsos IA. A randomized controlled clinical trial on the effectiveness of three different mouthrinses (chlorhexidine with or without alcohol and C31G), adjunct to periodontal surgery, in early wound healing. Clin Oral Investig. 2018;22(7): 2581-91. [Crossref] [PubMed]
- Magro-Filho O, de Carvalho AC. Topical effect of propolis in the repair of sulcoplasties by the modified Kazanjian technique. Cytological and clinical evaluation. J Nihon Univ Sch Dent. 1994;36(2):102-11. [Crossref] [PubMed]
- Neiva KG, Catalfamo DL, Holliday S, Wallet SM, Pileggi R. Propolis decreases lipopolysaccharide-induced inflammatory mediators in pulp cells and osteoclasts. Dent Traumatol. 2014; 30(5):362-7. [Crossref] [PubMed]

23. González-Serrano J, López-Pintor RM, Cecilia-Murga R, Torres J, Hernández G, López-Quiles J. Application of propolis extract, nanovitamin C and nanovitamin E to prevent alveolar osteitis after impacted lower third molar surgery. A randomized, double-blind, split-mouth, pilot study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021;26(2):e118-e125. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Temiz M, Aslan A, Canbolant E, Hakverdi S, Polat G, Uzun S, et al. Effect of propolis on healing in experimental colon anastomosis in rats. *Adv Ther*. 2008;25(2):159-67. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Kavaz E, Kurnaz SÇ, Güvenç D, Yarım M, Aksoy A. Effects of oral propolis on mucosal wound healing after endoscopic nasal surgery in a rabbit model. *Turk Arch Otorhinolaryngol*. 2019;57(2):68-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. Askari M, Saffarpour A, Purhashemi J, Beyki A. Effect of propolis extract in combination with eugenol-free dressing (Coe-PakTM) on pain and wound healing after crown-lengthening: A randomized clinical Trial. *J Dent (Shiraz)*. 2017;18(3):173-180. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
27. Duydu Y, Başaran N, Üstündağ A, Aydın S, Ündeğer Ü, Ataman OY, et al. Reproductive toxicity parameters and biological monitoring in occupationally and environmentally boron-exposed persons in Bandırma, Turkey. *Arch Toxicol*. 2011;85(6):589-600. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Ince S, Kucukkurt I, Cigerci IH, Fatih Fidan A, Eryavuz A. The effects of dietary boric acid and borax supplementation on lipid peroxidation, antioxidant activity, and DNA damage in rats. *J Trace Elem Med Biol*. 2010;24(3):161-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Scorei R, Mitrut P, Petrisor I, Scorei I. A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the effect of calcium fructoborate on systemic inflammation and dyslipidemia markers for middle-aged people with primary osteoarthritis. *Biol Trace Elem Res*. 2011; 144(1-3):253-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
30. Devirian TA, Volpe SL. The physiological effects of dietary boron. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2003;43(2):219-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Nzietchueng RM, Dousset B, Franck P, Benderdour M, Nabet P, Hess K. Mechanisms implicated in the effects of boron on wound healing. *J Trace Elem Med Biol*. 2002;16(4): 239-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Tepedelen BE, Soya E, Korkmaz M. Boric acid reduces the formation of DNA double strand breaks and accelerates wound healing process. *Biol Trace Elem Res*. 2016;174(2): 309-18. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Sharir H, Zinger A, Nevo A, Sekler I, Hershinkel M. Zinc released from injured cells is acting via the Zn²⁺-sensing receptor, ZnR, to trigger signaling leading to epithelial repair. *J Biol Chem*. 2010;285(34):26097-106. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
34. Cereda E, Gini A, Pedrolli C, Vanotti A. Disease-specific, versus standard, nutritional support for the treatment of pressure ulcers in institutionalized older adults: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57(8): 1395-402. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. O'Connor S, Murphy S. Chronic venous leg ulcers: is topical zinc the answer? A review of the literature. *Adv Skin Wound Care*. 2014; 27(1):35-44; quiz 45-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]