



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN SERBEST DİŞETİ
GREFTİ SONRASI PALATİNAL VERİCİ BÖLGE
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Ayça ERSOY KALELİ

**Samsun
Mayıs-2017**



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN SERBEST DİŞETİ
GREFTİ SONRASI PALATİNAL VERİCİ BÖLGE
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Ayça ERSOY KALELİ

Yrd.Doç.Dr. İlker KESKİNER

**Samsun
Mayıs-2017**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ayça ERSOY KALELİ tarafından Yrd.Doç.Dr. İlker KESKİNER danışmanlığında hazırlanan ‘Trombositten Zengin Fibrinin Serbest Dişeti Grefti Sonrası Palatinal Verici Bölge İyileşmesi Üzerine Etkisi’ başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 05/05/2017 tarihinde yapılan sınav ile Periodontoloji Anabilim Dalında UZMANLIK Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof.Dr. Mehmet Cankat KARA, Ordu Üniversitesi

Üye : Doç.Dr. Müge LÜTFİOĞLU, Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye : Yrd.Doç.Dr. İlker KESKİNER, Ondokuz Mayıs Üniversitesi

ONAY:

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

.... / /

Unvanı Adı SOYADI
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda desteğini gördüğüm, bana iyi hekim olma yolunu gösteren ve mesleğimi akılcı şekilde icra etmem için bilgi ve deneyimini paylaşan, üzerimde çok büyük katkıları bulunan, çok sevdiğim abim ve değerli hocam Yrd.Doç.Dr. İlker KESKİNER'e,

Uzmanlık tezime olan katkılarından dolayı Dr. Ahmet AYDOĞDU'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca bütün bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, ilgi ve yardımlarını benden esirgemeyen sayın hocam Prof.Dr. Umur SAKALLIOĞLU'na ve tüm Periodontoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine,

Çalıştığım yıllar içerisinde her zaman yanımda olan, birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım Periodontoloji Anabilim Dalı asistan arkadaşlarıma,

Eğitim hayatım boyunca benim için hiçbir emek ve fedakarlıktan kaçınmayan, bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim canım aileme,

Her zaman olduğu gibi tez çalışmam esnasında da benden sevgi ve desteğini esirgemeyen biricik eşim Dr. Necati KALELİ'ye,

Sonsuz teşekkürler...

Bu çalışma, PYO.DIS.1904.15.013 proje numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN SERBEST DİŞETİ GREFTİ VERİCİ BÖLGE İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışmanın amacı serbest dişeti grefti (SDG) alındıktan sonra, verici bölgeye yerleştirilen trombosit zengin fibrinin (TZF) yeni oluşan doku kalınlığı, epitelizasyon miktarı, ağrı, kanama ve ağrı kesici tablet kullanımı, renk uyumu ve duyu geri kazanımına etkisinin değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metot: Çalışmaya dahil edilen sistemik olarak sağlıklı 36 birey rastgele iki gruba ayrıldı: Grup 1 (Kontrol Grubu): greft alımı sonrası verici bölgesi kan pıhtısı ile iyileşmeye bırakılan, Grup 2 (Test Grubu): greft alımı sonrası verici bölgeye TZF uygulanan. Verici bölgede 3., 7. ve 12. günlerde yara yüzeyi epitelizasyonları değerlendirildi. Alınan greft kalınlığı, operasyon öncesi palatinal mukoza kalınlıkları ve 1., 3., 6., 12. aydaki palatinal mukoza kalınlıkları standart noktalardan ölçüldü. Bir hafta boyunca ağrı, kanama ve kullanılan ağrı kesici tablet miktarı kaydedildi. Başlangıçta ve cerrahi sonrası 3, 7, 12. günlerde ve 1, 3, 6, 12. aylarda verici bölgenin komşu palatinal mukoza ile renk uyumu ve verici bölgede duyu kaybı değerlendirildi. Çalışmada 30 hastanın verileri analiz edildi.

Bulgular: Grup 2’de 12. günde yara yüzeyi epitelizasyonunun Grup 1’e göre daha fazla olduğu görüldü. Palatinal mukoza kalınlığının Grup 2’de 1. ayda Grup 1’e göre daha fazla olduğu gözlemlendi. Yeni oluşan palatinal doku kalınlığının Grup 2’de 1. ve 3. ayda, Grup 1’e göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. Gruplar arasında ağrı, kanama, analjezik kullanımı, renk uyumu ve duyu kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmanın sınırları dahilinde, SDG sonrası palatinal verici bölgeye TZF uygulanması epitelizasyon hızını artırarak yara iyileşmesine olumlu katkı sağlamaktadır. Aynı zamanda TZF erken iyileşme döneminde palatinal mukoza kalınlığında daha hızlı artışa neden olmaktadır. Fakat hasta konforuna yönelik ağrı, kanama ve ağrı kesici tablet kullanımı, cerrahi sonrası oluşan komşu mukoza ile arasındaki renk uyumu ve duyu kaybının geri kazanımına ek bir fayda sağlamamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Serbest dişeti grefti; trombosit zengin fibrin; verici bölge; yara iyileşmesi

Ayça Ersoy Kaleli, Uzmanlık Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi-Samsun, Mayıs-2017

ABSTRACT

EVALUATION OF EFFECT OF PLATELET RICH FIBRIN ON FREE GINGIVAL GRAFT DONOR AREA HEALING

Aim: This study aimed to evaluate the influence of platelet rich fibrin (PRF) applied to donor area on the wound healing, pain and hemorrhage management, color match and sensibility disorder after harvesting of free gingival tissue graft (FGG).

Material and Method: Thirty-six systemically healthy patients were involved, and randomly divided into two groups: Group 1: a sterile sponge gauze was applied to donor area; Group 2: a PRF biomaterial obtained from the blood sample of each patient was applied to donor area. In the palatal donor area of each patient, the epithelialization rate was evaluated at the 3, 7, and 12 days, and the tissue thickness was measured before the operation and at 1, 3, 6, 12 months from the standart points. The postoperative subjective complaints of pain and hemorrhage as well as the use of painkiller were recorded during one week. Color match with the adjacent palatal mucosa and sensory loss in the donor area were evaluated before the operation and at 3, 7, 12 days, and at 1, 3, 6, and 12 months after surgery. Data of 30 patients were analysed in the study.

Results: Group 2 showed higher epithelialization rates than in the Group 1 at 12 days after surgery. The thickness of palatal donor tissue was significantly higher in the Group 2 than in the Group 1 at 1 month after surgery. The thickness of newly formed palatal tissue was significantly higher in the Group 2 than in Group 1 at 1 and 3 months after surgery. Both groups were not statistically different from each other in terms of pain, hemorrhage complaints, use of painkiller, color match and sensibility disorder ($p<0.05$).

Conclusion: Within the limitations of our study, PRF application in palatal donor site after FGG operation had positive effect on wound healing by accelerating the epithelization rate. Besides, PRF, resulted with faster increase in palatal mucosa thickness in the early healing period. However, there is no additional benefit in control of bleeding, pain and use of pain killer for patient comfort. In addition, PRF does not affect the color incompatibility between the donor site and the adjacent palatal mucosa and had no effect on the recovery of sensory loss after surgery.

Keywords: Donor area; Free gingival graft; Platelet-rich fibrin; Wound healing

Ayça Ersoy Kaleli, Master Thesis
Ondokuz Mayıs Üniversitesi-Samsun, May-2017

SİMGELER VE KISALTMALAR

a*	: Kırmızı-yeşil eksen
b*	: Mavi-sarı eksen
BDG	: Bağ Dokusu Grefti
CIE	: Uluslararası Aydınlatma Komisyonu
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
HB-EGF	: Heparine Bağlı Epidermal Büyüme Faktörü
IFN-γ	: İnterferon-gama
IGF	: İnsülin Büyüme Faktörü
IL	: İnterlökin
KAF	: Keratinosit Kaynaklı Otokrin Faktörü
L*	: Parlaklık
L-TZF	: Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin
L-TZP	: Lökosit ve Trombositten Zengin Plazma
MDGF	: Makrofaj Kaynaklı Büyüme Faktörü
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PMNL	: Polimorfonükleer Lökosit
SBDG	: Subepitelyal Bağ Dokusu Grefti
RDK	: Rezidüel Doku Kalınlığı
SDG	: Serbest Dişeti Grefti
SPKM	: Sığır Poröz Kemik Minerali
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
S-TZF	: Saf Trombositten Zengin Fibrin
S-TZP	: Saf Trombositten Zengin Plazma
TGF-α	: Transforme Edici Büyüme Faktörü-alfa
TGF-β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü-beta
TK	: Trombosit Konsantratu
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör-alfa
TSP-1	: Trombospondin-1
T-TZF	: Titanyum ile Hazırlanan Trombositten Zengin Fibrin

TZF : Trombositten Zengin Fibrin
TZP : Trombositten Zengin Plazma
VAS : Görsel Analog Skalası
VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü



İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Serbest Dişeti Grefti	3
2.2. Yara İyileşmesi.....	5
2.2.1. Yara İyileşmesi Türleri	6
2.2.2. Palatinal Verici Bölge Yara İyileşmesi	11
2.3. Trombositten Zengin Fibrin	13
2.3.1. Trombositler	13
2.3.2. Trombositlerden Salınan Büyüme Faktörleri	14
2.3.3. Lökositler.....	16
2.3.4. Sitokinler	17
2.3.5. Fibrin	18
2.3.6. Dolaşımdaki Kök Hücreler.....	19
2.3.7. Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin (L-TZF).....	19
2.3.8. TZF'nin Diş Hekimliğinde Kullanım Alanları.....	22
2.3.9. Titanyum ile Hazırlanan Trombositten Zengin Fibrin (T-TZF).....	25
3. MATERYAL VE METOT	26
3.1. Çalışma Grupları	26
3.2. Hasta Dahil Edilme Kriterleri	26
3.3. Operasyon Öncesi İşlemler	27
3.3.1. Operasyon Öncesi Palatinal Plakların Hazırlanması	27
3.3.2. Verici Bölge Palatinal Mukoza Kalınlığı Ölçümü	28
3.3.3. TZF'nin Hazırlanması	29
3.4. Cerrahi İşlemler	30
3.4.1. Serbest Dişeti Greftinin Alınması	30
3.4.2. Greft Kalınlığı Ölçümü.....	30
3.4.3. TZF'nin Palatinal Verici Bölgeye Uygulanması.....	30

3.5. Operasyon Sonrası İşlemler	31
3.5.1. Hastaların Operasyon Sonrası Bilgilendirilmesi	31
3.5.2. Hastaların Görsel Analog Skalası Hakkında Bilgilendirilmesi	32
3.5.3. Epitelizasyon Alanının Belirlenmesi ve Klinik Fotoğrafların Çekilmesi.....	32
3.5.4. Verici Bölge Palatinal Mukoza Kalınlığı Ölçümü	32
3.5.5. Klinik Fotoğraflar Üzerinde Ölçümlerin Yapılması.....	33
3.5.6. Skar Dokusu ve Renk Uyumu Değerlendirmesi	33
3.5.7. Duyu Kaybı Değerlendirmesi.....	34
3.6. İstatistiksel Analizler	36
4. BULGULAR.....	37
4.1. Epitelizasyon Alanı Ölçümlerinin Analiz Sonuçları.....	38
4.2. Palatinal Mukoza Kalınlık Analiz Sonuçları.....	39
4.3. VAS Değerlerinin Analiz Sonuçları.....	44
4.4. Renk Uyumu Ölçümlerinin Analiz Sonuçları	44
4.5. Duyu Kaybı Ölçümlerinin Analiz Sonuçları.....	45
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	69
KAYNAKLAR	70
ÖZGEÇMİŞ	99

1.GİRİŞ

Serbest dişeti grefti (SDG), yapışık dişeti miktarının arttırılması, kök yüzeyinin kapatılması, yüksek frenulum etkisinin giderilmesi ve hastanın oral hijyenini sağlayabileceği bir doku kontürü oluşturulması amacı ile kullanılan periodontal plastik cerrahi işlemlerinden birisidir (Sullivan ve Atkins, 1968; Camargo ve ark., 2001). SDG tekniği kullanımının avantajları, sonuçlarının yüksek derecede öngörülebilir olması ve tekniğin kolaylığıdır. Dezavantajları ise greftin alındığı palatinal bölge sekonder iyileşmeye bırakıldığından, yara iyileşmesi, ağrı ve kanama ile ilgili komplikasyonların sık görülmesidir (Brasher ve ark., 1975).

Trombositten zengin fibrin (TZF), oral ve maksillofasiyal cerrahide yara iyileşmesini artırmak amacıyla geliştirilen, antikoagülan kullanılmadan hastadan toplanan kanın santrifüj edilmesiyle hazırlanan, fibrin yapıştırıcı veya klasik bir trombosit jel olmayan ikinci jenerasyon trombosit konsantratıdır (Choukroun ve ark., 2006a; Choukroun ve ark., 2006b).

TZF; lökosit, sitokin, yapısal glikoproteinler ve transforme edici büyüme faktörü- β 1 (TGF- β 1), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi büyüme faktörleri ve trombospodin-1 (TSP-1) gibi glikoproteinler ile birlikte yoğun fibrin ağı içerir (Dohan Ehrenfest ve ark., 2009a; Dohan Ehrenfest ve ark., 2009b). TZF, yara iyileşmesini hızlandıran bir biyomateryal olarak değerlendirilebilir (Choukroun ve ark., 2006a). TZF'nin içeriğinde bulunan lökositler ise büyüme faktörü salınımı, immün regülasyon ve antienfeksiyöz aktivitede önemli rol oynamaktadır (Dohan Ehrenfest ve ark., 2006c; Moojen ve ark., 2008; Dohan Ehrenfest ve ark., 2009a).

Araştırmalarda TZF'nin ağrı üzerinde analjezik etkileri değerlendirilmiş ve olumlu etkileri rapor edilmiştir (Femminella ve ark., 2016; Kumar ve ark., 2016; Temmerman ve ark., 2016).

Koagülasyonda anahtar role sahip olan TSP-1 molekülü, TZF içeriğinden yoğun miktarda serbestlenir. Dohan Ehrenfest ve ark. (2009a), çalışmalarında TZF'nin bu özelliği sayesinde iyileşmeyi artıran potansiyel bir materyal olmakla birlikte cerrahi bölgelerde doğal kanama durdurucu ajan olarak kullanılabileceğini de bildirmişlerdir.

Tunalı ve ark. (2014), titanyumun trombositleri aktive etmede silika aktivatörlerinden daha etkili olacağı hipotezine dayanarak, Choukroun'un L-TZF

metodundaki cam tüp yerine titanyum t p kullanmış ve yaptıkları çalışma sonucunda fibrin yapısından dolayı T-TZF'nin dokuda daha fazla kaldığını ve rezorpsiyon süresinin uzadığını bildirmişlerdir.

TZF'nin tüm bu özellikleri değerlendirildiğinde SDG operasyonunda palatinal verici bölgedeki operasyon sonrası dönemde oluşan çeşitli komplikasyonların engellenmesinde ve yara iyileşmesini hızlandırmada  mit verici bir materyal olarak dikkat çekmektedir.

Çalışmamızda temel olarak 5 hipotez kurulmuştur:

H1: TZF SDG operasyonu sonrası palatinal verici bölge epitelizasyonunu hızlandırır.

H2: TZF SDG operasyonu sonrası palatinal verici bölgedeki palatinal mukoza kalınlığında daha hızlı artışa neden olur.

H3: TZF SDG operasyonu sonrası oluşan ağrı, kanama gibi komplikasyonları ve kullanılan ağrı kesici tablet sayısını azaltır.

H4: TZF SDG operasyonu sonrası verici bölgenin komşu palatinal mukoza ile renk uyumunu artırır ve skar oluşumunu engeller.

H5: TZF SDG operasyonu sonrası verici bölgede oluşan duyu kaybını azaltır.

Bu çalışmanın amacı SDG alındıktan sonra, verici bölgeye yerleştirilen TZF'nin epitelizasyon miktarına, yeni oluşan palatinal doku kalınlığına, ağrı, kanama ve ağrı kesici tableti kullanımına, renk uyumuna ve duyu geri kazanımına etkisinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serbest Dişeti Grefti

Mukogingival tedavi, diş veya implantları saran yumuşak dokunun ve alttaki kemik desteğinin morfolojisi, pozisyonu ve/veya miktarı ile ilgili defektleri düzeltmek için kullanılan periodontal tedavi işlemlerini tanımlayan genel bir terimdir (Amerikan Academy of Periodontology, 2001).

Dişeti dokusunu muhafaza etmek, anormal frenulum veya kas ataşmanlarını kaldırmak ve vestibül derinliğini artırmak için uygulanan cerrahi işlemleri içeren ‘mukogingival cerrahi’, 1957’de Friedman tarafından tanımlanmıştır (Friedman, 1957). 1993’te Miller (Miller, 1993), ‘periodontal plastik cerrahi’ tanımını getirmiş, 1996’da uluslararası bilimsel komite tarafından kabul edilmiş ve anatomik, gelişimsel, travmatik veya hastalık kaynaklı dişeti, alveolar mukoza veya kemik defektlerinin düzeltilmesi veya önlenmesi için uygulanan cerrahi işlemler olarak açıklanmıştır (Wennstrom, 1996).

Yetersiz yapışık dişeti miktarı ve yetersiz vestibül derinliği, en yaygın görülen mukogingival problemlerdir. Yetersiz yapışık dişeti ve vestibül derinliği plak kontrolünün uygulanmasını zorlaştırır ve bu alanlardaki dişetinde enflamasyon oluşma riskini artırır. Bunun yanında, anormal frenulum ve kas ataşmanı da plak kontrolünü zorlaştırır ve dişeti çekilmelerine neden olur (Pini Prato, 1999; Camargo ve ark., 2001).

SDG, yapışık dişeti miktarını artırmak için en yaygın kullanılan cerrahi tekniktir. 1963’te Bjorn tarafından mukogingival problemleri düzeltmek için klinik uygulamaları tanımlanmıştır (Bjorn, 1963). SDG, ilk önce yapışık dişeti miktarını ve vestibül derinliğini artırmak için kullanılmıştır. Daha sonra açık kök yüzeyinin kapatılması amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca çekim soketi veya kemik greftinin üzerini kapatmak amacıyla da kullanılabilir (Dibart ve Karima, 2006; Agudio ve ark., 2008).

Bu teknikte dişsiz bölge, tüber bölgeleri, yapışık dişeti verici bölge olarak kabul edilmesine rağmen, verici dokunun kolay temin edilmesi ve miktarından dolayı greft sıklıkla palatinal bölgeden alınır (Goldman ve Cohen, 1973; Goldman ve ark., 1976). Palatinal bölgede greft almak için 2. premolar/1. molar bölge idealdir. Rugaların estetik problemlere sebep olabilmesi ve uzun süre greft üzerinde kalabilmesi nedeni ile verici bölgenin rugalardan uzak konumlanması tavsiye edilmiştir (Breult ve ark., 1999). Olası

kanama ve paresteziyi önlemek için greater palatal foramen bölgesinden uzak durulması gerektiği bildirilmektedir. Foramina bölgesinin yeri değişmekle beraber genel olarak palatal kemiğin vertikal ve horizontal bölgelerinin birleşiminde 3. molar dişin apikalinde konumlanır. Greater ve lesser palatal sinirler ve kan damarları bir kemik oluşunun içinde seyrederek. Bu nörovasküler demet, maksiller premolar ve molar dişlerin mine sement birleşiminden 7-17 mm uzaklıkta bulunmaktadır (Reiser ve ark., 1996). Damak kubbesi sık olduğunda, nörovasküler yapılar mine sement birleşimine daha yakın olurken, damak kubbesi derin (U-şeklinde) olduğunda ise nörovasküler yapılar mine sement birleşimine en uzak mesafede bulunurlar (Redmon ve ark., 1965).

Greftin kalınlığı palatinal epitel, bağ dokusu (lamina propria) ve ince bir tabaka submukozayı içermelidir. Palatinal doku kalınlığı kişiden kişiye değişir ve ideal greft kalınlığı 1-1,5 mm olmalıdır (Pennel ve ark., 1969; Mormann ve ark., 1981). Çok ince greft, aşırı büzülür ve yırtık ve perforasyon riski bulunur. Kalın greftler ise revaskülarizasyonu yavaşlatır ve engeller (Goldman ve ark., 1976).

SDG'nin alınması, ikinci bir cerrahi işlem sonucu oluşan açık palatinal yara bölgesine bağlı olarak ağrı, aşırı hemoraji, operasyon sonrası kemiğin açığa çıkması ve tekrarlayan herpetik lezyonlara neden olabilir (Brasher ve ark., 1975). Verici bölgede genellikle geçici nitelikte olan lokal parestezi de oluşabilmektedir (Miller ve Sauvan, 1997). Mukosel ve arteriovenöz şant vakaları da rapor edilmiştir (Curtis ve Hutchinson, 1981; Adcock ve Spence, 1984). Kanama genellikle cerrahi sonrası yeni kapillerin oluştuğu 3-7. günde olur. Bu sürede en ufak irritasyon kanamaya sebep olabilir. Oluşan kanama cerrahi işleminden ziyade, operasyon sonrası irritasyon veya travmaya bağlıdır (Griffin ve ark., 2006).

Palatinal bölgelerden yeniden greft alınmadan koronale kaydırılan flep, aselüler dermal matriks, allogreft ve yönlendirilmiş doku rejenerasyonu gibi alternatif işlemler yapılabilmesine rağmen, otojen bağ dokusu grefti (BDG) diğer tekniklere göre daha iyi uzun dönem sonuçlar göstermektedir (Bernimoulin ve ark., 1975; Harris, 2002; Harris, 2004). Ayrıca kök yüzeyinin tamamen kapanmasının sağlanmasında uygulanan koronale kaydırılan flep yönteminde kalın dişeti gereklidir (Huang ve ark., 2005b). BDG alım teknikleri karşılaştırıldığında ise, yağ ve bez dokusundan yoksun kollajen bakımından zengin bir greft istendiğinde, daha yüzeysel bir greft alanı daha iyi sonuçlar vermektedir (Zucchelli ve ark., 2014). Bu gibi durumlarda, BDG yalnızca lamina

propria veya submukozal tabakanın küçük ek parçaları ile oluşacağı için greft alımında SDG tekniği faydalı olabilmektedir (Burkhardt ve ark., 2015).

Verici bölgede iyileşme süreci sekonder yara iyileşmesi veya granülasyon dokusunun oluşması ile devam eder ve alınan doku kalınlığı ve genişliğine göre 2-4 hafta sürer. Çalışmalar 3 hafta sonra verici bölge epitelizasyonunun %50 ile %100 arasında değiştiğini göstermektedir (Rossmann ve Rees, 1999; Del Pizzo ve ark., 2002). SDG ve subepitelyal bağ dokusu grefti (SBDG) teknikleri kıyaslandığında, orta şiddetli veya şiddetli ağrı ve kanama görülme olasılığı, SDG tekniği kullanıldığında üç kat fazladır (Griffin ve ark., 2006). SDG işleminde palatinal bölgenin iyileşmesi sekonder yara iyileşmesi ile olduğundan, bu komplikasyonlar genellikle verici bölgenin iyileşmesi ile ilgilidir. Bu komplikasyonları azaltmak için verici bölgenin hemostatik ajanlar ile veya tek başına süturlanması ve yaranın periodontal pat ile kaplanması gibi birçok yaklaşım geliştirilmiştir (Griffin ve ark., 2006). Gingivektomi yara yeri iyileşmesi ile verici bölge yara yeri iyileşmesi temel olarak aynı olduğu için, gingivektomi yarasının periodontal pat ile korunma mantığı palatinal verici bölge için de uygulanmıştır. Sekonder yara iyileşmesi ile iyileşen dişeti yaralarının epitelizasyon ve erken kollajen oluşumu safhasına kadar topikal iritanlar, pürüzlü, asidik veya fazla baharatlı yiyecekler ve diş fırçası abrazyonundan korunması gerekmektedir. Periodontal patın yaranın fazla granülasyon oluşumuna yatkınlığını da azalttığı bildirilmiştir (Goldman ve Cohen, 1973). Verici bölge patın tutunacağı dişlere yakın olduğu sürece, palatinal plak yerine periodontal pat kullanılabileceği tavsiye edilmekle beraber, cerrahi işlem öncesi palatinal plak yapımının, verici bölgenin travmadan ve kan pıhtısının bozulmasından korunmasında en etkili yöntem olduğu rapor edilmiştir (Camargo ve ark., 2001).

2.2. Yara İyileşmesi

Yara, canlı dokunun anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanmaktadır (Gerald ve ark., 1994). Yara iyileşmesi esas olarak fibrin, fibronektin ve vitronektinden oluşan geçici bir ekstraselüler matriks oluşumunu ve yara kenarlarından epitel hücrelerinin göçünü içeren karmaşık bir olgudur. Yara iyileşmesi sırasında, keratinositler, açığa çıkan bağ dokusunu hızla örter. Bu süreç, hücreler ve ekstraselüler matriks arasındaki çeşitli etkileşimlere bağlıdır. Ayrıca dokudaki bir hasarın iyileşmesinde reepitelizasyon yanında fibroblastların yaraya göç etmesi

sonucunda granülasyon dokusu oluşumu ve çeşitli ekstraselüler matriks moleküllerinin sentezi ve birikimi gerekir (Hakkinen ve ark., 2000).

2.2.1. Yara İyileşmesi Türleri

Genel olarak 3 tip yara iyileşmesi vardır: primer, gecikmiş primer ve sekonder yara iyileşmesidir (Tobin, 1984; Onat, 1989; Schwartz ve ark., 1994; Sherris ve Kern, 1999; Barbul ve ark., 2014).

- **Primer yara iyileşmesi:** Keskin temiz aletlerle oluşan ya da ameliyatlarda yapılan kesilerin suture edilmesi ile minimal ödem ve az bir skar oluşturarak, enfeksiyon olmadan iyileşmesidir. Granülasyon dokusu çok azdır. İyileşme sonrası yara, yaralanma olmadan önceki gücünün %85-90'ını geri kazanır. Bu tip iyileşme en çok tercih edilendir (Onat, 1989; Barbul ve ark., 2014).
- **Gecikmiş primer iyileşme (tersiyer yara iyileşmesi):** Sekonder iyileşmeye bırakılan yaraların kapatılmaya engel hali ortadan kalktıktan sonra primer iyileşmede olduğu gibi suture edilerek iyileşmesidir. Bu süreçte yara açık bırakılıp steril serum fizyolojikli petlerle kapatılır. Yara iyileşmesinin normal biyolojik safhaları yaşanır. Yara birkaç gün açık bırakılarak enfeksiyon riski azaltılmış olur (Onat, 1989; Barbul ve ark., 2014).
- **Sekonder yara iyileşmesi:** Sütür konulmadan iyileşmeye bırakılan yaralar ile süturleri açılmış ve kenarları birbirinden ayrılmış ameliyat yaralarının iyileşmesi bu gruba girer. Yaranın derinliğine ve kenarlarının birbirine uzaklığına bağlı olarak iyileşme uzun sürer. Primer iyileşmede olan enflamasyon, matriks oluşumu, epitelizasyon ve skar dokusunun olgunlaşması süreçleri görülür ancak bazı önemli farkları vardır. Granülasyon dokusu yeni kapiller, proliferatif fibroblastlar, kollajen, proteoglikan, fibronektin ve laminin içerir. Normalde yara iyileşmesinde kollajen sentezi başlangıçta gerilme kuvvetini sağlarken, daha sonra kollajenin olgunlaşması ve kollajen lifleri arasındaki bağlar gerilim kuvvetinin oluşumunda öncelik kazanır. Sekonder iyileşmede önemli olan epitelizasyonun bütünlüğü sağlanacak şekilde tamamlanmasıdır. Epitelizasyonlar skar dokusunun gerilme kuvvetini oluşturmada daha önemlidir. Sekonder iyileşme yavaştır ve epitelizasyonun tamamlanması 4-8 haftayı alabilir (Onat, 1989; Barbul ve ark., 2014).

Çeşitli yönleriyle sekonder iyileşme primer iyileşmeden farklıdır:

1. Büyük doku defektleri, başlangıçta uzaklaştırılması gereken daha fazla fibrin, nekrotik doku ve eksuda içerir. İltihabi reaksiyon daha şiddetlidir.
2. Daha fazla granülasyon dokusu oluşur.
3. Büyük yaralarda görülen yara büzülmesi (kontraksiyon) primer yara iyileşmesini sekonder yara iyileşmesinden ayıran en önemli özelliktir. Kontraksiyon, fibroblastlardan farklılaşan miyofibroblastlar tarafından sağlanır (Kumar ve ark., 2003).

Yara iyileşmesi temel olarak 3 safhada gerçekleşir: Enflamasyon, proliferasyon ve olgunlaşma (Sherris ve Kern, 1999; Barbul ve ark., 2014).

- **Enflamasyon:** Yara iyileşmesinin enflamatuvar fazı ilk 3-5 günlük süreçte olur ve eritem, ödem, ısı ve ağrı ile karakterizedir (Del Pizzo ve ark., 2002). Doku seviyesinde ise artmış vasküler permeabilite ve lökositlerin damar dışına göçü enflamasyonu tanımlamaktadır (Cohen ve ark., 1999). Doku zedelenmesi ile trombositlerin α granüllerinden PDGF, IGF-1, EGF ve TGF- β gibi protein yapısında olan birçok büyüme faktörü ve hücreler arası etkileşimi sağlayan sitokinler salınır (Dijon ve ark., 1989; Wahl ve ark., 1989; Hennessey ve ark., 1990; Seyfer ve ark., 1990; Rothe ve Falanga, 1991). Bu maddeler aktivasyon ve inhibisyon yaparak birçok kompleks olayı başlatıp, hemostaz ve iyileşmeyi sağlarlar. Damar duvarı zedelenğinde trombositler açılan damar duvarındaki kollajenle temas ederek aktive olurlar. Böylece hem damar duvarına hem birbirlerine yapışırlar. Tromboksan A₂'nin aktivasyonu ile bu trombositler geçici pıhtı oluşturarak başlangıçta kanamayı azaltırlar. Daha sonraki aşamada trombositlerden salınan serotonin ve diğer vazokonstriktör ajanlarla vazokonstriksiyon gelişerek kanama azalır. Pıhtılaşma döngüsü trombositler, damar duvarı hasarı ve tromboplastin gibi koagülasyon faktörleri ile aktive olur. Sonuçta fibrin oluşarak trombositlerle oluşan gevşek pıhtı stabil hale gelir. Başlangıçtaki vazokonstriksiyonu yaralanmadan 10-15 dakika sonra prostaglandin ve kompleman sisteminin aktivasyonu ile vazodilatasyon takip eder (Cohen ve ark., 1993; Sherris ve Kern, 1999). Ödem, vazodilatasyonun sonucu olarak interstisyel dokulara sızan ve vasküler permeabiliteyi artıran transüde plazmanın birikimi sonucunda oluşur. Bu vasküler değişimler lökositlerin de interstisyel dokulara göç etmesine ve histamin, kinin ve prostaglandinlerin salınmasına izin verir. Bunlar ile birlikte ödemin yaptığı basınç ağrıya neden olur. Lökositler yaradaki

bakterilerle savaşırken, monositler ise makrofajlara dönüşerek çeşitli büyüme faktörlerini ve sitokinleri salgırlar. Makrofajlar bakterileri öldürüp fagosite ederken, ölü doku ve lökositleri de temizlerler. Yaralanmadan 72 saat sonra baskın olan hücreler makrofajlardır (Sherris ve Kern, 1999). Bu aşamada yarayı beraber tutan esas madde gerilim gücü az olan fibrindir (Del Pizzo ve ark., 2002). Lenfositler yaralanma bölgesine en son gelen hücrelerdir. Yaralanmadan 5 ila 7 gün sonra gelirler. Yara iyileşmesindeki rolleri iyi tanımlanmamış olmakla birlikte CD4 ve CD8 hücre popülasyonlarının yara iyileşmesinin proliferatif aşamasını kolaylaştırdıkları ileri sürölmektedir (Park ve Barbul, 2004). Makrofaj ve lökositlerden makrofaj kaynaklı büyüme faktörü (MDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve heparine bağılı epidermal büyüme faktörü (HB-EGF) gibi büyüme faktörü salgılanır. Bunlar fibroblastların epitel hücrelerinin ve vasküler endotel hücrelerinin yaraya migrasyonunu uyarır (Adelmann ve ark., 1990; Schultz ve ark., 1991).

Tablo 1. Yara iyileşmesinde görev yapan büyüme faktörleri ve sitokinler (Barrientos ve ark., 2008'den uyarlanmıştır)

Büyüme Faktörleri ve Sitokinler	Hücreler	Akut Yara	Görevleri	Kronik Yara
Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)	Trombositler Makrofajlar Fibroblastlar	Seviyeleri artar	Reepitelizasyon	Seviyeleri azalır
Fibroblast Büyüme Faktörü-2 (FGF-2)	Keratinositler Mast hücreleri Fibroblastlar Endotel hücreleri Düz kas hücreleri Kondrositler	Seviyeleri artar	Granülasyon dokusu oluşumu, reepitelizasyon, matriks oluşumu ve yeniden şekillenme	Seviyeleri azalır
Transforme Edici Büyüme Faktörü- β (TGF- β)	Trombositler Keratinositler Makrofajlar Lenfositler Fibroblastlar	Seviyeleri artar	Enflamasyon, granülasyon dokusu oluşumu, reepitelizasyon, matriks oluşumu ve yeniden şekillenme	Seviyeleri azalır
Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF)	Trombositler Keratinositler Makrofajlar Endotel hücreleri Fibroblastlar	Seviyeleri artar	Enflamasyon, granülasyon dokusu oluşumu, reepitelizasyon, matriks oluşumu ve yeniden şekillenme	Seviyeleri azalır
Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)	Trombositler Nötrofiller Makrofajlar Endotel hücreleri Düz kas hücreleri Fibroblastlar	Seviyeleri artar	Granülasyon dokusu oluşumu	Seviyeleri azalır
İnterlökin-1 (IL-1)	Nötrofiller Monositler Makrofajlar Keratinositler	Seviyeleri artar	Enflamasyon, reepitelizasyon	Seviyeleri artar
İnterlökin-6 (IL-6)	Nötrofiller Makrofajlar	Seviyeleri artar	Enflamasyon, reepitelizasyon	Seviyeleri artar
Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α)	Nötrofiller Makrofajlar	Seviyeleri artar	Enflamasyon, reepitelizasyon	Seviyeleri artar

- **Proliferasyon:** Fibroblastlar tarafından kollajen birikimi ve yeni kapiller oluşumu fibroblastik aşamanın başladığını gösterir ve tipik olarak 2-3 hafta sürer. Bu aşamanın sonunda aşırı kollajen çapraz bağlantısı sonucunda, yara sağlam dokunun %70-80'i kadar gerilime sahip olur (Del Pizzo ve ark., 2002). Yaradaki enflamatuvar hücre sayısı azaldıkça fibroblast, endotel ve keratinosit gibi hücreler büyüme faktörü salınımına devam eder. Fibroblastlar IGF-1, FGF, PDGF ve keratinosit büyüme faktörü (KGF) salgılar. Endotel hücreleri FGF ve PDGF salgırlar. Keratinositler keratinosit kaynaklı otokrin faktör (KAF) salgırlar. Bu büyüme faktörleri proliferasyonu, protein sentezini, yeni kapiller oluşumunu uyarmaya devam eder (Knighton ve Fiegel, 1989; Mustoe ve ark., 1989). Yaranın epitelizeasyonu hasardan birkaç saat sonra başlar. Epitel hücreleri bazal tabakadan proliferer olurlar, fibrin pıhtı yoluyla göç ederler ve sonuç olarak epiteldeki açık kapanır. Normal gingival dokulardaki epitel hücreleri integrin olarak bilinen yüzey reseptörlerini bazal laminadaki laminine bağlanmak için kullanırlar. Migrasyonun başlaması için, keratinositler yara çevresine uygun integrinlerin ekspresyonunu başlatmak için bu bağlantıyı çözerler (Aukhil, 2000). Doku hasarı çok büyük doku kaybı ile beraberse rejenerasyon yara kenarlarından başlar. Epitel, granülasyon dokusunun üzerinden ilerler. Migrasyon epitellerin karşılıklı bir araya gelmesine kadar devam eder. Epidermal mitoz yaralanmadan 48 saat sonra zirve yapar ve bu aktivite 17 kat artabilir (Kubo ve ark., 1984; Heinmark ve Schwartz, 1988; Wikner ve ark., 1988). Daha sonraki aşama kontraksiyondur. Yara kontraksiyonu ile yaranın büyüklüğü azalır. Bu olay çoğunlukla miyofibroblastlar tarafından gerçekleşir. Granülasyon dokusu oluşup epitelizeasyon tamamlanınca proliferasyon aşaması sona erer (Onat, 1989; Sherris ve Kern, 1999).
- **Olgunlaşma (Yeniden şekillenme evresi):** Skar dokusunun yeniden şekillenmesi ilk yara iyileşmesi aktivitesinden yaklaşık 21 gün sonra baskın olmaya başlar ve yıllarca sürer. Kollajen sentezi oranı düşer ve kollajen yıkım oranına ulaşır. Kollajen sentezi seviyesi interferon- γ (IFN- γ) (Granstein ve ark., 1987), TNF- α (Buck ve ark., 1996) ve kollajen matriksin (Madden ve Peacock, 1968) kendisi tarafından düzenlenir. Erken yarada görülen amorf kollajenler giderek yara kenarlarında yer alan, daha normal görünen geniş kollajen lifleri arasında küçük fibrilli kollajen ağlarına dönüşürler (Haukipuro ve ark., 1991). Kontraksiyonun bir kısmı bu aşamada

gelişir. Yara yaklaşık 6 hafta sonra başlangıçtaki gücünün %95'ini kazanır (Onat, 1989; Sherris ve Kern, 1999).

2.2.2. Palatinal Verici Bölge Yara İyileşmesi

Sert damak, maksillar kemiğin palatinal bölgesi ve palatal kemiğin horizontal bölgesinden oluşur. Çiğneyici mukoza ile kaplıdır. Maksiller posterior dişlerin mine sement birleşiminden 2-4 mm yukarıya uzanan yumuşak doku, yoğun lamina propriadan oluşur. Palatal kemiğin orta çizgisine doğru devam eden bağ dokusu, gevşek düzenlenmiş yağ ve bez dokusu içerir. Greft alınan verici bölgenin yüksekliği, uzunluğu ve kalınlığı damak kubbesinin farklı anatomik boyutları ile değişir. Palatinal bölgede en kalın doku, 1. molar dişin mezialı ile kanin dişin distali arasında bulunur. En fazla yükseklik (inferior-süperior boyut) yüksek damak kubbesinde (U-şeklinde) bulunabilir. En fazla uzunluk ise (anterior-posterior boyut) geniş damakta bulunur. Verici bölge kalınlığının lokal anestezi uygulamasından sonra enjeksiyon iğnesi kullanılarak değerlendirilebileceği tavsiye edilmiştir (Reiser ve ark., 1996).

Oral mukozal ve dermal yaralar hemostaz, enflamasyon, proliferasyon ve kollajen matriksin yeniden şekillenmesi gibi benzer evreler ile ilerler (Sciubba ve ark., 1978; Walsh ve ark., 1996). Fakat ağız içi yaralarda iyileşme sürecinin daha hızlı olduğu ve daha az skar dokusu oluştuğu bildirilmiştir (Shah ve ark., 1995). Bu durum mukozal yaralarda proenflamatuvar ve profibrotik sitokinlerin daha düşük seviyelerde olması ile açıklanmaktadır (Szpadarska ve ark., 2003). Gingival fibroblastların büyüme ve migrasyon özelliklerinin dermal fibroblastlardan iyileşmeye daha çok yardımcı olduğu ve oral kavitede bulunan bakteriyel ürünlerin de yara iyileşmesine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (Schor ve ark., 1996; Kilcullen ve ark., 1998).

Çoğu çalışmada tükürüğün fazla miktarda sitokin, büyüme faktörleri ve proteaz inhibitörleri içermesinin, hızlı oral yara iyileşmesi için esas faktör olduğu belirtilmiştir (Zelles ve ark., 1995; Ashcroft ve ark., 2000). Siyaloadenektomi yapılmış farelerde gecikmiş oral yara iyileşmesi gösterilmiştir (Hutson ve ark., 1979; Bodner ve ark., 1992). Fakat diğer çalışmalar, tükürük varlığının hızlı oral yara iyileşmesinden sorumlu tek faktör olmadığını kanıtlamıştır. Tükürüksüz farelerde büyük palatinal yaralar desalivasyona duyarlıyken, küçük yaralar kontrol grubuna benzer şekilde iyileşmiştir (Bodner ve ark., 1993). Bu bulguların, oral mukozada hızlı iyileşme ve skar yokluğunun çoğunlukla dokunun intrinsik özelliklerine bağlı olduğu, sıcaklık, tükürük akışı,

hemostatik tıkaçın yokluğu ve mikroflora gibi çevresel faktörlere bağlı olmadığı belirtilmiştir (Szpadarska ve ark., 2003).

Bukkal mukozadan farklı olarak, palatinal mukoza; mukoza ve periostun birleşip palatal kemiğe tutunduğu bir mukoperiosttur (Squier ve Hill, 1998). Palatinal mukoperiost bukkal mukozadan daha serttir, keratinizedir ve daha az elastin lif içerir (Bourke ve ark., 2000). Palatinal mukoza bukkal bölgelerden daha kalındır. Tüm bunlar palatinal dokunun fizyolojik ve mekanik özelliklerinin bukkal mukozadan oldukça farklı olduğu anlamına gelir ve yara iyileşmesi sürecinin farklılıklarını açıklayabilmektedir. Yine de palatinal ve bukkal yara iyileşme sürecinin genel hatlarının dermal yara iyileşmesi ile benzer olduğunu rapor eden çalışmalar bulunmaktadır (Clark, 1996). Palatinal yara iyileşmesinin ağız içerisindeki diğer bölgelerdeki iyileşmeden en önemli farkı yeniden şekillenme aşamasında izlenir. Palatinal yara iyileşmesinin son aşamalarında hücre sayısı ve kollajen miktarı normal mukoperiosttakinden fazladır. Tip I kollajen lifleri transvers olarak dizilirler ve sıkışık haldedirler, aynı zamanda damar miktarı da azalmıştır. Klinik olarak belirlenebilen skar dokusu oluşur (Cornelissen ve ark., 1999).

Palatinal yara iyileşmesinde interlökinler gibi birçok proenflamatuar faktör bulunmaktadır. Örneğin, IL-1 intraoral yara iyileşmesi için gerekliyken, dermal yara iyileşmesi için gerekli olmadığı görülmektedir. Etkileri muhtemelen polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) ve monositlerin artmış antibakteriyel aktiviteleri ile yürütülür (Graves ve ark., 2001). Diğer yandan, oral yaralar daha az IL-6 içerirken, iki tip yarada da IL-10'un ekspresyonu benzerdir (Szpadarska ve ark., 2003). TGF- β ve FGF miyofibroblastların farklılaşmasında görev aldıkları için, yara iyileşmesinin erken safhalarında çok önemlidir. Ayrıca, IFN- γ ratların palatinal fibroblastlarının in vivo (Cornelissen ve ark., 2000) ve in vitro (Yokozeki ve ark., 1997) olarak farklılaşmasını inhibe eder. FGF2, palatinal mukozanın reepitelizasyonunda görev alır, tek bir topikal uygulaması bu süreci hızlandırır (Oda ve ark., 2004). Yara kontraksiyonu ve reepitelizasyonu tamamlandıktan sonra muhtemelen TGF- β 1 ve FGF2 tarafından indüklenen apoptoz yoluyla miyofibroblastlar yok olur (Funato ve ark., 1999). Dermal yaralarda da aynı sürecin tanımlandığı, fakat daha yavaş hızda görüldüğü rapor edilmiştir (Nukumi ve ark., 2004).

Ratlarda palatinal yara iyileşmesinde epitelizasyonun yara kenarlarından ilerlediği, yara alanının küçülmesinin yara kenarlarının kontraksiyonu ve epitel hücrelerin migrasyonu ile devam ettiği ve yara iyileşmesinin 3 haftada tamamlandığı rapor edilmiştir (Kahnberg ve Thilander, 1982).

2.3. Trombositten Zengin Fibrin (TZF)

TZF, çözünebilir yapısı ile mikrovaskülerizasyon gelişimine izin veren ve epitel hücrelerine rehberlik edebilen tetramoleküler yapıda otojen lökosit ve trombosit zengin fibrin matrikstir (Choukroun ve ark., 2006a; Dohan Ehrenfest ve ark., 2006a; Dohan Ehrenfest ve ark., 2006b; Dohan Ehrenfest ve ark., 2006c; Gupta ve ark., 2011).

TZF'nin içeriği;

- Trombositler
- Trombosit büyüme faktörleri
- Lökositler
- Sitokinler
- Fibrin
- Dolaşımdaki kök hücrelerdir.

2.3.1. Trombositler

Trombositlerin rejeneratif potansiyelleri ve trombositlerden salınan büyüme faktörleri ilk olarak 1974'te Ross ve ark. tarafından tanıtılmıştır (Ross ve ark., 1974). Trombositler, yara iyileşmesini başlatan ve aktif olarak çeşitli büyüme faktörleri salgılayarak yara iyileşmesini destekleyen hücrelerdir (Carlson ve Roach, 2002; Laurens ve ark., 2006). Büyüme faktörleri, fibrin matriks içinde tutunmuş trombositlerin aktivasyonu ile salınırlar ve normal yara iyileşmesi boyunca kemik onarımı için periosttaki mitojenik cevabı uyarırlar (Schliephake, 2002; Gruber ve ark., 2003).

Kemik iliğinde megakaryositlerden köken alan trombositler, diskoidal ve çekirdeksiz yapıdadır. Yaşam süreleri 8-10 gündür ve aktivasyonları sırasında stoplazmalarında bulunan granüllerden birçok bileşen salınır. α -granüllerinde; β -tromboglobülin, fibronektin, trombospondin, fibrinojen, diğer koagülasyon faktörleri, fibrinoliz inhibitörleri, immünoglobülinler, büyüme faktörleri gibi proteinler bulunur. Yoğun granüllerinde ise kalsiyum, serotonin vb. bulunur. Ayrıca trombosit membranı,

birçok molekül (kollajen, trombin vb.) reseptörünün gömüldüğü iki katlı fosfolipid yapıdadır (Dohan Ehrenfest ve ark., 2006b).

Trombositler sadece pıhtı oluşumunu sağlamakla kalmayıp, yara iyileşmesi sırasında degranülasyona uğrayarak hücre çoğalması, matriksin yeniden şekillenmesi ve anjiyogenezin uyarılması özelliklerine sahip olan sahip büyüme faktörleri ve sitokinlerin esas kaynağını oluştururlar (Marx ve ark., 1998; Marx, 2005).

2.3.2. Trombositlerden Salınan Büyüme Faktörleri

Trombositler; kemotaksis, hücre proliferasyonu ve farklılaşması, anjiyogenez, intraselüler matriks birikimi, bağışıklığın düzenlenmesi, antimikrobiyal aktivite ve yeniden şekillenme gibi doku onarım mekanizmalarında yer alan en az 60 farklı biyolojik olarak aktif madde bulundurmaktadır (Borzini ve Mazzucco, 2007). Bunlar arasında en önemlileri büyüme faktörleridir. Alfa granülleri ve diğer granüler cisimcikler içerisinde bulunurlar ve trombositlerin aktivasyonundan sonra salınırlar (Harrison ve Cramer, 1993; Weibrich ve ark., 2002; Lacoste ve ark., 2003). Yumuşak ve sert dokularda yara iyileşmesinin başlatılması ve düzenlenmesi gibi görevleri bulunmaktadır (Anitua ve ark., 2004).

Trasforme Edici Büyüme Faktörü- β (TGF- β): Trombositlerde TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3 olmak üzere üç formda bulunur (Man ve ark., 2001). TGF- β ailesi inhibin, aktivin, antimüllerian hormonu, kemik morfogenetik protein, dekapentaplejik ve Vg1'i içeren protein süper ailesine aittir (Lynch ve ark., 1989). Bir enflamatuar regülatör olan TGF- β 1, tüm sitokinler içinde en güçlü fibrozis ajanıdır ve büyük miktarda kollajen ve fibronektin sentezini indükler (Border ve Noble, 1994; Dohan Ehrenfest ve ark., 2006a). Birçok hücre tipinde proliferasyon, farklılaşma ve diğer fonksiyonları kontrol eder ve negatif otokrin büyüme faktörü olarak rol oynayabilir. TGF- β reseptörü ekstraselüler matriksin üretimini kontrol eden bir serin/treonin kinazdır. Topikal uygulaması kollajen ve fibronektin üretimini artırır (Lynch ve ark., 1989). Yeni doğmuş farede TGF- β 'nın subkütanöz uygulamasının anjiyogenezi geliştirdiği ve mezenkimal kök hücrelerinin periostta çoğalmasını ve farklılaşmasını uyardığı gösterilmiştir (Roberts ve ark., 1986; Joyce ve ark., 1990). Sadece trombositlerin α -granüllerinden değil, hücreler arası iletişim ile de üretilmektedir (Anitua ve ark., 2007).

Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF): PDGF, güçlü mitojen, kemoatraktan ve mezenkimal hücreler için hayati bir faktör olarak rol oynar. Memeli gelişimindeki önemine ek olarak, PDGF fizyolojik onarım mekanizmaları ve çeşitli proliferatif hastalıkların patogenezinde kritik bir rol oynar (Rosenkranz ve Kazlauskas, 1999). Erken yara onarımı (proliferatif evre) boyunca, PDGF glikozaminoglikan ve fibronektinden oluşan geçici matriksi sentezleyen fibroblastların proliferasyonunu sağlar (Pierce ve ark., 1991). PDGF-AB ve PDGF-BB kollajen matrikslerin kontraksiyonunu geliştirir ve yara iyileşmesinin yeniden şekillenme evresi için önemli olan fibroblast bağlı kollajenaz sekresyonunu yönetir (Bauer ve ark., 1985).

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF): IGF-1 ve IGF-2 hücre çoğalma mediyatörleri ve aynı zamanda apoptotik uyarandan koruyan sinyaller üreterek apoptozu da düzenleyen sitokinlerdir (Butt ve ark., 1999). Plazmada bulunan IGF-1, insan osteoblastlarına karşı kemotaktik etki gösterir (Lind, 1998). IGF-2'nin erken hücre gelişiminde önemli rol oynadığı görülmektedirken, IGF-1 büyümenin arttığı daha sonraki zaman ile ilgilidir. IGF-2 kemikte en çok bulunan büyüme hormonu olmasına rağmen, IGF-1'in daha etkili olduğu bulunmuştur (Andrew ve ark., 1993; Morison ve ark., 1996). In vitro, IGF osteoblastların kemotaksisini ve aktivasyonunu uyarır ama osteoblast proliferasyonuna etkisi yoktur (Schmid ve ark., 1984; Ernst ve Froesch, 1988; Panagakos, 1993). Ayrıca IGF, yara reepitelizasyonunu uyarır (Kratz ve ark., 1994).

Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF): VEGF, bilinen en güçlü ve en sık rastlanan vasküler büyüme faktörüdür. Proliferasyon, migrasyon, özelleşme veya hayatta kalma gibi endotelyal hücre davranışlarının kontrolünde doğrudan rol oynar (Zachary, 2003). VEGF'nin varlığı anjiyogenezin başlaması için yeterlidir ve farklı izoformlarının kombinasyonları fibrin ağının gelişimini yönlendirmeye olanak sağlar (Tiong ve Freedman, 2004).

Epidermal Büyüme Faktörü (EGF): Epidermal büyüme faktörünün etkileri deri ve müköz membranların bazal hücreleri ile sınırlıdır. Bazal hücreleri uyarıp proliferasyon ve migrasyonu başlatarak bazal membranın spesifik bileşenlerinin oluşmasında görev alır. Bununla birlikte periodontal rejenerasyonu ve tamir sırasında proliferasyonu düzenlediği de düşünülmektedir (Fujita ve ark., 2004).

2.3.3. Lökositler

Choukroun ve ark.'nın protokolüyle yapılan santrifüj işlemi sonrasında tüm kan örneklerinin içerisindeki trombositlerin yaklaşık %97'si, lökositlerin ise yaklaşık %50'si TZF membran içerisine hapsolmaktadır. TZF içerisindeki lökosit içeriğine bakıldığında daha çok lenfositlerin bulunduğu bildirilmiştir (Dohan Ehrenfest ve ark., 2010a).

Birçok çalışmada lökositlerin antienfeksiyöz etki (Cieslik-Bielecka ve ark., 2007; Moojen ve ark., 2008) ve bağışıklığın düzenlenme (Dohan Ehrenfest ve ark., 2006c; El-Sharkawy ve ark., 2007) özelliklerinden dolayı trombosit zengin plazmada (TZP) anahtar rol oynadığına değinilmiştir. Ayrıca, makrofajlar ve diğer lökositler, trombositler gibi TGF- β 1, PDGF, VEGF, IGF, EGF, TGF- α ve FGF gibi iyileşme için önemli birçok büyüme faktörü salgılamaktadır. TZF'deki lökositlerden kaynaklanan ilave VEGF anjiyogenez için çok önemli olmaktadır (Italiano ve ark., 2008).

Büyüme faktörlerine ek olarak lökositler serin ve matriks metalloproteinazlar (MMP) gibi birçok proteinazı bulundurur ve bunlar yara iyileşmesinde kritik rol oynamaktadır. Serin proteinazların trombosit ve lenfosit aktivasyonu, antimikrobiyal aktiviteler, sitokin aktivasyonu ve inaktivasyonu ve fibrin trombosit tıkanının oluşumu gibi çok sayıda rolü vardır. Lökosit proteinazları, PMNL'lerin migrasyonuna katkıda bulunur ve yara iyileşmesi sırasında çevre dokulara gelen zararı azaltmak için enflamatuar hücreleri etkisiz hale getirerek enflamatuar cevabı kontrol eder (Barrick ve ark., 1999). Lökosit türevi proteinazların bir diğer önemli rolü, geçici yara iyileşmesinde geçici matriksi (fibrin-trombosit pıhtısı) parçalamak ve ekstraselüler matriksi yeniden şekillendirmektir. Proteinazlar, özellikle MMP'ler ile matriksin parçalanması ve yeniden şekillenmesi, lökosit migrasyonu, anjiyogenez, reepitelizasyon ve doku yenilenmesi gibi yara iyileşmesindeki birçok işlem için önemlidir (Schultz ve Wsocki, 2009).

Proteinazların önemli bir rolü, TGF- β , PDGF ve bFGF gibi büyüme faktörlerinin aktivitesini kontrol etmektir. TGF- β aktif olmayan bir formda salınır ve proteinazlar tarafından aktif forma çevrilir (Barrick ve ark., 1999). Buna ek olarak, TGF- β ve bFGF ekstraselüler matrikse bağlı olarak depolanır ve matriksin bozunması bu büyüme faktörlerini serbest bırakarak yaralı dokular üzerinde etki yapabilmelerini sağlar. MMP'ler ayrıca kıkırdak ve kemik dokuların olgunlaşması ve anjiyogenezinde

önemli rol oynar. Dolayısıyla TZF'de lökositlerin bulunması bu temel proteinazların ve işlevlerinin yara iyileşmesine doğrudan katılması açısından önemlidir (Pape ve ark., 2010).

2.3.4. Sitokinler

Enflamatuvar sitokinler:

İnterlökin-1 β (IL-1 β), aktive olmuş makrofajlar, nötrofiller, endotelial hücreler, fibroblastlar, keratinositler ve langerhans hücreleri tarafından üretilir. Enflamasyon kontrolünde esas mediyatördür (Rosenwasser, 1998; Dinarello, 2002; Dinarello, 2004). IL-1 sentezi TNF- α , IFN- α , - β ve - γ , ve bakteriyel endotoksinler vasıtasıyla gerçekleşir. Yardımcı T lenfositlerini uyarır, TNF- α ile birlikte osteoklastları aktive eder ve kemik yıkımını başlatır (Kwan ve ark., 2004).

İnterlökin-6 (IL-6), B lenfositler için farklılaşma faktörü ve T lenfositler için aktivatördür. B lenfosit popülasyonunun içinde, önemli ölçüde antikor salgılanmasını uyarır. Bu yüzden enflamasyon, yıkım ve onarıma neden olan reaksiyon zincirini destekler (Dohan Ehrenfest ve ark., 2006c). IL-6'nın in vivo başlıca kaynakları, uyarılmış monositler, fibroblastlar ve endotelial hücrelerdir. Makrofajlar, T ve B lenfositler, granülositler, mastositler, kondrositler ve osteoblastlar da uyarıldıktan sonra IL-6 üretebilirler. Fizyolojik olarak, IL-6 sekresyonu IL-1, bakteriyel endotoksinler, TNF- α ve PDGF tarafından uyarılır. IL-6 ayrıca kendi sentezini uyarıp inhibe edebilir (Kamimura ve ark., 2003). IL-6 ve IL-3 hematopoetik kök hücre proliferasyonunu geliştirmek için sinerjistik olarak rol oynar. IL-6 immün hücrelere iletilen sinyaller için majör amplifikasyon yolu oluşturur. Bu yüzden IL-6 enflamasyon, yıkım ve yeniden şekillenmeye neden olan reaksiyon zincirlerini desteklemektedir (Heinrich ve ark., 2003; Nishimoto ve Kishimoto, 2004).

Tümör Nekroz Faktörü-alfa (TNF- α), bakteriyel endotoksin hücumuna karşı enflamatuvar cevap boyunca ilk salınan sitokinlerden biridir. Bakteriyel antijenler tarafından uyarılmasından sonra, monosit/makrofaj, nötrofil, PMNL ve T lenfositler tarafından salgılanır (Aggarwal ve ark., 2002). Monositleri aktive eder ve fibroblastların yeniden şekillenme kapasitelerini uyarır. Fagositozu ve nötrofil sitotoksitesini artırır ve IL-1 ve IL-6 sentezini artırır (Aggarwal, 2003; Gaur ve Aggarwal, 2003).

İyileşme sitokinleri;

İnterlökin-4 (IL-4), aktive olmuş B hücrelerinin proliferasyon ve farklılaşmalarını destekler ve enflamasyon boyunca enflamasyonu hafifleterek iyileşmeyi destekler. Fakat etkileri tamamen sitokin ortamına bağlıdır (Keegan ve Zamonaro, 1998; Kay ve Pittner, 2003). Esas olarak, IL-6'yı da salgılayan aktif T hücrelerinin alt popülasyonu (TH2,CD4+) tarafından üretilir (Boothby ve ark., 2001). Fibroblast tarafından oluşturulan kollajen sentezini artırır ve IL-1 β tarafından üretilen MMP-1 ve MMP-3 stimülasyonunu önler (Tiggleman ve ark., 1995).

VEGF, bilinen en güçlü ve en yaygın olan büyüme tetikleyicisidir (Brown ve Hural, 1997). Proliferasyon, migrasyon, özelleşme ve hücre sağ kalımı gibi endotelial hücre davranışlarının kontrolünde direk rol oynar (Harry ve Paeolog, 2003; Ruhrberg, 2003). Bu sitokinin ortamda bulunması anjiyogenezin başlaması için yeterlidir (Tiong ve Freedman, 2004).

2.3.5. Fibrin

Fibrin, fibrinojen olarak adlandırılan plazmatik molekülün aktive olmuş formudur (Mosesson ve ark., 2001). Bu çözünür fibrinler molekül, hem plazmada hem trombositin α -granüllerinde büyük oranda bulunur. Hemostaz boyunca trombosit agregasyonunda belirleyici rol oynar. Başlangıçtaki trombosit kümesini güçlendirebilen bir çeşit biyolojik yapıştırıcıya dönüşür, bu yüzden koagülasyon sırasında vasküler yırtılmalar boyunca koruyucu bir duvar oluşturur (Clark, 2001; Van Hinsberg ve ark., 2001).

Fibrinojen, tüm koagülasyon reaksiyonlarının son substratıdır. Çözünür bir proteinken, trombin tarafından çözünmeyen fibrine dönüştürülür. Polimerize fibrin jel, hasarlı bölgenin ilk skatrisyel matriksini oluşturur (Clark, 2001; Van Hinsberg ve ark., 2001).

Fibrin, anjiyogenezin doğal bir rehberidir. Fibrin matriksin anjiyogenez özelliği, fibrin jelin üç boyutlu yapısı ve fibrin ağının içine gömülmüş sitokinlerin eş zamanlı hareketi ile açıklanmaktadır. Ek olarak, FGF- β , VEGF, anjiyopoietin ve PDGF gibi başlıca anjiyogenez faktörleri fibrin jelin içinde bulunur (Van Hinsberg ve ark., 2001). Bazı çalışmalar FGF- β ve PDGF'nin yüksek afinite ile fibrine bağlanabildiklerini göstermiştir (Feng ve ark., 1999).

Nehl ve Hermann tarafından geliştirilen in vitro modellerde fibrin pıhtının yapısal ve mekanik özelliklerinin de önemli faktörler olduğu gösterilmiştir. Matriksin

rijiditesi FGF- β ve VEGF uyarısına cevap olarak endotel hücreleri tarafından oluşturulan kapiller oluşumunu etkiler. Bu da fibrin yapıştırıcı, TZP ve TZF arasındaki biyolojik farklılıkların anlaşılmasında önemlidir (Nehls ve Hermann, 1996; Choukroun ve ark., 2006b).

Fibrin ve fibrinojen parçalanma ürünleri nötrofillerin göçünü uyarır ve membranın CD11c/CD18 reseptör ekspresyonunu artırır. Bu reseptör, nötrofilin endotel ve fibrinojene adezyonunu ve nötrofillerin transmigrasyonunu sağlar (Loike ve ark., 1991). Fibrin matriks, epitel hücreleri ve fibroblastların metabolizmalarını etkileyerek hasarlı dokuların kapanmasını yönlendirir (Gray ve ark., 1993).

2.3.6. Dolaşımdaki Kök Hücreler

Hemostaz ve iyileşme boyunca, fibrin pıhtısı dolaşımdaki yara sahasına başlangıç neovaskülarizasyonu sayesinde getirilen kök hücrelerini yakalar ve bu kök hücreler farklı hücre tiplerine dönüşür. Fibrin matriks içinde bu hücreler vasküler ve doku restorasyonuna izin veren salgısal fenotip üzerinde birleşir (Bonucci ve ark., 1997; Marx ve ark., 1998). Bu başlangıç farklılaşma fibrin ve fibronektin tarafından oluşturulan geçici yara matriksinde oluşur. Bu nedenle bu hücrelerin transplantasyonunda fibrinin, destekleyici matriks olarak kullanıldığı rapor edilmiştir (Boo ve ark., 2002; Bensaid ve ark., 2003; Yamada ve ark., 2003).

2.3.7. Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin (L-TZF)

Trombin ve kalsiyum tarafından fibrinojenin polimerize olmasıyla oluşturulan fibrin yapıştırıcı, ilk kez 1970’te tanıtılmıştır (Matras, 1970). Donör plazma kullanılarak hazırlanır. Fakat, plazmadaki düşük fibrinojen konsantrasyonu yüzünden fibrin yapıştırıcının stabilitesi ve kalitesi düşüktür. Fibrin yapıştırıcılar hastadan otojen olarak veya ticari olarak elde edilebilir. Ancak, ticari kullanımında hastalık taşıma riski az da olsa bulunmaktadır. Otojen fibrin yapıştırıcılarının kullanımı kontaminasyon riskinden sakınmak için en iyi seçim olarak düşünülse de, üretim protokollerinin kompleksliği ve maliyetinden dolayı kullanımları sınırlıdır (Gibble ve Ness, 1990). İyileşmenin artırılması ve fibrin yapıştırıcı yerine kullanılması için TZP’nin oral cerrahi işlemlerde kullanımı ilk olarak Whitman tarafından açıklanmış ve konak kemikte ve kemik greftlerinde osteoprogenitör hücrelerini artırması nedeniyle çok büyük avantajlara sahip olduğu belirtilmiştir (Whitman ve ark., 1997). Fakat, TZP’nin hazırlanmasında

kullanılan sığır trombininin Faktör V, XI ve trombine karşı antikor oluşturabilmesi ve böylece hayati tehlikesi bulunan koagülopatilere neden olabilmesi nedeniyle kullanımının potansiyel risk oluşturduğu açıklanmıştır (Sanchez ve ark., 2003).

Güncel olarak, trombosit konsantratları lökosit ve fibrin içeriklerine göre 4 gruba ayrılmıştır (Dohan Ehrenfest ve ark., 2014):

Saf Trombositten Zengin Plazma (S-TZP): Antikoagüle venöz kandan elde edilen plazmatik preparasyondur, lökosit içermez ve düşük yoğunluklu fibrin ağına sahiptir. Bu numunelerin beyaz kan hücresi sayısı, tam kan yüzdesinden daha düşüktür (Riboh ve ark., 2015). Kalsiyum klorür veya trombin ile aktivasyonundan sonra, bu preparasyon sıvı bir solüsyon veya jel olarak kullanılabilir (Gobbi ve Vitale, 2012; Dohan Ehrenfest ve ark., 2014; Mautner ve ark., 2015).

Lökosit ve Trombositten Zengin Plazma (L-TZP): Lökosit içeren ve düşük yoğunluklu bir fibrin ağına sahip olan antikoagüle venöz kandan elde edilen plazma preparasyonudur. Bu preparatlarda lökosit içeriği, tam kan sayımına göre en az beş kat daha fazladır (Filardo ve ark., 2013). Aktivasyon sonrasında, L-TZP sıvı bir solüsyon veya aktive jel formunda kullanılabilir (Gobbi ve Vitale, 2012; Dohan Ehrenfest ve ark., 2014; Mautner ve ark., 2015).

Saf Trombositten Zengin Fibrin (S-TZF): Lökosit içermeyen ve yüksek yoğunluklu fibrin ağı olan preparatlardır. Fibrinin, büyüme faktörleri ile birlikte hücre adezyonunu ve çoğalmasını etkili bir şekilde desteklediği gösterilmiştir. S-TZF sadece katı bir aktive jel formunda bulunur (Gobbi ve Vitale, 2012; Dohan Ehrenfest ve ark., 2014; Mautner ve ark., 2015).

Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin (L-TZF): Choukroun'un TZF'si olarak da bilinen bu preparat, antikoagülan kullanılmadan elde edilen venöz kanın doğrudan santrifüj edilmesi ile hazırlanır. Sadece jel formunda mevcut olan bu preparatlar lökosit zengindir ve yüksek yoğunluklu bir fibrin ağına sahiptir (Dohan Ehrenfest ve ark., 2009c; 2014; Gobbi ve Vitale, 2012; Mautner ve ark., 2015).

Choukroun'un TZF protokolü Fransa'da 2001 yılında Choukroun ve ark. tarafından geliştirilen basit bir tekniktir. L-TZF'nin hazırlanmasında TZP tekniğinden farklı olarak herhangi bir antikoagülan ajana gerek duyulmadığından, 2. nesil trombosit konsantratı olarak da kabul edilebilir (Choukroun ve ark., 2006a).

TZF protokolünde, kan örneği antikoagülan olmaksızın tüplere alınır ve hemen 3000 rpm 10 dk veya 2700 rpm 12 dk santrifüj edilir (Dohan Ehrenfest ve ark., 2006a). Santrifüj sonrasında tüpte 3 farklı tabaka gözlenir: en üstte trombositten fakir plazma, orta tabakada fibrin pıhtı, alt tabakada kırmızı kan hücrelerinden oluşan tabaka (Dohan Ehrenfest ve ark., 2006b). TZF pıhtısı, üç boyutlu yapısı ile alınan kandaki trombosit ve lökositlerin çoğunun konsantre olduğu güçlü bir fibrin matriksi oluşturur (Dohan Ehrenfest ve ark., 2006a). Fakat TZF'nin homojen olmadığı ve trombosit ve lökositlerin membranın bir ucunda, kırmızı kan hücresi tabakası civarında yoğunlaştığı bildirilmiştir (Corso, 2009).

Bu tekniğin başarısı tamamen kanın toplanma ve toplanan kanın santrifüj cihazına aktarılma hızına bağlıdır. Antikoagülan kullanılmadığı için alınan kan örnekleri tüpün cam yüzeyiyle temas ettiği anda pıhtılaşmaya başlar. Kanın alınması ve santrifüj edilmesi arasındaki zaman uzun olduğunda işlemin başarısızlıkla sonuçlanacağı, fibrinin yaygın şekilde tüp içerisinde polimerize olacağı ve kıvamı olmayan küçük miktarda bir pıhtının elde edileceği bildirilmiştir (Dohan Ehrenfest ve ark., 2006a). TZF bir saat içerisinde kullanıldığında operasyon bölgesinde membranın uygulanmasından sonraki erken yara iyileşmesi boyunca büyüme faktörlerinin devamlı salınımı olacağı, bu yüzden TZF'nin kullanımdan hemen önce hazırlanması ile sonraki 300 dakika boyunca büyüme faktörlerinin devamlı salınımına izin verilebileceği gösterilmiştir (Su ve ark., 2009).

TZF pıhtısının iki gazlı bez arasında bastırıldığında güçlü bir membran haline geldiği ve bu ekonomik otojen biyomateryalin oral, maksillofasiyal, KBB (kulak burun boğaz) ve plastik cerrahi gibi birçok alanda kullanıldığı gösterilmiştir (Choukroun ve ark., 2006a; Choukroun ve ark., 2006b; Diss ve ark., 2008). TZF pıhtısı, steril metal bir kabın içerisine 10 dk için bırakılıp serumunu bırakması için bekletildiğinde (Dohan Ehrenfest ve ark., 2006b), toplanan eksuda greft materyallerini ıslatmak, operasyon alanını yıkamak ve otojen grefti depolamak için kullanılabilir (Toffler ve ark., 2009). Membran elde edilmesinde standardizasyonun sağlanabilmesi için Choukroun tarafından 2007 yılında 'TZF kutusu' adında bir alet üretilmiştir. Bu metal kutunun aynı anda 16 adet TZF membranının steril şartlarda elde edilmesini ve kullanım zamanına kadar temiz ve ıslak şekilde saklayabilmesiyle beraber, kutunun tabanında TZF'nin

sıkıştırılmasıyla oluşan eksudanın toplanmasına izin verdiği bildirilmiştir (Dohan Ehrenfest, 2010).

TZF membranının, yüksek miktarda büyüme faktörlerini ve diğer matriks glikoproteinlerini 7 günden fazla saldı ve bu sürede ortamda büyüme faktörlerinin yüksek miktarda bulunmasının yara iyileşmesinin gerçekleştiği ortamı uyardığı rapor edilmiştir (Dohan Ehrenfest ve ark., 2009; Dohan Ehrenfest, 2010).

Dohan Ehrenfest ve Choukroun (2006), TZF'nin TZP'den daha farklı etkileri olduğunu ve yüksek trombin oranlarının hızlı polimerizasyonu başlattığını ve bunun da fibrin matriksteki sitokinlerin birbirine yakın şekilde birleşmesini zorlaştırdığı için, TZP'nin büyük, kontrolsüz ve kısa dönemli etkileri olduğunu belirtmişlerdir. TZF'nin ise santrifüj boyunca doğal ve kademeli polimerizasyon ile oluşmasının fibrin ağı içindeki sitokinlerin birleşimini artırdığı ve sitokinlerin kontrollü ve uzun dönem etkili salınımına neden olduğu rapor edilmiştir. TZP'nin 7 gün süre ile büyüme faktörü salgılamasına karşılık, TZF'nin 14 gün süre ile aktif bir şekilde büyüme faktörü salgıladığı bildirilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda TZF'nin etki süresinin TZP'ye oranla daha uzun sürmesinin, TZF'nin kemik rejenerasyonunda daha etkili olmasını sağladığı rapor edilmiştir (Ling ve ark., 2009).

2.3.6. TZF'nin Diş Hekimliğinde Kullanım Alanları

Günümüze kadar geçen süreçte L-TZF'nin apeksifikasyon, gömük 20 yaş dışı cerrahisi, sinüs yükseltme operasyonları, kemik içi defektleri, furkasyon defektleri, çekim boşluğu defektleri, peri-implant defektleri ile dişeti çekilmelerinin tedavisinde ve SDG operasyonu sonrası verici bölge iyileşmesinde uygulandığı gözlenmiştir (Anilkumar ve ark., 2009; Mazor ve ark., 2009; Inchingolo ve ark., 2010; Peck ve ark., 2011; Pradeep ve Sharma, 2011; Ruga ve ark., 2011; Simonpieri ve ark., 2011; Jankovic ve ark., 2012; Lekovic ve ark., 2012; Shivashankar ve ark., 2012; Aravindaksha ve ark., 2014; Kulkarni ve ark., 2014).

Simonpieri ve ark. (2011), 20 hastada 23 lateral sinüs yükseltme operasyonu ve implant uygulamasını eş zamanlı yapmışlar ve schneiderian membranını kapamak için L-TZF kullanmışlardır. 6 yıllık takip sonucunda implant kaybının olmadığı, vertikal kemik kazancının 8,5-12 mm arasında olduğu ve yeni sinüs tabanının implantın apikal sonlanım yeri ile devam halinde olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmanın sonucuna göre L-TZF'nin immediat sinüs yükseltmesi ve implantasyonda tek dolgu materyali olarak

kullanılmasının doğal kemik rejenerasyonu için güvenilir bir cerrahi seçenek olduğunu belirtmişlerdir.

Inchingolo ve ark. (2010), 23 hastada 31 sinüs duvarı yükseltme operasyonunu implant ile eş zamanlı yapmışlar, implant yerleşiminden önce dolgu materyali olarak Bio-Oss ve L-TZF karışımını uygulamışlardır. Bu protokolle yapılan tüm vakalarda başarılı bir implant-protetik rehabilitasyonu gözlenmiş, hiçbir hastada perküsyona karşı ağrı ve yumuşak peri-implant dokuda rahatsızlık görülmemiş ve maksimum primer stabilite elde edilmiştir. 6 ay sonraki radyolojik incelemede yeni oluşan kemik dokunun görüldüğü ve apikal bölgede implantın yeni oluşan kemik ile yakın teması bildirilmiştir.

Sinüs duvarı yükseltmelerinde TZF'nin greft materyali olarak kullanıldığı bir diğer çalışmada yapılan radyolojik incelemeler sonucunda TZF'nin sinüs duvarı yükseltmesinde tek başına kullanımının sinüs altındaki kavitede yüksek hacimde doğal kemik oluşumunu desteklediği bildirilmiştir. Histolojik değerlendirmelerde ise alınan kemik örneğinin tamamen rejenere olarak sinüs kavitesini doldurduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada elde edilen bulgulara göre, TZF'nin implant çevresindeki doğal kemik rejenerasyonunu artıran güvenli bir teknik olduğu sonucuna varılmıştır (Mazor ve ark., 2009).

Ruga ve ark. (2011), gömük 20 yaş dişi çekimi sonrası çekim boşluklarına L-TZF yerleştirmişler ve L-TZF uygulanan grupta çekim boşluğu boş bırakılan gruba göre kemik dolumunun daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.

Peck ve ark.'nın olgu raporunda (2011), periodontal olarak umutsuz bir 1. molar dişin ve bu dişin mezial ve distalinde bulunan 2 kökün çekimi sonrası çekim boşluklarına L-TZF yerleştirilmiştir. Operasyon sonrasında hastada ağrı ve enfeksiyon görülmediği, 6 hafta sonra yapılan radyolojik incelemede sokette yeni kemik yapımının görüldüğü ve implant yerleştirildiği bildirilmiştir.

Lekovic ve ark.'nın (2012) 17 çift kemik içi defekte TZF veya TZF-sığır poröz kemik minerali (SPKM) kombinasyonu uyguladıkları çalışmalarında, cerrahi sonrası cep derinliklerinde azalma, ataşman kazancı ve defekt dolumunun TZF-SPKM grubunda daha fazla bulunduğu rapor edilmiştir. Yapılan bu çalışmaya göre TZF'nin insan kemik içi periodontal defektlerde klinik parametreleri geliştirdiği ve SPKM'nin TZF'nin cep derinliğinde azalma, klinik ataşman seviyesinde artma ve defekt dolumu etkilerini artırdığı sonucuna varılmıştır.

Pradeep ve Sharma (2011), sınıf II furkasyon defektlerinin tedavisinde L-TZF'yi uygulamış, açık flep operasyonu + L-TZF uygulanan grupta, tek başına flep operasyonu uygulanan gruba göre klinik ve radyolojik olarak daha iyi sonuç elde edildiğini bildirmişlerdir.

Dişeti çekilmesinin tedavisinde TZF ve BDG karşılaştırıldığı randomize klinik çalışmada, BDG tedavisinde keratinize dişeti genişliği kazancının daha fazla olması ve TZF grubunda yara iyileşmesinin daha iyi olması dışında bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (Jankovic ve ark., 2012).

Anilkumar ve ark.'nın olgu sunumunda (2009), 7 mm ataşman kaybının olduğu dişeti çekilmesinin tedavisinde L-TZF ve laterale kaydırılan flep tekniği kombine olarak uygulanmıştır. Operasyon sonrası bir komplikasyon görülmediği ve işlemten 6 ay sonra kök yüzeyinin tamamen kapandığı bildirilmiştir.

Kulkarni ve ark.'nın vaka raporunda (2014), 18 hastada SDG operasyonu yapılmış ve palatinal bölgedeki yara bölgesine test grubunda TZF, kontrol grubunda periodontal pat uygulanmıştır. TZF kullanılan yara bölgesinin 14. günde tamamen iyileştiği ve bu hastalarda operasyon sonrasında daha az rahatsızlık görüldüğü rapor edilmiştir.

SDG operasyonu sonrası palatinal verici bölgeye TZF'nin uygulandığı bir vaka serisinde, 4 hastada palatinal bölgeye TZF uygulanmış ve 1 hastanın palatinal yara bölgesi kendi haline bırakılmıştır. TZF membranı uygulanan bölgelerin, TZF membranı uygulanmayan yara sahasından daha hızlı iyileştiği gösterilmiştir (Aravindaksha ve ark., 2014).

Shivashankar ve ark.'nın olgu sunumunda (2012), apeksi kapanmamış apikal periodontitis ile birlikte pulpa nekrozu olan santral dişin kanalına, kavite preparasyonu, irrigasyon ve üçlü antibiyotik yerleştirilmesi işlemleri bittikten sonra sement-mine birleşimine kadar TZF yerleştirilmiş ve üzerine MTA konulmuştur. 1 yıl sonra yapılan klinik muayenede, dişin perküsyon ve palpasyona negatif, soğuk ve elektrik testine pozitif cevap verdiği ve radyografik inceleme sonucunda dentin duvarlarında kalınlaşma, kökün uzaması, periapikal lezyonun iyileşmesi ve apikal kapanma görüldüğü rapor edilmiştir. Bu sonuçlara göre, nekrotik enfekte olgunlaşmamış dişin revitalizasyonu için kanal dezenfeksiyonu ile birlikte TZF'nin ideal biyomateryal olduğu bildirilmiştir.

2.3.7. Titanyum ile Hazırlanan Trombositten Zengin Fibrin (T-TZF)

TZF, ilk olarak 2000'lerin başında kuru cam tüplerde geliştirilmiştir. TZF'nin hazırlanmasında tüp kırılmasını ve kontaminasyonları önlemek için plastik tüplerin kullanımı önerilmiş, fakat sadece plastik tüpler ile TZF elde edilememiştir. Silika ile temas, polimerizasyonun başlaması için gereklidir: Silika pıhtı aktivatörü olarak rol oynadığı için, TZF elde edilmesinde kuru cam tüp veya cam ile kaplı plastik tüp kullanılmalıdır. Fakat silika aktivatörler ile plastik tüplerde kan toplama işleminin klinik kullanımının ciddi sağlık sorunlarına yol açabileceği bildirilmiştir. Buna karşı olarak yapılan sitotoksikite testleri sonucunda ise cam kaplı plastik tüplerde üretilen TZF'nin sitotoksikite riskinin olmadığı gösterilmiştir (O'Connell, 2007).

Tunalı ve ark. (2014), titanyumun trombositleri aktive etmede silika aktivatörlerinden daha etkili olacağı hipotezine ve cam kaplı plastik tüpler ile ilgili sitotoksikite olasılığına dayanarak, Choukroun'un L-TZF metodunda cam tüp yerine titanyum tüp kullanmış ve buna titanyum ile hazırlanan trombosit zengin fibrin (T-TZF) adını vermişlerdir. Yaptıkları çalışma sonucunda, oluşan fibrin ağının daha kalın ve daha organize olduğu ve daha geniş bir alan kapladığı gösterilmiştir. Fibrinin yapısından dolayı dokuda daha fazla durduğunu ve rezorpsiyon süresinin uzadığını düşünmüşlerdir.

3. MATERİYAL VE METOT

3.1. Çalışma Grupları

TZF'nin SDG operasyonu sonrası palatinal verici bölge iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirildiği bu çalışma randomize, kontrollü, tek kör, uzun dönem olarak planlandı. Çalışma yetersiz yapışık dişeti genişliği veya dişeti çekilmesi rahatsızlığı nedeniyle Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği'ne başvuran ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan yaşları 18-35 arasında değişen 36 birey (17 kadın, 19 erkek) dahil edildi. 36 hasta rastgele 2 gruba ayrıldı. Kontrol grubunda (Grup 1) greft alımı sonrası palatinal verici bölge kan pıhtısı ile sekonder iyileşmeye bırakılırken, Test grubunda (Grup 2) greft alımı sonrası palatinal verici bölgeye TZF uygulandı. Hastalara çalışmanın içeriği ve amacı hakkında detaylı bilgi verilerek yazılı onayları alındı. Çalışma öncesinde çalışma protokolü detayları ile sunularak Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan OMÜ KAEK 2015/356 karar no ile yazılı onay alındı.

3.2. Hasta Dahil Edilme Kriterleri

Tüm bireylere oral hijyen talimatları verildi ve optimal plak kontrolü ve dişeti sağlığı koşullarını sağlamak için faz 1 periodontal tedavi uygulandı. Hastalara ultra yumuşak bir diş fırçası kullanarak travmatik olmayan fırçalama tekniği (roll) uygulanması talimatı verildi ve ilk tedaviden 8 hafta sonra yeniden değerlendirildi. Yalnızca ağız plak skoru ve tüm ağız kanama skoru <%15 olanlar cerrahi prosedüre kaydedildi.

Çalışmaya 18-35 yaş arası, boyutları 9x14 mm'den büyük olmayan yumuşak doku grefti uygulamalarını gerektiren mukogingival defektlere (mandibular anterior bölgede keratinize doku eksikliği ve dişeti çekilmesi) sahip hastalar dahil edildi. Periapikal veya palatinal patolojiler, maksiller kaninden birinci molara kadar olan diş eksikliği, dişlere gelen aşırı kuvvetler (örneğin ortodonti ile meydana gelen mekanik kuvvetler veya travmatik okluzyon), periodontal cerrahiye kontrendike eden veya doku iyileşmesine müdahale eden sistemik hastalıklar, kronik yüksek doz steroid tedavisi, radyasyon veya bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi, gebelik, emzirme, alerji veya herhangi bir ilaç duyarlılığı, sigara kullanımı, iyileşmeye engel olan veya dişeti büyümesine neden olan ilaç tedavisi geçmişi, kanama problemi hikayesi olan, daha önce

aynı bölgeden greft alınmış ve parsiyel protez veya hareketli bir aperey kullanan, greft kalınlığı 1,4-1,7 mm aralığının dışında olan hastalar, bu koşulların iyileşme sürecine olası etkilerini ortadan kaldırmak ve işlemi standartlaştırmak için çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm klinik muayene ve grupların dağıtılması, çalışma dizaynına kör olan aynı araştırmacı tarafından gerçekleştirildi. Hastaların kontrol veya test grubuna rastgele dağıtılması yazı tura atılarak gerçekleştirildi.

3.3. Operasyon Öncesi İşlemler

3.3.1. Operasyon Öncesi Palatinal Plakların Hazırlanması

Operasyon öncesinde her hasta için üç palatinal plak hazırlandı. Birinci palatinal plak kalınlık ölçümü noktalarının standartlaştırılması için ve ikinci plak greft alanının ve boyutunun standartlaştırılması için kullanılırken, üçüncü plak greft alımı sonrası verici bölge için iyileşme plağı olarak kullanıldı.

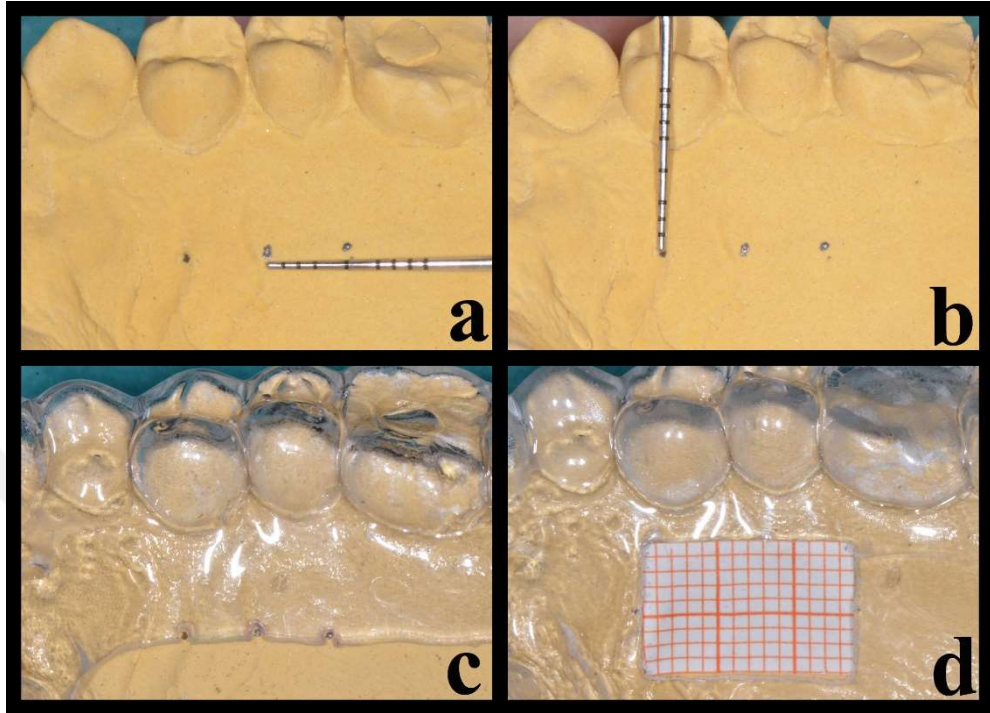
Kalınlık Ölçümü Şablonunun Hazırlanması

Üst çeneden operasyondan önce uygun boyuttaki ölçü kaşığı ile birlikte aljinat ölçü maddesi kullanılarak ölçü alınıp alçı model elde edildi ve palatinal plak hazırlandı. Üst 1. premolar dişin uzun aksına paralel olacak şekilde palatinalde dişeti kenarının merkezinden 6,5 mm uzaklıkta ve greft alanının mezial kenarından 2 mm uzaklıkta mezial nokta belirlenecek ve dişeti kenarına paralel uzanacak, aralarında 5'er mm olacak şekilde orta ve distal noktalar alçı model üzerinde işaretlendi. Bu noktaların model üzerinde belirlenmesinde 0,05 çözünürlüklü (Stainless Steel Digital Caliper 75 mm, Shan, Guangxi, Çin) dijital kumpas kullanıldı. Fissür elmas frezler plak yüzeyinde 90° açı oluşturacak şekilde palatinal plak üzerinde bu noktalar açılarak operasyon sırasında ve daha sonra kontrollerde aynı noktalardan ölçüm yapılmasını sağlayacak bir şablon elde edildi (Rocha ve ark., 2012) (Şekil 1).

Greft Şablonunun Hazırlanması

Operasyon öncesinde üst çeneden alınan aljinat ölçüsü ile elde edilen alçı model üzerinde bir palatinal plak hazırlandı. Bu palatinal plak üzerinde verici bölgede 1. molar dişin meziali ile kanin dişin distali arasındaki ölçüm noktalarını içine alacak, greft sınırı dişeti kenarından 2 mm uzak olacak, greftin mezial ve distal sınırları ise

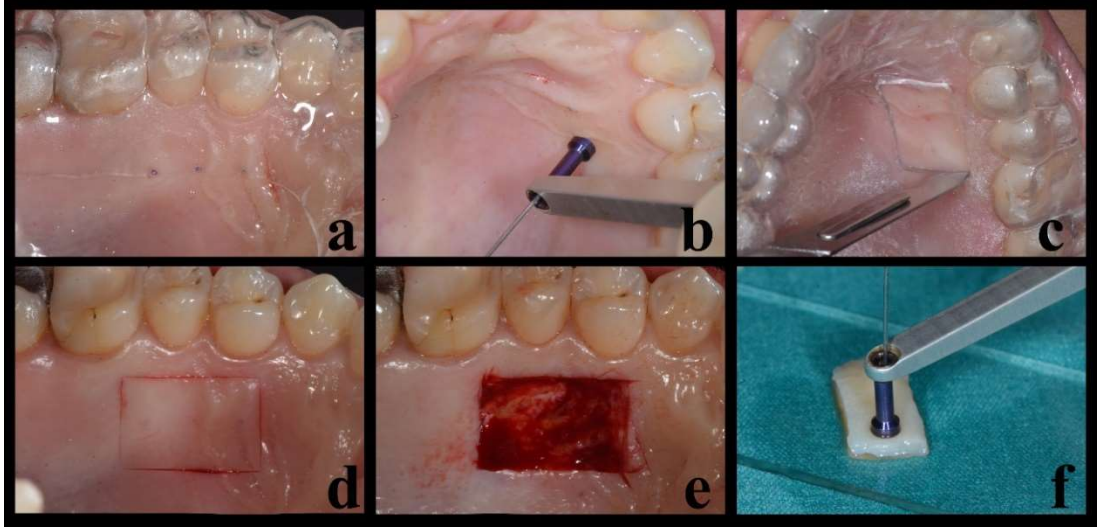
mezial ve distal kalınlık ölçümü noktalarından 2 mm uzakta olacak ve eni ve boyu sırasıyla 9 mm ve 14 mm olacak şekilde şablon hazırlandı (Şekil 1).



Şekil 1. Kalınlık ölçümü için model üzerinde belirlenen ölçüm noktaları (a, b), kalınlık ölçümü için hazırlanan şablon (c), greft alımı için hazırlanan şablon (d)

3.3.2. Palatinal Verici Bölge Mukoza Kalınlığı Ölçümü

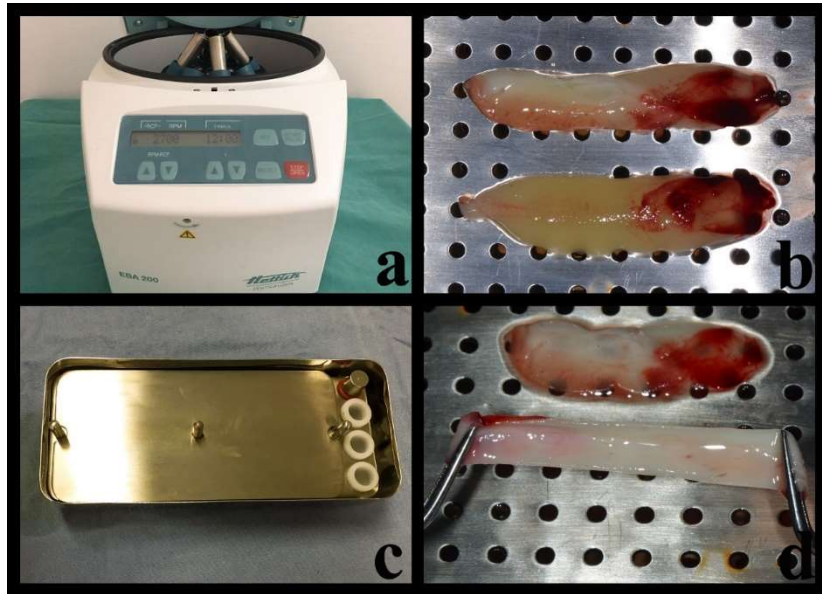
Operasyon öncesinde palatinus major ve nasopalatinus sinir bloğu anestezisi sonrası, daha önce hazırlanan kalınlık ölçümü şablonu hasta ağızına yerleştirilip noktalar Michigan '0' periodontal sond aracılığıyla boyayıcı solüsyon (Mira-2-Ton, Hager & Werken GmbH & Co. KG, Duisburg, Almanya) ile işaretlendi ve palatinal plak çıkarılarak ilgili noktalardan yumuşak doku kalınlığı ölçümleri yapıldı. Palatinal mukozanın kalınlığı, bilgisayar destekli otomatik periodontal sondun stent ucu kullanılarak (Florida Probe Corp., Gainesville, FL, ABD) ölçüldü. Bu bilgisayar destekli otomatik periodontal sondun ucu bir enjeksiyon iğnesi ile değiştirildi, 0, 3 ve 10 mm kalibre edildi ve ardından palatinal mukozanın kalınlığı doğrudan ölçüldü (Keskiner ve ark., 2016a) (Şekil 2). Ölçümler 3'er kez tekrarlanarak ortalama alındı ve tek bir değer elde edildi.



Şekil 2. Kalınlık ölçümü için hazırlanan şablon (a), işaretlenen ölçüm noktalarından kalınlık ölçümlerinin yapılması (b), greft alımı için hazırlanan şablon üzerinden insizyonun yapılması (c), verici bölgede bistüri ile çizilen greft sınırları (d), greft alımı sonrası verici bölge (e), alınan greft üzerinde kalınlık ölçümü yapılması (f)

3.3.3. T-TZF'nin Hazırlanması

SDG operasyonunda palatinal verici bölgeye uygulanacak T-TZF'nin hazırlanması için, operasyondan hemen önce hastalardan içerisinde antikoagülan bulunmayan 2 tane titanyum tüpe 20 ml kan alındı. Alınan kan 2700 rpm'de 12 dk santrifüj (Hettich EBA 200, Tuttlingen, Almanya) edildi (Şekil 3).



Şekil 3. Santrifüj cihazı (a), kırmızı kan hücresi tabakası uzaklaştırılmış fibrin yapısı (b), TZF kutusu (c), TZF'nin TZF kutusunda sıkıştırılması ile elde edilen dirençli otojen TZF membranı (d)

3.4. Cerrahi İşlemler

3.4.1. Serbest Dişeti Greftinin Alınması

Operasyondan önce hastalarda tüm asepsi ve antisepsi kurallarına riayet edildi. Operasyon öncesinde hazırlanan şablonun sınırları üzerinden 15 nolu bistüri ucu ile greft sınırları çizildi ve greft yaklaşık 1,5 mm kalınlığında alındı (Şekil 2).

3.4.2. Greft Kalınlığı Ölçümü

Daha önce boyayıcı ajan ile dokuda işaretlenmiş olan noktalardan greft üzerinden ölçüm yapıldı ve ölçümler 3'er kez tekrarlanarak alınan ortalama ile greft kalınlığı elde edildi (Şekil 2). İlk ölçülen başlangıç palatinal mukoza kalınlığından bu değer çıkarılarak verici bölgedeki ölçüm noktalarında rezidüel doku kalınlığı (RDK) hesaplandı. Diğer zamanlarda, palatinal mukoza kalınlığı doğrudan plak üzerinde belirlenen noktalardan ölçüldü. Yeni oluşan doku kalınlığı yüzdesi aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

Yeni oluşan doku kalınlığı =

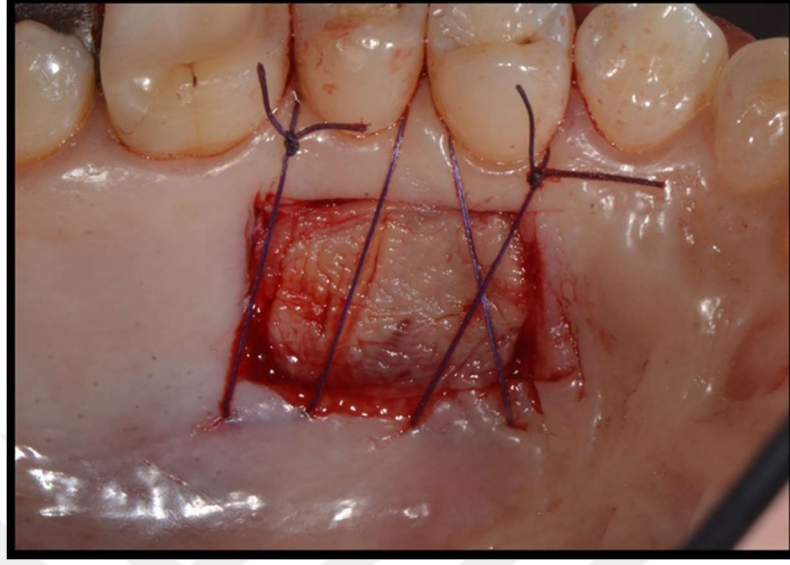
$$(\text{Belli bir zamanda ölçülen doku kalınlığı}) - (\text{Greft alındıktan sonraki RDK}) \times 100$$

Alınan greft kalınlığı

3.4.3. T-TZF'nin Palatinal Verici Bölgeye Uygulanması

Titanyum tüpteki fibrin jel bir doku penssi yardımıyla tüpten çıkarıldı. Alt kısmındaki kırmızı kan hücrelerinden zengin olan tabakanın bir kısmı el aleti yardımıyla sıyrıldı. Ortada bulunan lökosit ve trombosit zengin olan fibrin tabakasına zarar vermemek için bir kısmı jelde bırakıldı. Elde edilen T-TZF, TZF kutusunda sıkıştırılarak membran haline getirildi (Şekil 3). T-TZF membranının boyutu, palatinal yara alanını tamamen dolduracak şekilde ayarlandı ve T-TZF'nin palatinal verici bölgeye sabitlenmesinde kullanılan 4.0 vicryl suture, palatinal yaranın apikal kenarından en az 2 mm uzaklıktan geçecek, koronalde ise dişlere tutunacak şekilde suture edildi (Şekil 4). Hastalara operasyonun hemen ardından, verici bölge ile temas halinde olmayacak şekilde operasyon öncesinde hazırlanan palatinal plak 2 gün süreyle kullanıldı. Kontrol grubunda ise hastalara tek başına palatinal plak kullanıldı. Palatinal

mukozadan alınan greft alıcı sahaya 6-0 propilen suture ile suture edildi. Test grubunda palatinal bölgedeki suturelar 2 gün sonra alındı.



Şekil 4. Verici bölgeye yerleştirilmiş T-TZF

3.5. Operasyon Sonrası İşlemler

3.5.1. Hastaların Operasyon Sonrası Bakımı ve Bilgilendirilmesi

Hastalara operasyon bölgelerini 3-4 hafta fırçalamamaları ve diş ipi kullanmamaları söylendi. Bu süre içerisinde oral hijyenlerini koruyabilmeleri için operasyon bölgesi dışındaki bölgelerde normal günlük ağız bakımlarına devam etmeleri önerildi. Hastalara operasyon sonrası bakım için 7 gün boyunca günde 2 kez %0,2'lik klorheksidin glukonat ağız gargarası (Klorheksol) ve ağrı hissetmeleri halinde analjezik olarak 500 mg parasetamol içeren ağrı kesici tablet (Parol) reçete edildi. Ağrı kesici tablet kullanmaları halinde ilacı aldıkları günü ve adedini kaydetmeleri istendi. Bu süreçte hastalara ulaşabilecekleri bir telefon numarası verilerek herhangi bir şikayet anında arayabilecekleri söylendi. Ayrıca sutureların alınmasına kadar geçen sürede aşırı dudak ve yanak hareketlerinden kaçınmaları ve oluşabilecek travmalar konusunda dikkatli olmaları söylendi.

3.5.2. Hastaların Görsel Analog Skalası Hakkında Bilgilendirilmesi

Verici bölgedeki yara iyileşmesinin izlenmesinde, hastalara operasyon sonrası bir hafta boyunca ağrı, sekonder kanama ve ilave ağrı kesici tablet kullanımı, hastalara verilen görsel analog skalası (VAS) ile değerlendirildi. Bu skalada 0 (ağrı yok)-10 (dayanılmaz

ağrı) değerleri arasındaki çizgiye hastalardan palatinal bölgedeki yara alanından hissettikleri ağrı ve rahatsızlığı 7 gün boyunca kaydetmeleri istendi. Kanamanın değerlendirilmesinde, operasyon sonrasındaki hafta boyunca uzayan hemoraji hasta tarafından rapor edildi. Her hastadan operasyon sonrası bir hafta boyunca kullandıkları ilave ağrı kesicileri kaydetmeleri istendi. Operasyondan sonraki 7. gün bu formlar toplandı.

3.5.3. Epitelizasyon Alanının Belirlenmesi ve Klinik Fotoğrafların Çekilmesi

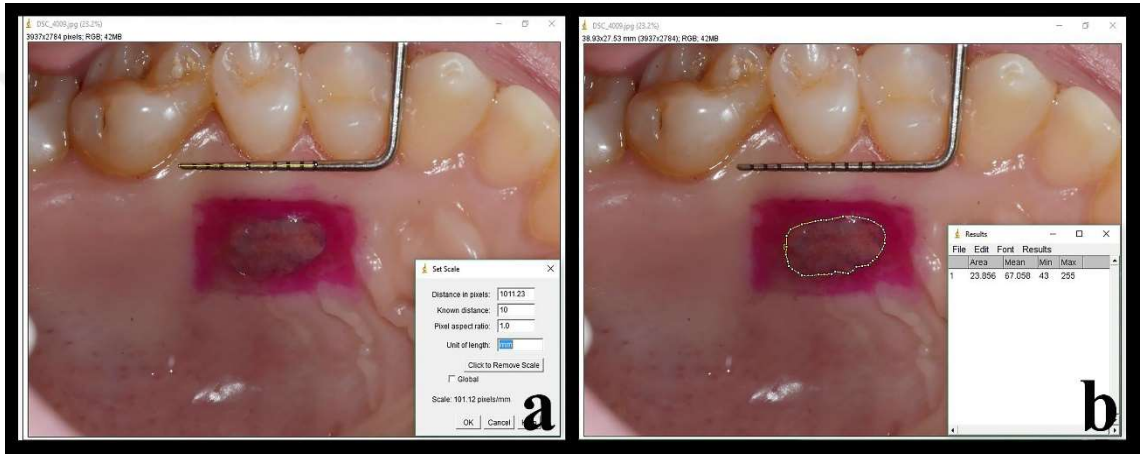
Test grubu ve kontrol grubundaki verici bölgelerde koyu boyanan bölgelerin yüzey alanları operasyondan 3, 7 ve 12 gün sonra ölçüldü. İyileşme sürecindeki yara yüzeyi epitelizasyonu plak boyayıcı solüsyonla (Mira-2-Ton, Hager & Werken GmbH & Co. KG, Duisburg, Almanya) incelendi (Özçelik ve ark., 2008). Bu işlem sırasında; operasyon bölgesi izole edildi, solüsyon taşıyıcı özel pamuk peletler aracılığı ile bölgeye uygulandı ve bölge steril serum fizyolojik ile yıkanarak dokuya yapışmayan solüsyon bölgeden uzaklaştırıldı. Ölçümlerin mm cinsinden belirlenebilmesi ve fotoğraflar üzerindeki ölçümlerin standardize edilebilmesi için Michigan ‘O’ periodontal sondu operasyon bölgesine yakın olacak şekilde dikey ve yatay olarak yumuşak doku üzerine konuldu ve fotoğraflar bu şekilde çekildi. Dijital fotoğraflarda standardizasyonların sağlanabilmesi için tüm hastalar aynı dental ünite ve aynı pozisyonda oturtuldu ve fotoğraflar sabit magnifikasyon ve uzaklıkta profesyonel dijital fotoğraf makinesi (D7000 Nikon, Tokyo, Japonya), mikro objektif (AF-S MICRO NIKKOR, Nikon, Tokyo, Japonya) ve halka flaş (15 MS-1 Metz, Metz-Werke GmbH & Co KG, Zirndorf, Almanya) kullanılarak çekildi. Klinik fotoğrafların çekiminde intraoral klinik fotoğrafların çekimi için tasarlanan ve yara alanının dikey açıdan çekilmesine izin veren özel aynalar (Crystal Mirrors IB01, Indusbello, Londrina, Brezilya) kullanıldı.

3.5.4. Verici Bölge Palatinal Mukoza Kalınlığı Ölçümü

Operasyon öncesi hazırlanmış plak kullanılarak belirlenen standart üç noktadan yapılan ölçümler, operasyon sonrası 1., 3., 6. ve 12. aylarda tekrarlanarak iyileşme sürecinde palatinal doku kalınlığındaki değişimler değerlendirildi. Ölçümler aynı noktadan 3 kez yapıp ortalaması alındı.

3.5.5. Klinik Fotoğraflar Üzerinde Ölçümlerin Yapılması

Fotoğraflar java tabanlı analiz programına aktarıldı (Image J 1.31o, National Institutes of Health, Bethesda, MD, ABD). Bilgisayar programı yardımıyla dikey ve yatay olarak yumuşak doku üzerine yerleştirilen 10 mm uzunluğunda Michigan ‘0’ periodontal sondun fotoğraftaki boyu, gerçek boyuna kalibre edildi ve boyalı verici bölge içindeki piksel sayısı program tarafından milimetre kareye dönüştürülerek alan hesaplandı (Şekil 5). Ölçümler 3’er kez tekrarlanarak ortalama alındı ve tek bir değer elde edildi. Verici bölgede epitelizasyonun değerlendirilmesi operasyondan sonraki 3, 7 ve 12. günlerde yapıldı.



Şekil 5. Periodontal sondun fotoğraftaki boyunun gerçek boyuna kalibre edilmesi (a), boyanan yara bölgesinin işaretlenmesi ve yüzey alanının hesaplanması (b)

3.5.6. Skar Dokusu ve Renk Uyumu Değerlendirmesi

Palatinal verici bölgede skar dokusu veya keloid varlığı veya yokluğu ve opere edilen bölgeye komşu olan mukoza ile renk uyumu analiz edildi. Operasyon öncesinde ve operasyondan sonraki 3, 7, 12. günlerde ve 1, 3, 6, 12. aylarda çekilen fotoğraflar görüntü analiz programına (Adobe Photoshop 8.0, Adobe Systems Inc., CA, ABD) aktarıldı ve yara alanı ve yaraya komşu bölge olmak üzere iki bölge kullanıldı. Görüntülerin renk analizleri, CIELAB sistemine göre gerçekleştirildi. Bu sistemde renk uzayı L*, a* ve b* koordinatlarıyla tanımlanmaktadır. L* değeri siyah-beyazlık ya da parlaklık derecesini gösterirken, a* değeri kırmızı-yeşil ekseninde, b* değeri ise sarı-mavi eksenindeki koordinatları belirlemektedir. Pozitif a* değeri kırmızı rengin, negatif a* değeri ise yeşil rengin arttığını gösterir. Aynı şekilde, pozitif b* değeri sarı rengin, negatif b* değeri ise maviliğin arttığının göstergesidir (Uchida ve ark., 1998) . Parlaklıktaki (beyazlıktaki) ve

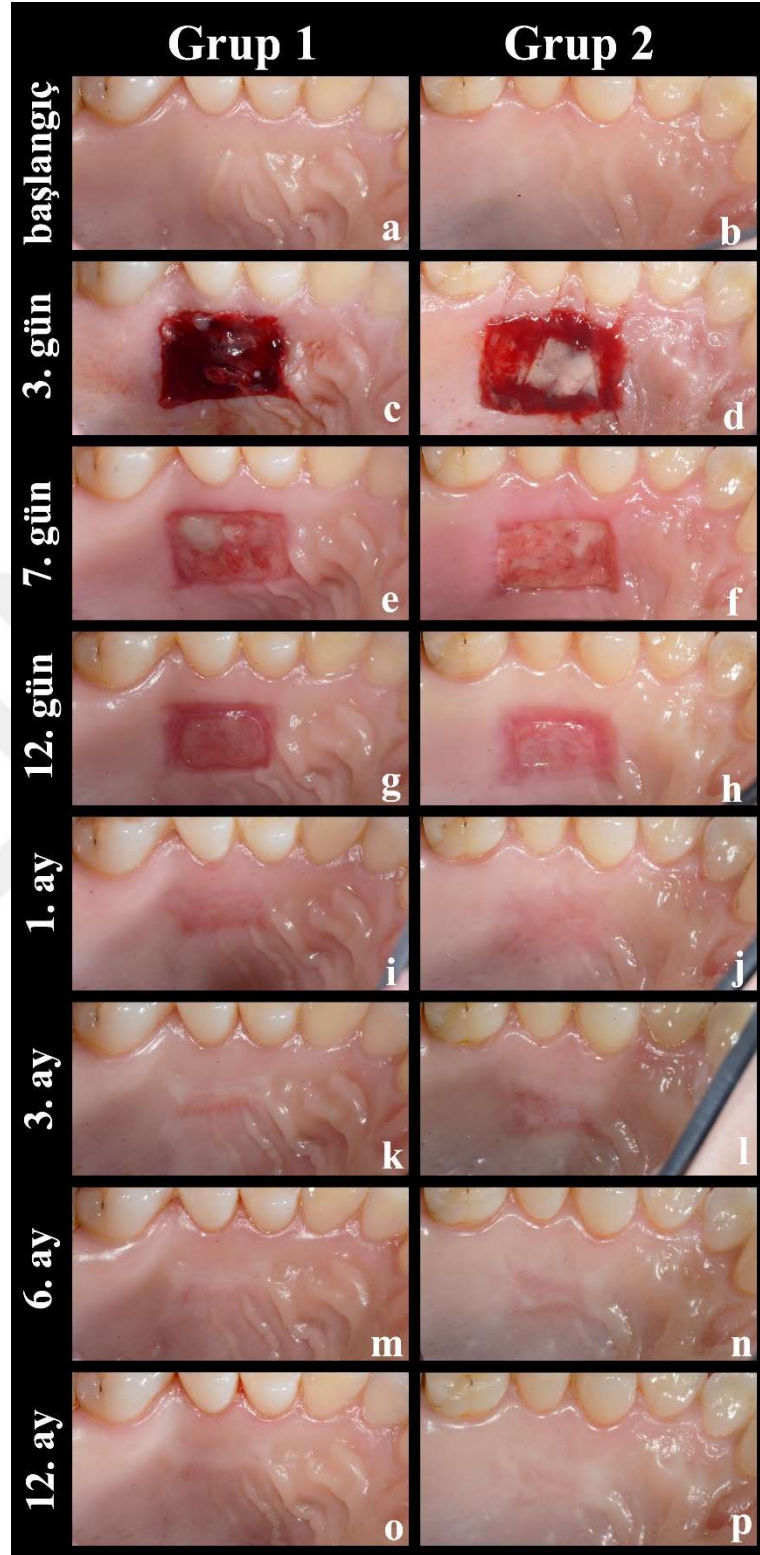
renk koordinatlarındaki değişiklikler ΔL^* , Δa^* , Δb^* olarak tanımlanır ve L_2-L_1 , a_2-a_1 , b_2-b_1 şeklinde hesaplanmaktadır. Burada 1 ve 2, parlaklık ve renk değerlerinin belirlendiği iki ayrı materyal veya durumdur.

Sonuç olarak, toplam renk değişikliği olan ΔE^* , parlaklık (L^*), kırmızı-yeşil kroma skalası (a^*), sarı-mavi kroma skalası (b^*) kullanılarak aşağıdaki denklem ile elde edildi (Jung ve ark., 2004).

$$\Delta E^* = [(L.\text{yara merkezi} - L.\text{komşu bölge})^2 + (a.\text{yara merkezi} - a.\text{komşu bölge})^2 + (b.\text{yara merkezi} - b.\text{komşu bölge})^2]^{1/2}$$

3.5.7. Duyu Kaybı Değerlendirmesi

Operasyondan sonraki 3., 7. ve 12. günlerde ve 1., 3., 6. ve 12. aylarda, verici bölgenin etrafında duyu kaybının belirlenmesinde Michigan '0' periodontal sondu ile 4 nokta (apikal, koronal, mezial ve distal) ayırım skalası kullanıldı (Del Pizzo ve ark., 2002). Objektif olarak duyu kaybının test edilebilmesi için, palatinal verici bölge etrafına periodontal sondun ucunun temas ettirilmesi ve sürtünme hareketi yapıldı. Güvenilir bir karşılaştırma olması için operasyon öncesinde de aynı hareketler uygulandı. Hastalardan duyu kaybını şiddetli, orta veya duyu kaybı yok şeklinde derecelendirmeleri istendi.



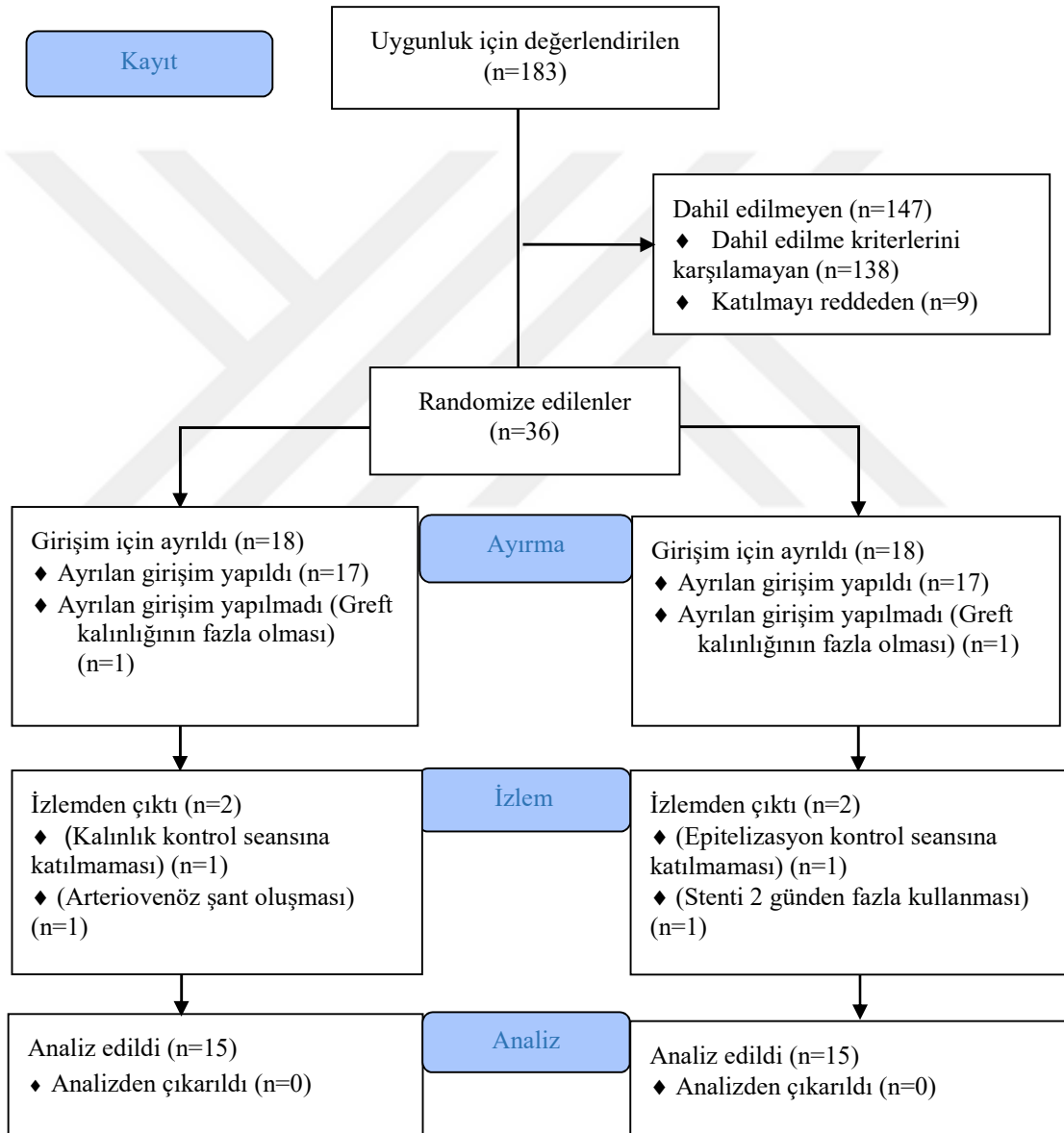
Şekil 6. Grup 1 ve Grup 2’de operasyon öncesi verici bölge (a, b), 3. gün yara iyileşmesi (c, d), 7. gün yara iyileşmesi (e, f), 12. gün yara iyileşmesi (g, h), 1. ay yara iyileşmesi (i, j), 3. ay yara iyileşmesi (k, l), 6. ay yara iyileşmesi (m, n), 12. ay yara iyileşmesi (o, p)

3.6. İstatistiksel Analizler

Örneklem büyüklüğü birincil değişken olan epitelizasyon alanı dikkate alınarak hesaplandı. Çalışmada %80 güç ve %5 tip-1 hata ile, epitelizasyon alanı değişkeni için her grupta 15 hasta olacak şekilde örneklem büyüklüğü belirlendi. Muhtemel hasta kayıplarına karşı hasta sayısı %20 oranında artırılarak 36 hasta çalışmaya dahil edildi. Elde edilen verilerin analizi IBM SPSS istatistik V.21.0 (Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Veriler normal dağılım göstermediği için Grup 1 ve Grup 2'ye ait verici bölge epitelizasyon alanları, palatinal mukoza kalınlığı, VAS, renk uyumu ve duyu kaybı parametrelerinin gruplar arası karşılaştırmaları Mann Whitney –U testi ile yapıldı. Grup içi zamana bağlı karşılaştırmalar Friedman testi ve Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Değerler ortanca (%25-%75) olarak verildi. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı. Bonferroni düzeltmesi yapılan analizlerde anlamlılık düzeyi $0,05/karşılaştırma\ sayısı$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 36 hasta dahil edildi. Operasyon sırasında ve sonrasındaki dönemde çeşitli sebepler ile 6 hasta çalışma dışı kaldı (Şekil 7). Çalışmada verileri analiz edilen 30 hastanın yaş dağılımında (Grup 1: $26,39 \pm 5,53$; Grup 2: $27,26 \pm 5,42$) ve cinsiyet dağılımında (Grup 1: 8 erkek, 7 kadın; Grup 2: 7 erkek, 8 kadın) Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).



Şekil 7. Çalışma akışı

Aynı hastada farklı takip randevularında farklı ölçümler yapıldığı için, sigara içimi, ilaç kullanımı ve sistemik durum gibi hasta ile ilgili faktörler istatistiksel analiz öncesinde sorgulandı ve bu faktörler çalışma süresi boyunca değişmedi.

3.1. Epitelizasyon Alanı Ölçümlerinin Analiz Sonuçları

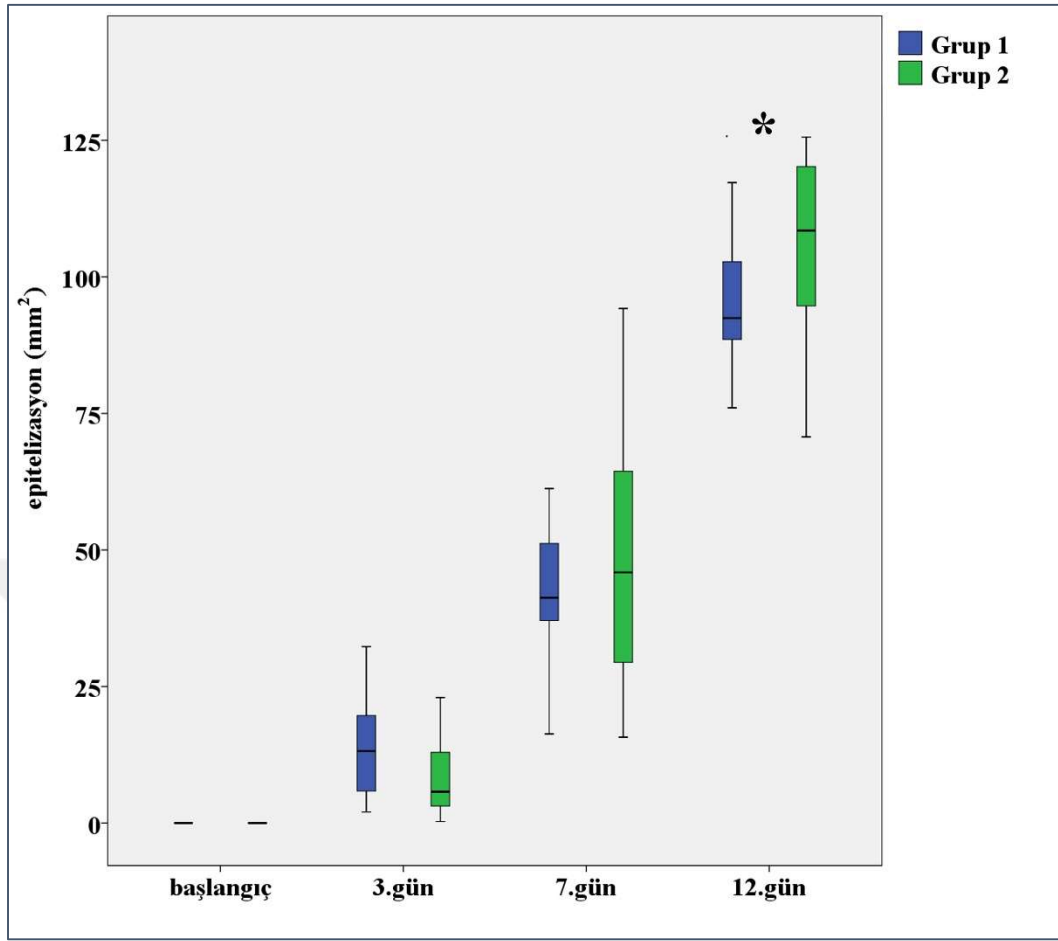
Koyu boyanan alanlar yeterli epiteli bulunmayan ve hala iyileşmekte olan alanlar olarak kabul edildi ve istatistiksel analiz ile karşılaştırıldı. Verici bölge epitelizasyon alanına ait yüzdelerin gruplar arası karşılaştırılmaları Tablo 2’de gösterilmektedir. Grup 1 ve Grup 2’de 3. gün ve 7. günde epitelizasyon alanlarına ait yüzdelar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$), Grup 2’de epitelizasyon alanı yüzdesinin 12. günde, Grup 1’de epitelizasyon alanı yüzdesine göre daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$).

Tablo 2. Epitelizasyon alanlarına ait yüzdelerin gruplar arası karşılaştırılması

	Başlangıç	3. Gün	7. Gün	12. Gün
Grup 1	100 (100-100)	10,47 (4,33-16,23)	32,75 (29,32-41,69)	73,38 (69,61-82,06)
Grup 2	100 (100-100)	4,55 (2,35-11,46)	36,42 (23,23-51,19)	86,10 (74,68-95,88)
P değeri	n/a	0,129	0,486	0,027*

*Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$) (Mann Whitney-U testi)

Verici bölgede epitelizasyon alanlarının zamana bağlı değişimleri Şekil 8’de gösterilmektedir. Grup 1 ve Grup 2’de epitelizasyon alanları arasında 3. gün ve 7. günde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$), Grup 2’de epitelizasyon alanının 12. günde, Grup 1’de epitelizasyon alanına göre daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$).



Şekil 8. Grup 1 ve Grup 2’de epitelizeasyon alanı değişimi (mm²)

Friedman testi ve Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon testi ile yapılan analiz sonuçlarına göre, tüm kontrol seansları arasında ve kontrol seansları ile başlangıç ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0,008$).

3.2. Palatinal Mukoza Kalınlık Ölçümlerinin Analiz Sonuçları

Palatinal mukoza kalınlık ölçümleri ve yüzdeleri Tablo 3 ve Tablo 4’te gösterilmektedir. Operasyon sırasında elde edilen greft kalınlıkları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Ameliyat sonrası palatinal mukoza kalınlıkları zamana bağlı bir şekilde artmıştır.

Tablo 3. Palatinal mukoza kalınlıklarının gruplar arası karşılaştırılması (mm)

	Ölçüm Noktaları	Başlangıç	RDK	Greft	1. Ay	3. Ay	6. Ay	12. Ay
Grup 1	Mezial	3,88 (3,56-4,20)	2,28 (1,86-2,64)	1,63 (1,56-1,67)	3,00 (2,62-3,23)*	3,30 (2,96-3,51)	3,70 (3,37-3,99)	3,79 (3,46-4,18)
	Orta	3,75 (3,32-4,07)	2,22 (1,73-2,53)	1,55 (1,46-1,63)	2,65 (2,22-2,96)*	2,99 (2,67-3,36)	3,45 (3,06-3,70)	3,63 (3,19-4,02)
	Distal	3,62 (3,16-3,84)	2,13 (1,60-2,36)	1,52 (1,42-1,59)	2,68 (2,23-2,91)*	3,04 (2,65-3,30)	3,41 (2,93-3,58)	3,60 (3,10-3,79)
Grup 2	Mezial	4,05 (3,50-4,59)	2,37 (1,89-2,97)	1,60 (1,53-1,68)	3,52 (2,91-4,01)*	3,68 (3,06-4,20)	3,88 (3,32-4,46)	4,04 (3,42-4,57)
	Orta	3,88 (3,31-4,40)	2,25 (1,84-2,86)	1,55 (1,47-1,63)	3,10 (2,59-3,56)*	3,35 (2,85-3,91)	3,65 (3,12-4,14)	3,82 (3,28-4,39)
	Distal	3,68 (3,16-4,20)	2,11 (1,70-2,73)	1,47 (1,43-1,57)	3,05 (2,52-3,52)*	3,30 (2,73-3,87)	3,53 (3,02-4,07)	3,67 (3,12-4,20)

*Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$) (Mann Whitney-U testi)

Tablo 4. Palatinal mukoza kalınlıklarına ait yüzdelerin gruplar arası karşılaştırılması (%)

	Ölçüm Noktaları	1. Ay	3. Ay	6. Ay	12. Ay
Grup 1	Mezial	74,86 (73,25-78,41)*	83,91 (82,44-85,70)*	94,61 (93,49-95,84)	97,98 (97,16-99,45)
		68,60 (66,06-71,35)*	81,48 (79,52-82,88)*	92,12 (88,61-93,02)	97,47 (96,00-98,62)
	Orta	72,97 (69,61-75,30)*	83,96 (81,51-86,25)*	93,32 (90,76-95,32)	97,91 (97,10-99,12)
		86,44 (82,47-88,42)*	90,56 (88,86-92,18)*	95,99 (94,82-97,10)	99,79 (98,58-100,00)
	Distal	80,96 (77,81-82,41)*	87,75 (84,43-89,23)*	93,81 (93,08-94,86)	99,09 (98,43-100,00)
		83,11 (80,58-84,98)*	89,28 (87,13-92,34)*	95,16 (94,63-96,95)	99,30 (98,42-100,00)
Grup 2	Mezial	86,44 (82,47-88,42)*	90,56 (88,86-92,18)*	95,99 (94,82-97,10)	99,79 (98,58-100,00)
		80,96 (77,81-82,41)*	87,75 (84,43-89,23)*	93,81 (93,08-94,86)	99,09 (98,43-100,00)
	Orta	83,11 (80,58-84,98)*	89,28 (87,13-92,34)*	95,16 (94,63-96,95)	99,30 (98,42-100,00)
		86,44 (82,47-88,42)*	90,56 (88,86-92,18)*	95,99 (94,82-97,10)	99,79 (98,58-100,00)
	Distal	80,96 (77,81-82,41)*	87,75 (84,43-89,23)*	93,81 (93,08-94,86)	99,09 (98,43-100,00)
		83,11 (80,58-84,98)*	89,28 (87,13-92,34)*	95,16 (94,63-96,95)	99,30 (98,42-100,00)

*Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$) (Mann Whitney-U testi)

Yapılan analiz sonucunda alınan greft kalınlığı, rezidüel doku kalınlığı, palatinal bölge başlangıç mukoza kalınlığı, palatinal mukoza 3. ay kalınlığı, palatinal mukoza 6. ay kalınlığı, palatinal mukoza 12. ay kalınlığı ölçümlerinde tüm ölçüm noktalarında gruplar arasında fark bulunmazken ($p>0,05$), palatinal mukoza 1. ay kalınlığı ölçümlerinde tüm ölçüm noktalarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

Grup 2’de elde edilen palatinal mukoza kalınlığı 3 ölçüm noktası ortalama ortanca değerinin 1. ayda sırasıyla [3,22 mm (2,68 mm-3,70 mm)], Grup 1’de elde edilen ortalama ortanca değerine göre sırasıyla [2,78 mm (2,36 mm-3,03 mm)] istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Ayrıca, 1. ay ve 3. ayda Grup 2’de ölçülen palatinal mukoza kalınlığı yüzdelerinin sırasıyla [%83,84 (%80,31-%84,93)] ve [%89,14 (%87,02-%91,41)], Grup 1’de ölçülen palatinal mukoza kalınlığı yüzdelerinden sırasıyla [%71,99 (%69,80-%74,52)] ve [%83,20 (%81,27-%84,77)], istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$).

Yeni oluşan palatinal mukoza kalınlık ölçümleri ve yüzdelerinin gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 5 ve Tablo 6’da gösterilmektedir. Yeni oluşan palatinal mukoza

kalınlığı ölçümlerinde Grup 2’de 1. ve 3. ayda sırasıyla [0,87 mm (0,77 mm-0,99 mm)] ve [1,12 mm (1,06 mm-1,26 mm)], Grup 1’e göre sırasıyla [0,61 mm (0,39 mm-0,66 mm)] ve [0,99 mm (0,77 mm-1,08 mm)] ortalama ortanca yeni oluşan palatinal mukoza kalınlığı değerinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlenirken ($p<0,05$), gruplar arasında 6. ve 12. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 5. Yeni oluşan palatinal mukoza kalınlıklarının gruplar arası karşılaştırılması (mm)

	Ölçüm Noktaları	1. Ay	3. Ay	6. Ay	12. Ay
Grup 1	Mezial	0,74 (0,52-0,84)*	1,04 (0,86-1,21)*	1,42 (1,32-1,51)	1,56 (1,52-1,66)
		0,47 (0,19-0,53)*	0,90 (0,69-0,98)*	1,22 (1,09-1,34)*	1,45 (1,39-1,52)
	Orta	0,57 (0,43-0,68)*	1,00 (0,81-1,07)*	1,34 (1,19-1,34)	1,45 (1,38-1,53)
		0,97 (0,93-1,14)*	1,23 (1,13-1,34)*	1,43 (1,37-1,54)	1,57 (1,49-1,71)
	Distal	0,79 (0,63-0,89)*	1,02 (0,96-1,20)*	1,33 (1,26-1,42)*	1,53 (1,44-1,61)
		0,87 (0,77-0,98)*	1,11 (1,06-1,22)*	1,31 (1,27-1,43)	1,47 (1,40-1,55)
Grup 2	Mezial	0,74 (0,52-0,84)*	1,04 (0,86-1,21)*	1,42 (1,32-1,51)	1,56 (1,52-1,66)
		0,47 (0,19-0,53)*	0,90 (0,69-0,98)*	1,22 (1,09-1,34)*	1,45 (1,39-1,52)
	Orta	0,57 (0,43-0,68)*	1,00 (0,81-1,07)*	1,34 (1,19-1,34)	1,45 (1,38-1,53)
		0,97 (0,93-1,14)*	1,23 (1,13-1,34)*	1,43 (1,37-1,54)	1,57 (1,49-1,71)
	Distal	0,79 (0,63-0,89)*	1,02 (0,96-1,20)*	1,33 (1,26-1,42)*	1,53 (1,44-1,61)
		0,87 (0,77-0,98)*	1,11 (1,06-1,22)*	1,31 (1,27-1,43)	1,47 (1,40-1,55)

*Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$) (Mann Whitney-U testi)

Yeni oluşan palatinal mukoza kalınlığı yüzdelerinin Grup 2’de 1. ay, 3. ay ve 6. ayda sırasıyla [%57,77 (%52,37-%61,49)], [%72,64(%70,15-%77,07)] ve [%88,55 (%86,41-%89,47)], Grup 1’e göre sırasıyla [%38,68 (%26,05-%40,27)], [%60,81 (%53,27-%66,41)] ve [%83,51 (%79,58-%87,05)] istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$).

Tablo 6. Yeni oluşan palatinal mukoza kalınlığına ait yüzdelerin gruplar arası karşılaştırılması (%)

	Ölçüm Noktaları	1. Ay	3. Ay	6. Ay	12. Ay
Grup 1	Mezial	29,94 (13,29-32,03)*	61,29 (55,41-69,33)*	87,73 (84,05-89,80)*	95,57 (93,87-98,27)
		38,05 (29,94-43,71)*	55,55 (46,85-61,78)*	80,19 (72,02-83,13)*	94,45 (91,45-96,43)
	Orta	61,29 (55,41-69,33)*	62,49 (54,29-69,68)*	82,72 (79,59-90,00)*	97,27 (95,69-99,54)
		63,62 (61,74-69,33)*	77,65 (73,86-79,43)*	90,78 (88,70-91,90)*	99,48 (96,72-100,00)
	Distal	50,46 (44,06-53,55)*	67,37 (64,33-72,59)*	84,87 (83,67-87,57)*	97,82 (97,14-100,00)
		58,51 (52,55-61,78)*	74,26 (72,08-77,62)*	89,10 (87,07-91,19)*	98,37 (97,14-100,00)
Grup 2	Mezial	29,94 (13,29-32,03)*	61,29 (55,41-69,33)*	87,73 (84,05-89,80)*	95,57 (93,87-98,27)
		38,05 (29,94-43,71)*	55,55 (46,85-61,78)*	80,19 (72,02-83,13)*	94,45 (91,45-96,43)
	Orta	61,29 (55,41-69,33)*	62,49 (54,29-69,68)*	82,72 (79,59-90,00)*	97,27 (95,69-99,54)
		63,62 (61,74-69,33)*	77,65 (73,86-79,43)*	90,78 (88,70-91,90)*	99,48 (96,72-100,00)
	Distal	50,46 (44,06-53,55)*	67,37 (64,33-72,59)*	84,87 (83,67-87,57)*	97,82 (97,14-100,00)
		58,51 (52,55-61,78)*	74,26 (72,08-77,62)*	89,10 (87,07-91,19)*	98,37 (97,14-100,00)

*Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$) (Mann Whitney-U testi)

Palatinal mukoza kalınlıklarının Grup 1 ve Grup 2’de perifer ve merkez ölçüm noktaları arasındaki karşılaştırmaları Tablo 7’de gösterilmektedir. Grup 1 ve Grup 2 de mezial ve distal ölçüm noktalarından oluşan perifer ölçüm noktaları doku kalınlığı, 1., 3., ve 6. ayda merkez ölçüm noktalarındaki doku kalınlığından istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

Tablo 7. Grup 1 ve Grup 2’de perifer ve merkez ölçü noktalarındaki mukoza kalınlıklarının karşılaştırılması

	Grup 1			Grup 2		
	Perifer	Merkez	P	Perifer	Merkez	P
1. Ay	0,66 (0,46-0,74)	0,47 (0,19-0,53)	0,00*	0,91 (0,85-1,05)	0,78 (0,63-0,88)	0,00*
3. Ay	1,02 (0,83-1,12)	0,90 (0,69-0,98)	0,00*	1,15 (1,10-1,26)	1,02 (0,96-1,19)	0,00*
6. Ay	1,38 (1,25-1,41)	1,22 (1,09-1,34)	0,00*	1,37 (1,33-1,47)	1,32 (1,26-1,42)	0,00*
12. Ay	1,51 (1,46-1,61)	1,45 (1,39-1,52)	0,00*	1,50 (1,44-1,62)	1,53 (1,43-1,61)	0,639

*Grup 1 ve Grup 2’de perifer ve merkez ölçüm noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$) (Friedman testi ve Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon testi)

3.3. VAS Değerlerinin Analiz Sonuçları

VAS değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması Tablo 8’de gösterilmektedir. Grup 1 ve Grup 2 arasında ağrı, kanama ve kullanılan ağrı kesici tablet miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Ayrıca, her iki grupta da operasyon günündeki ağrı ve kanama VAS değerleri, operasyon sonrası 1. gün değerlerine göre istatistiksel olarak daha fazla bulundu ($p<0,007$).

Tablo 8. VAS değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

		0. Gün	1. Gün	2. Gün	3. Gün	4. Gün	5. Gün	6. Gün	7. Gün
Grup 1	Ağrı	4 (2-8)	1,5* (1-5)	0 (0-3)	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-3)	0 (0-2)	0 (0-1)
		4 (2-6)	1* (1-3)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
	Kanama	2 (2-2)	2 (1-2)	1,5 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-1)	0 (0-1)
		5 (1-6)	1* (0-3)	1 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
	Kesici	3 (1-5)	0,5* (0-2)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
		1,5 (1-2)	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)
Grup 2	Ağrı	5 (1-6)	1* (0-3)	1 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
	Kanama	3 (1-5)	0,5* (0-2)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
	Ağrı	1,5 (1-2)	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)
	Kesici	1,5 (1-2)	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)

Not: Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$) (Mann Whitney-U testi)

* Başlangıç VAS değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,007$) (Friedman testi ve Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon testi)

3.4. Renk Uyumu Ölçümlerinin Analiz Sonuçları

Renk uyumu ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 9’da gösterilmektedir. Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Grup 1 ve Grup 2’de operasyon öncesi renk uyumu değerleri ile 3, 6 ve 12. aylarda ölçülen renk uyumu değerleri arasında fark bulunmazken ($p>0,007$), operasyon

öncesi renk uyumu değerleri ile 3, 7, 12. günlerde ve 1. ayda ölçülen renk uyumu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0,007$).

3.5. Duyu Kaybı Ölçümlerinin Analiz Sonuçları

Duyu kaybı ölçüm değerleri ve gruplar arası karşılaştırmalar Tablo 10'da gösterilmektedir. Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Her iki grupta da operasyon sonrası 1., 3., 6. ve 12. aylarda ölçülen duyu kaybı değerleri ile başlangıç duyu kaybı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p>0,007$), 3., 7. ve 12. günlerde ölçülen duyu kaybı değerleri ile başlangıç duyu kaybı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0,007$).

Tablo 9. Renk uyumu ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Başlangıç	3. Gün	7. Gün	12. Gün	1. Ay	3. Ay	6. Ay	12. Ay
Grup 1	2,83 (1,41-4,12)	26,71 (21,05-33,55)	10,81 (8,70-13,14)	7,89 (6,30-11,05)	6,32 (5,18-8,22)	5,47 (3,59-6,92)	3,81 (2,40-3,74)	2,83 (2,39-3,74)
Grup 2	3,15 (2,24-3,84)	25,43 (20,82-32,78)	10,70 (7,43-13,03)	9,21 (6,59-10,84)	5,79 (4,98-7,28)	4,35 (2,389-5,89)	2,64 (2,15-3,85)	2,64 (2,15-3,85)
P*	0,628	0,839	0,696	0,815	0,696	0,719	0,542	0,767

*Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$) (Mann Whitney-U testi)

Tablo 10. Duyu kaybı ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Ölçüm Noktaları	Grup 1								Grup 2							
		Operasyon Öncesi	3. Gün	7. Gün	12. Gün	1. Ay	3. Ay	6. Ay	12. Ay	Operasyon Öncesi	3. Gün	7. Gün	12. Gün	1. Ay	3. Ay	6. Ay	12. Ay
Batırma	Mezial	0 (0-0)	1 (1-2)	1 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	1 (1-2)	1 (1-1)	1 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
	Distal	0 (0-0)	1 (1-2)	1 (1-1)	1 (0-1)	0 (0-0,25)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	1 (1-2)	1 (1-1)	1 (0-1)	0 (0-0,25)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
	Apikal	0 (0-0)	1 (1-1)	1 (1-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
	Koronal	0 (0-0)	1 (1-1)	1 (1-1)	0 (0-1)	0 (0-0,25)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	1 (1-1)	1 (0,75-1)	0 (0-1)	0 (0-0,25)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Sürtme	Mezial	0 (0-0)	1 (1-2)	1 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	1 (0,75-1,25)	1 (0-1)	1 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
	Distal	0 (0-0)	1 (1-1)	1 (1-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	1 (1-1)	1 (1-1,25)	1 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
	Apikal	0 (0-0)	1 (1-1)	1 (1-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	1 (1-1,25)	1 (1-1,25)	1 (0-1)	0 (0-0,25)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
	Koronal	0 (0-0)	1 (1-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	1 (1-1)	1 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)

Not: Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p>0,05$) (Mann Whitney-U testi)

5. TARTIŞMA

SDG operasyonundan sonraki palatinal bölgedeki ağrı, kanama ve iyileşmenin gecikmesi gibi komplikasyonları azaltmak için verici bölgede oluşturulan yara boyutlarının azaltılması, primer kapanma sağlanabilen greft alma yöntemlerinin geliştirilmesi, lazer uygulanması, palatinal yara yerini koruyacak plakların hazırlanması ve hemostatik ajanların kullanılması gibi çeşitli yöntemler denenmiştir (Farnoush, 1978; Saroff ve ark., 1982; Harris, 1997; Rossman ve Rees, 1999; Del Pizzo ve ark., 2002; Dias ve ark., 2015). Ancak, SDG operasyonu sonrası palatinal plaklar kullanılmasına rağmen, iyileşmenin erken döneminde BDG grubuna göre daha fazla ağrı rapor edilmiştir (Del Pizzo ve ark., 2002; Griffin ve ark., 2006; Wessel ve Tatakis, 2008). Bunlara ek olarak yara bölgesine TZF uygulanması en güncel yaklaşımlardan biridir. Ancak, literatürde TZF'nin SDG operasyonu sonrası palatinal verici bölge iyileşmesi üzerine etkisinin araştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır ve iyileşmenin değerlendirilmesinde yetersiz ve objektif olmayan yöntemler kullanılmıştır (Jain ve ark., 2012; Kulkarni ve ark., 2014; Reddy ve ark., 2015; Femminella ve ark., 2016; Ustaoglu ve ark., 2016).

Sigara kullanımının yara iyileşmesi üzerine negatif etkileri olduğu bilinmektedir (Siana ve ark., 1989; Jensen ve ark., 1991; Ahn ve ark., 2008). Sigaranın fagositozu azalttığı, marjinyasyon ve diyapedezi geciktirdiği, lökositlerin ven ve arterlerin endoteline tutunmasını engellediği rapor edilmiştir (MacFarlane ve ark., 1992). Sigara içenlerde operasyon sonrası iyileşmede gecikme ve enfeksiyon, yara yırtılması, yara ve flep nekrozu, yaranın gerilim direncinde azalma gibi komplikasyonların arttığı gösterilmiştir (Chan ve ark., 2006; Ahn ve ark., 2008). Oral cerrahide, sigara içenlerde rutin oral cerrahi ve implant cerrahisi işlemlerinde iyileşmede gecikmeler rapor edilmiştir (Levin ve Schwartz-Arad 2005; Balaji, 2008). Bu bilgiler göz önüne alınarak çalışmamıza sigara içen bireyler dahil edilmemiştir.

Yapılan çalışmalar testosteronun dermal yara iyileşmesindeki önemini ve bu hormonun immün yanıtlara değiştirici etkilerini göstermiştir (Ashcroft and Mills, 2002; Cutolo ve ark., 2002; Ashcroft ve ark., 2003; Gilliver ve ark., 2003; Palaszynski ve ark., 2004). Genellikle, düşük testosteron seviyeleri daha hızlı iyileşme süreleri ile ilişkilidir (Ashcroft ve Mills, 2002; Ashcroft ve ark., 2003; Gilliver ve ark., 2003). Bunun sebebinin testosteronun, keratinositlere karşı mitojen olan IL-6 seviyelerini düşürmesi ile ilgili olabileceği söylenmektedir (Ashcroft ve Mills, 2002). Ancak, mukozal dokularda

erkeklerin kadınlardan daha hızlı iyileştiğini rapor eden çalışmalar da mevcuttur (Engeland ve ark., 2009). Çalışmamızda gruplar arasında cinsiyet farkı olmadığından yara yeri iyileşmesine cinsiyetin etkisi olmamıştır.

Yaşlanma ile beraber yaraların daha yavaş iyileştiği sıklıkla rapor edilmesine rağmen (Goodson ve Hunt, 1979; Fenske ve Lober, 1986; Gerstein ve ark., 1993), yaşlı ve genç erişkinlerin iyileşme oranlarında herhangi bir fark göstermediğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Van de Kerkhof ve ark., 1994; Cook ve Dzubow, 1997). Bu nedenle, yaşlanmanın insanda yara iyileşmesini geciktireceği tartışmalıdır. Engeland ve ark. (2006), yaş farklılıklarının mukozal yara iyileşmesine etkisini inceledikleri çalışmalarında, mukozal yaraların cinsiyete bakılmaksızın, 50 yaşın üzerindeki erişkinlerde daha yavaş iyileştiği rapor edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen bireylerin yaş aralıkları yaşlanmanın yara iyileşmesini olumsuz etkileyecek muhtemel etkisinden uzaktır.

Periodontal cerrahide uygulanan birçok işlem sonucu kapalı yara bölgesi olduğu için hemostatik ajanların değerlendirilmesine izin vermemektedir. Fakat hemostatik ajanların değerlendirilmesinde palatinal verici yara bölgesinin kullanımı yüzeysel ve ölçülebilir olduğu için idealdir. Palatinal verici bölge gözlem yapılabilmesi için ulaşılabilir ve greft alındıktan sonra kanama zamanı kolaylıkla ölçülebilir. Ayrıca damaktan alınan doku kalınlığı ölçülebilir ve standardize edilebilir (Rossmann ve Rees, 1999).

Operasyonu uygulayan hekimin deneyimi de işlemlerin başarısını etkileyen faktörlerden biridir. Çalışmamızda uygulanan cerrahi işlemlerin tamamı aynı deneyimli hekim tarafından gerçekleştirilmiştir.

TZF, bir kan örneğinin iyileşme ve bağışıklığa faydalı tüm bileşenlerini bir fibrin membranda toplayan immün ve trombosit konsantratıdır (Dohan Ehrenfest ve ark., 2006c). Ayrıca TZF'nin, doku rejenerasyonunda rol oynayan hücrelerin taşınmasında bir vasıta olarak rol oynadığı ve yara iyileşmesi için çevreyi uyaran, 1 ve 4. haftalar arasında devamlı olarak salınan büyüme faktörlerini bulundurduğu düşünülmektedir (Chang ve Zhao, 2011; Wu ve ark., 2012; Kawase ve ark., 2015).

TZF'nin diş hekimliğinde kullanımı ile ilgili pek çok deneysel hayvan ve klinik çalışma yapılmıştır. Reimplantasyon (Tambakad ve Naidu, 2016), gömük 20 yaş diş cerrahisi (Doiphode ve ark., 2016), sinüs yükseltme operasyonları (Kassolis ve ark., 2000;

Danesh-Meyer ve ark., 2001; Lozada ve ark., 2001; Mazor ve ark., 2004; Torres ve ark., 2009), kemik içi defektler (Camargo ve ark., 2002; Okuda ve ark., 2005; Agarwal ve ark., 2016; Hou ve ark., 2016), furkasyon defektleri (Pradeep ve ark., 2009), çekim boşluğu defektleri (Alissa ve ark., 2010; Arenaz-Bua ve ark., 2010; Celio-Mariano ve ark., 2012) ve dişeti çekilmelerinin tedavisinde (Petrungaro, 2001; Huang ve ark., 2005b; Jankovic ve ark., 2007) kullanımı ile ilgili raporlar mevcuttur.

TZF ve TZP'nin anjiyojenik potansiyellerinin karşılaştırıldığı çalışmada, TZF membranının neovaskülarizasyonda TZP'ye göre daha etkili olduğu ve yara iyileşmesinde sadece yapı iskelesi olarak değil, anjiyojenik faktör rezervuarı olarak da rol oynadığı belirtilmiştir (Kobayashi ve ark., 2015).

Tsay ve ark. (2005), TZP içeriğindeki büyüme faktörlerinin %80'inin ilk gün içerisinde salındığını ortaya koymuştur. TZF'nin ise fibrin ağ yapısı gereği trombositleri ve büyüme faktörlerini içerisinde hapsedip bu salınımı daha yavaş yaparak yara iyileşmesinin daha ileriki aşamalarına da katkıda bulunabileceği düşünülmüştür.

He ve ark.'nın (2009) çalışmasına göre, TZP'de büyüme faktörlerinin salınımının birinci gün en fazla olduğu, hızlı bir şekilde azaldığı ve yedi gün sonra salınımlarının gözlenmediği rapor edilmiştir. TZF'de ise büyüme faktörlerinin zamanla arttığı, en yüksek seviyelerine 14. günde ulaştığı ve daha sonra yavaş yavaş azaldığı gözlemlenmiştir. Bu bilgilere göre, TZF'nin TZP'den osteoblastların proliferasyon ve farklılaşmasında daha güçlü ve daha uzun süreli etkiye sahip olduğu vurgulanmıştır.

İnsan hücre kültüründe TZP ve TZF'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, TZP'de PDGF-AB, PDGF-BB, TGF- β ve IGF-1 konsantrasyonlarının TZF'ye oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir. Fakat TZF'de IL-1 β , IL-6, IL-4 ve TNF gibi tüm anahtar immün sitokinlerin olduğuna ve bu yüzden TZF'nin immün sistemde destekleyici etkisi olduğuna değinilmiştir (Gassling ve ark., 2009).

TZP'nin etkinliğini değerlendiren birçok çalışma olmasına rağmen, elde edilen sonuçlar farklılık göstermektedir (Everts ve ark., 2006; Nikolidakis ve Jansen, 2008; Albanese ve ark., 2013). Ayrıca TZP'nin hazırlanmasında kullanılan sığır trombinin Faktör V, XI ve trombine karşı antikor oluşturabilmesi ve böylece hayati tehlikesi bulunan koagülopatilere neden olabilmesi nedeniyle kullanımının potansiyel risk oluşturduğu açıklanmıştır (Sanchez ve ark., 2003). TZP'nin hazırlanmasında kullanılan antikoagülan ajanların diğer bir dezavantajının normal yara iyileşme olaylarını

geciktirmesi olduğunu rapor eden çalışmalar bulunmaktadır (Miron ve ark., 2017). Bildirilen bu kısıtlamalar nedeniyle daha ileri araştırmalarda, antikoagülan ajan kullanmadan ikinci nesil trombosit konsantratlarının geliştirilmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Bu bilgilere dayanarak ve TZF'nin elde edilme kolaylığı, maliyetinin düşük olması ve herhangi bir antikoagülan kullanmadan hazırlanması özellikleri nedeniyle çalışmamızda kullanılacak biyomateryal olarak TZF seçilmiştir.

Titanyum tüplerde toplanan kan ile elde edilen TZF'nin yara iyileşmesine olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Tunalı ve ark. (2014), 10 erkek hastadan alınan kanların bir kısmını kuru cam tüplerde, geri kalanını titanyum kaplı tüplerde santrifüj etmişlerdir. Mikroskopik incelemelerde titanyum kaplı tüplerden elde edilen T-TZF'nin yapısının L-TZF'ye göre daha organize ve fibrin ağının daha geniş ve kalın olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmanın insanlar üzerinde uygulanan ilk T-TZF çalışması olduğuna dikkat çeken araştırmacılar, titanyumun TZF'nin özelliklerini kuvvetlendirdiğini belirtmişlerdir. T-TZF'nin yara iyileşmesindeki etkinliğini araştırmak için yapılan bir çalışmada, 6 tavşandan alınan kanlardan T-TZF elde edilmiştir. Hazırlanan T-TZF membranları hayvanların anterior mandibular bölgelerinde kaldırılan mukoperiostal fleplere yerleştirilmiş ve 15 gün sonra cerrahi bölgelerden alınan örneklerde olgun bir fibrin ağı ile birlikte yeni oluşan bir bağ dokusu ve kemik dokusu adacıkları bulunmuştur. T-TZF'nin tavşan modelinde yara iyileşmesinde tedaviden sonraki 30 gün içinde yeni bir bağ dokusu ile birlikte kemik oluşumunu başlatabildiği sonucuna varılmıştır (Tunalı ve ark., 2013). Çalışmamızda, TZF'nin üzeri tekrar flep ile kapatılmadığından ve ağız ortamına açık kaldığından rezorbsiyon süresinin daha sıkı bir fibrin yapısı ile daha uzun olacağı düşüncesi ile T-TZF kullanılmıştır.

TZF için farklı hazırlama yöntemleri mevcuttur. L-TZF elde etme metodunun antikoagülan içermeyen tüplere alınan venöz kanın 2700 devirde 12 dakika santrifüj etmek olduğu belirtilmiştir (Su ve ark., 2009; Dohan Ehrenfest ve ark., 2009a; Gupta ve ark., 2011; Gassling ve ark., 2013; Eren ve Atilla, 2014). Bunun yanı sıra, 3000 devirde 12 dk (Tsai ve ark., 2009; Dar ve ark., 2016; Wu ve ark., 2016), 3000 devirde 10 dk (Dohan Ehrenfest ve ark., 2006a; Dohan Ehrenfest ve ark., 2006b; Dohan Ehrenfest ve ark., 2006c; Philip ve Biswas, 2016) ve 2500 devirde 10 dk (Choukroun ve ark., 2006b; Dohan Ehrenfest ve ark., 2009b) metodunu kullanan çalışmacılar da mevcuttur. Choukroun ve Ghanaati (2017), rölatif santrifüj kuvvetinin, TZF matriks içindeki lökosit,

trombosit ve büyüme faktörü salınımı üzerine etkisini sistematik bir şekilde analiz etmişler ve düşük hızlı santrifüj konseptinin, TZF matrislerin rejenerasyon potansiyelini arttırdığı sonucuna varmışlardır. Eren ve ark. (2016a), santrifüjleme sürelerinin deneysel TZF'deki büyüme faktörleri ve MMP salınımına etkisini araştırmışlardır. Çalışmanın sınırları dahilinde, sabit bir yerçekimindeki santrifüjleme süresinin, deneysel TZF tipi membrandan salınan VEGF düzeyleri üzerinde önemli bir etkisinin olduğu bildirilmiştir. Doku iyileşme sürecinde VEGF'nin önemi nedeniyle, 400g kuvvette 12 dakikalık santrifüjleme süresi ile elde edilen membranların, 10 dakikalık santrifüjleme süresiyle elde edilen membranlara göre yara iyileşmesinde daha üstün bir potansiyeli olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda da 2700 devirde 12 dk santrifüj etme metodu kullanılmıştır.

Reepitelizasyon; büyüme faktörleri, sitokinler ve hücre döngüsü düzenleyicilerinin kompleks etkileşimi ile yürütülen yara iyileşme sürecinin ana bileşenidir (Hakkinen ve ark., 2000; Werner ve Grose, 2003; Broughton ve ark., 2006). Epitel hücrelerinin göçü yara iyileşmesi için gerekli bir aşamadır. Epitel hücreleri yara kenarlarından defektin merkezine doğru göç ederler. Keratinositlerin göçü ve proliferasyonu ve göç eden hücreler ile yeni oluşan bağ dokusu kollajenleri arasındaki ilişki yara epitelizasyonunun hızına karar verir (Hakkinen ve ark., 2000).

Bu çalışmada iyileşme sürecindeki yara yüzeyi epitelizasyonu, epitelde keratinize olmayan veya yeterli keratinizasyonu bulunmayan alanları görüntülemek ve bu alanları normal mukozadan ayırmak için boyayıcı solüsyonla kontrol edilmiştir. Bu solüsyon daha önce saptanamayacak kadar küçük dişeti abrazyon alanlarını tespit etmek için kullanılmış ve bu yöntemin epitel bulunmayan alanların tespit edilmesi için hassas bir araç olduğu önerilmiştir (Van der Weijden ve ark., 2004). Yüzey alanı belirlenmesinde boyayıcı solüsyonları kullanan başka çalışmalar da mevcuttur (Özçelik ve ark., 2008; Bansal ve ark., 2016; Chawla ve ark., 2016). Yara yüzeyi epitelizasyonunun değerlendirilmesinde peroksit testinin kullanımı, klinik fotoğrafların incelenmesi, direk görsel muayene gibi yöntemler de mevcuttur. Peroksit testi yara yüzeyindeki epitel devamlı değilse, H_2O_2 'nin bağ dokusuna nüfuz ederek, katalaz enziminin su ve oksijen açığa çıkarması prensibine dayanmaktadır. Klinikte yara üzerinde baloncuk oluşumu olarak görülmekte ve yaranın tam olarak epitelize olmadığını göstermektedir (Femminella ve ark., 2016). Fakat bu yöntemde keratinize olmayan veya yeterli

keratinizasyonu bulunmayan alanların tam olarak görülmemesi ve yara yüzey alanının hesaplanmasına izin vermemesi dezavantajlarıdır.

Çalışmamızda yara yüzeyi epitelizeasyonunun zaman içerisindeki değişimini değerlendirmek için, operasyon sonrası 3. gün, 7. gün ve 12. günlerde yara alanı hesaplanmıştır. Hesaplamalar, fotoğraf üzerinde mevcut alan çizilerek ve Image J programı kullanılarak yapılmıştır (Özçelik ve ark., 2008). Daha önce yapılan çalışmalarda (James ve McFall, 1978; Hatipoğlu ve ark., 2007; Silva ve ark., 2010) yara alanını hesaplamak için yaranın en geniş noktalarından periodontal sond yardımı ile bir yatay ve bir dikey değer belirleyerek bu iki değer çarpımı şeklinde bir alan hesaplaması gerçekleştirilmiştir. Bir üst değere yuvarlanarak elde edilen kenar boyutlarına dayanan bu hesaplama düzgün kenarlı dörtgenler için kullanılabilir. Ancak, palatinal yaranın daha sonraki aylarda mevcut dörtgen boyutuna sadık kalmadan gelişigüzel epitelizeasyonu göz önüne alındığında bu yöntemin zorluğu anlaşılmaktadır. Bizim kullandığımız programda ise tam olarak sınırlarını çizdiğimiz bölgenin alanı birebir hesaplandığı için daha hassas bir ölçüm yapılmış ve bu nedenle de grupların karşılaştırılmasında daha güvenilir bir yöntem izlenmiştir.

Literatürde palatinal verici bölge doku epitelizeasyonunun değerlendirilmesi operasyon sonrası 2. (Saroff ve ark., 1982), 3. (Rossmann ve Rees, 1999; Hammad ve ark., 2011; Delima ve ark., 2016), 4. (Thoma ve ark., 2012), 5. (Patel ve ark., 2011), 7. (Saroff ve ark., 1982; Rossmann ve Rees, 1999; Del Pizzo ve ark., 2002; Hammad ve ark., 2011; Patel ve ark., 2011; Keçeli ve ark., 2015; Delima ve ark., 2016; Femminella ve ark., 2016), 8. (Thoma ve ark., 2012), 12. (Spyridakis ve ark., 2009; Reddy ve ark., 2015), 14. (Saroff ve ark., 1987; Rossmann ve Rees, 1999; Del Pizzo ve ark., 2002; Hammad ve ark., 2011; Patel ve ark., 2011; Keçeli ve ark., 2015; Delima ve ark., 2016; Femminella ve ark., 2016), 15. (Thoma ve ark., 2012), 21. (Rossmann ve Rees, 1999; Del Pizzo ve ark., 2002; Hammad ve ark., 2011; Patel ve ark., 2011; Keçeli ve ark., 2015; Delima ve ark., 2016; Femminella ve ark., 2016), 28. (Saroff ve ark., 1982; Del Pizzo ve ark., 2002; Patel ve ark., 2011; Keçeli ve ark., 2015) ve 29. (Thoma ve ark., 2012) günler olmak üzere farklı zamanlarda yapılmıştır. Kozlovsky ve ark.'nın (2007) ratların damaklarında oluşturdukları eksizyonel yaraların iyileşmesine antimikrobiyal ajanların etkisini araştırdıkları çalışmalarında, yara yüzey alanındaki azalma makroskobik olarak değerlendirilmiş, yara alanındaki küçülmenin en belirgin olduğu dönemin 14. gün olduğu

gösterilmiştir. Kahnberg ve Thilander (1982), 3 aylık ratların damaklarının ortasında eksizyonel yara yerleri oluşturmuşlar ve yara yüzeyindeki azalmanın %50'sinin 7-10 günde gerçekleştiğini rapor etmişlerdir. Yara kenarlarının kontraksiyonu ve epitel hücrelerinin göçü ile yara yüzeyinin küçüldüğünü, 3 hafta sonunda da tamamen epitle kapandığını ancak defektlerin merkezindeki retepeglerin henüz oluşmadığını bildirmişlerdir. Şahin ve ark.'nın (2009) çalışmasında, ratların damaklarında oluşturdukları 4 mm çapındaki eksizyonel yaralara antimikrobiyal ajanların etkisi incelenmiş ve literatür bilgisiyle uyumlu olarak, zamana göre bakıldığında en yüksek defekt çapındaki azalma oranlarının 0-3. günler arasında olduğu tespit edilmiştir. Histolojik ve histomorfometrik çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, epitel hücre proliferasyonunun yaralanmadan sonraki 48-72. saatlerde maksimum olduğu görülmektedir (Hunt, 1988). Del Pizzo ve ark.'nın (2002) çalışmasında, SDG hastalarının tüm verici bölgelerinin epitelizeasyonunun 4 haftada tamamlandığı rapor edilmiştir. Farnoush (1978), palatinal verici bölgedeki yara iyileşmesinin 2-4 haftada tamamlandığını göstermiştir. Fickl ve ark.'nın (2014) palatinal bölgeden SBDG alınmasında tek insizyon ve 'trap door' cerrahi tekniklerinin yara iyileşmesine etkisini karşılaştırdıkları çalışmalarında, 4 haftalık inceleme sonucunda reepitelizasyonun 2-4 hafta arasında gerçekleştiği rapor edilmiştir. Ayrıca, 4 haftalık takip süresince palatinal bölgede fibrin çizgisi olmadan tam flep kapanmasının gözlenmediği bildirilmiştir. Ancak, Fickl ve ark.'nın (2014) çalışmasında epitelizeasyonun değerlendirilmesi, objektif bir yöntem olarak kabul edilmeyen erken yara iyileşmesi indeksi kullanılarak yapılmıştır.

Ouyahoun ve ark.'nın (1988) çalışmalarında, palatinal mukozadan greft alımından 3 ay sonra, histolojik bulguların ve bazı epitel belirteçlerin dağılımının (CK5/6, CK1/2/10/11), yara iyileşmesinin tamamlandığını gösterdiği bildirilmiştir. Ancak Ouyahoun ve ark.'nın (1988) araştırmalarında, biyopsiler greft alımından 3 ay sonra yalnızca bir sabit noktadan alınmıştır. Lauer ve ark. (2001) ise greft alımından sonra numuneler daha kısa ve uzun aralıklarla alındığında, 3 ay veya 20 haftadan 7 aya kadar değişikliklerin saptanabileceğini göstermişlerdir. Bu bulguların histolojide çok belirgin olarak gösterilmemesine rağmen, sitokeratin boyama modelinde iyi gözlemlendiği rapor edilmiştir.

Kollajen matriksin erken yara iyileşmesine etkisinin incelendiği güncel bir çalışmada, operasyon sonrası 4., 8., 15. ve 29. günlerde palatinal bölgeden alınan

biyopsiler histolojik ve immünohistolojik olarak analiz edilmiştir. Her iki grupta da 4. günde yara yüzeyinin büyük kısmının epitel ile kaplı olmadığı, 15. günde tüm yüzeyin keratinize olduğu ve keratin tabakasının kalınlığının 29 gün boyunca sürekli arttığı bildirilmiştir. 29 gün sonra yapılan histolojik analiz sonucunda, her iki tedavi modeli için rejenere olmuş palatinal yumuşak dokunun doğal dokuya benzediği gösterilmiştir. Operasyon sonrası 4. ve 8. günlerde kollajen matriks uygulanan yara alanı boyutlarının daha az olması ve daha az granülasyon dokusu oluşmasından dolayı palatinal yaralarda kollajen matriks uygulamasının, yara iyileşmesinin erken aşamalarında faydalı olabileceği rapor edilmiştir (Thoma ve ark., 2016).

Bu çalışmalar ile uyumlu olarak çalışmamızda palatinal verici bölge doku epitelizasyonunu incelemek üzere klinik ölçümler operasyondan sonra 3., 7. ve 12. günlerde yapılırken, palatinal mukoza kalınlıkları ise operasyon sonrası 1., 3., 6. ve 12. aylarda ölçülmüştür.

TZF ve jelatin süngerin palatinal verici bölgelerindeki iyileşmeye etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, hastalarda operasyondan sonraki 1., 2., 3. ve 4. haftalarda palatinal yaraların reepitelizasyon oranları incelenmiştir. 2. haftada TZF uygulanan hastaların %35'inde epitelizasyonun tamamlandığı, 3. haftanın sonunda ise test grubunda tüm palatinal yaraların epitelizasyonunun tamamlandığı rapor edilmiştir. 1. haftada ise bizim sonuçlarımız ile uyumlu olarak yara epitelizasyonunda kontrol ve test grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Femminella ve ark., 2016). Femminella ve ark.'nın çalışmasında (2016), çalışmamızla benzer şekilde TZF'nin palatinal verici bölge mukozasının epitelizasyonuna etkisi incelenmesine rağmen, epitelizasyonun değerlendirilmesinde kullanılan peroksit testi epitelizasyon alanının tam olarak hesaplanmasına izin vermemektedir ve inceleme günleri arasında çalışmamızla farklılıklar bulunmaktadır. Çalışma protokollerindeki bu farklılıklar ve çalışmamızın aksine TZF'nin jelatin sünger ile karşılaştırılması sonuçlar arasındaki tutarsızlıkları açıklamaktadır. TZF uygulamasının palatinal verici bölge epitelizasyonuna etkisinin hidrojen peroksit testi ile incelendiği başka bir çalışmada, çalışmamızın sonuçları ile benzer olarak TZF'nin operasyon sonrası 14. günde yara yüzeyi epitelizasyonunu hızlandırdığı bildirilmiştir (Ustaoglu ve ark., 2016).

TZF'nin hamsterlarda kemoterapi ile deneysel olarak oluşturulan oral mukozitisin iyileşmesine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, hamsterlar TZF, fibrin ve

kontrol grubu olmak üzere 3 gruba ayrılmış ve tedavi edilmiştir. Makroskopik incelemede TZF grubunda ülser alanı diğer iki gruba göre 9. ve 14. günlerde daha fazla azalmış ve minimal skatrizasyon göstermiştir. Histopatolojik incelemede kullanılan histopatolojik skor kriterine göre deneyin 6. gününde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak, 14. günde TZF grubu kontrol grubuna göre önemli derecede histopatolojik skor azalması göstermiştir. Bu histolojik bulguların TZF'nin ülser iyileşmesini hızlandırdığı ve aşırı enflamasyonu baskıladığı ve TZF tedavisinin epitelizasyon derecesi ve enflamatuvar hücre infiltrasyonu üzerinde gözle görülür etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir (Horii ve ark., 2014). Horii ve ark.'nın çalışmasının sonuçları çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olmasına rağmen, çalışmada iyileşmesi incelenen yaranın normal bir dişeti yarası olmaması ve sistemik bir durumun olması kıyaslama yapmamızı zorlaştırmaktadır. Ayrıca, bir sistematik derleme çalışmasında elde edilen sonuçlar TZF'nin, yumuşak doku defektlerinde rejeneratif tedavi sonrası yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkilerini vurgulamaktadır (Miron ve ark., 2017).

Yukarıdaki çalışmalarda TZF'nin palatinal yara yüzeyi epitelizasyonunu hızlandırıcı etkisi olduğu rapor edilmesine rağmen, TZF'nin yara iyileşmesine etkisinin olmadığını rapor eden çalışmalar da bulunmaktadır (Danielsen ve ark., 2008; Danielsen ve ark., 2010; Gürbüz ve ark., 2010; Moraschini ve Barboza; 2016). Ayrıca, periodontal cerrahide L-TZF'nin potansiyel rejeneratif etkilerinin incelendiği bir metaanaliz çalışmasında, L-TZF'nin periodontal plastik cerrahide sondalama derinliği, ataşman kazancı ve kök yüzeyi kapanması açısından ilave bir fayda sağlamadığı rapor edilmiştir (Castro ve ark., 2017).

Çalışmamızda palatinal verici bölgeye TZF uygulanmasının yara yüzeyi epitelizasyonunu hızlandırdığı gösterilmiştir. Çalışmamızda TZF'nin palatinal yara iyileşmesine olan olumlu etkileri TZF içeriğinde yüksek miktarda bulunan trombosit, lökosit ve trombositler tarafından salınan büyüme faktörleri ile açıklanabilir. Ayrıca TZF tarafından salınan büyüme faktörleri ve sitokinlerin, proteazlar tarafından yok edilmelerini inhibe ederek büyüme faktörlerinin devamlı olarak salınmasını sağlamaktadır. Devamlı büyüme faktörü salınımının yara iyileşmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (Lundquist ve ark., 2008; Pradeep ve ark., 2012; Lundquist ve ark., 2013). Büyüme faktörleri dışında, TZF'nin üç boyutlu fibrin yapısındaki TGF- β ve IL-4 gibi antienflamatuvar sitokinlerin, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 üretimini baskılaması ve bu

baskılanmanın doku yıkımını önlemesi de yara iyileşme hızının artmasında etkili olabilir (Von Bültzingsl wen ve ark., 2006; Suemaru ve ark., 2008). Ayrıca TZF içerisinde bulunan nötrofillerin de, yara iyileşmesinin düzenlenmesi ve reepitelizasyon için önemli olduğu bildirilmiştir (Nami ve ark., 2016).

Dohan Ehrenfest ve ark.'nın (2009b) yapt ı in vitro çalışmada, TZF'nin dişeti fibroblastları, dermal prekeratinositler, preadipositler ve osteoblastların proliferasyonunda önemli ve devamlı bir uyarıya ve osteoblastlarda da kültür şartları nasıl olursa olsun güçlü bir farklılaşmaya neden olduğu gösterilmiştir.

Dohan Ehrenfest ve ark.'nın (2010b), TZF'nin kemik iliği mezenkimal kök hücrelerine in vitro etkilerini inceledikleri çalışmada, TZF'nin doza bağlı olarak bu hücrelerin çoğalmalarını ve farklılaşmalarını artırd ı gösterilmiştir.

Çalışmamızda yara yüzeyi epitelizasyonunun T-TZF uygulanan verici bölgede, kontrol grubundan 12. günde daha fazla bulunması, TZF içeriğindeki trombositlerden salınan büyüme faktörlerinin salınımının zamanla artıp, en yüksek seviyelerine 14. günde ulaşması ve daha sonra yavaş yavaş azalması ile açıklanabilir (He ve ark., 2009). Keskiner ve ark. (2016b), palatinal bölgede SDG alımı sonrası büyüme faktörlerinin 7. ve 12. günlerde zamanla azald ığını bildirmiştir. TZF eklenmesi ile ortamda bulunan büyüme faktörü seviyesi yüksek seviyelerde kalıp daha hızlı epitelizasyona neden olmuş olabilir. Ayrıca yara iyileşmesinde anjiyogenez ve fibroplazinin yarananmadan yaklaşık olarak 3 gün sonra başlaması, kollajen sentezinin 3-5. günler arasında başlaması, fibroblastların 7-14. günler arasında ortamda en fazla bulundukları sayılarına ulaşmaları ve bunu epitelizasyonun takip etmesi gruplar arasında operasyon sonrası 3. ve 7. günlerde yara yüzeyi epitelizasyonunda fark bulunmamasını açıklayabilmektedir (Singer ve Clark, 1999; Werner ve Grose, 2003; Everts ve ark., 2006).

Dişeti veya palatinal mukoza kalınlığının ölçülmesinde periodontal sond, endodontik reamer, enjeksiyon iğneleri ve histolojik kesit ölçümleri gibi invaziv yöntemler, ve ultrasonik aletler ve bilgisayarlı tomografi gibi invaziv olmayan yöntemler mevcuttur (Olsson ve ark., 1993; Eger ve ark., 1996; Studer ve ark., 1997; Muller ve ark., 1999; Song ve ark., 2008; Lehmann ve ark., 2012; Yu ve ark., 2013; Yaman ve ark., 2014). Fakat referans noktaları arasındaki mesafenin ölçümünde daha kesin sayısal ölçümler gerektiğinde kumpas veya lastik rondel gibi ilave aletlere gerek duyulmaktadır. Ölçümler lastik rondellerin yerleşiminden etkilenebilmektedir (Ronay ve ark., 2011).

Ultrasonik doku kalınlığı ölçümü atravmatik, hızlı ve kolay uygulanabilir olmasına rağmen, tekrarlanabilirliği düşüktür ve mukozal kalınlık 6 mm'den fazla olduğunda uygulamada sınırlamalar mevcuttur (Muller ve ark., 1999). Bilgisayarlı tomografi çiğneme mukozasında yüksek rezolüsyonlu görüntüler sağlamakta fakat yüksek radyasyon dozu bulunmaktadır. Bunlara ek olarak aynı noktadan tekrarlayan ölçümler yapmak mümkün değildir (Yan ve ark., 2014).

Bu çalışmada rutinde kliniklerde kullanılan 2 cc'lik dental enjektör iğnesi yine klinikte periodontal klinik ölçümlerden cep derinliği ve ataşman kaybını bilgisayar yazılımı desteği ile hassas ve sabit kuvvetler ile ölçmekte kullanılan Florida Probe cihazının uygulama ucuna monte edilmiş ve ölçümler yapılmıştır. Yumuşak doku kalınlığı direk olarak ölçülüp milimetrenin onda biri hassasiyette sonuçlar elde edilmiştir (Keskiner ve ark., 2016a).

Literatürde palatinal mukozadan greft alımı sonrası palatinal mukoza kalınlıklarındaki değişimi inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır (Yen ve ark., 2007; Shanmugam ve ark., 2010; Bednarz ve ark., 2016; Ustaoglu ve ark., 2016; Ustaoglu ve ark., 2017). Shanmugam ve ark.'nın klinik ve histolojik çalışmasında (2010), SDG alımından sonra iki yara örtü materyali uygulamasının palatinal yara iyileşmesinde etkinliği karşılaştırılmış ve palatinal mukozadan SDG alımından 42 gün sonra ojenol bazlı olmayan periodontal pat uygulamasında verici bölge mukoza kalınlığında %0,7'lik bir azalma ve aynı zamanda kollajen sünger uygulanan grupta %10,4'lük bir azalma olduğu rapor edilmiştir. Shanmugam ve ark.'nın (2010) yaptığı çalışmada, verici alanın lokalizasyonu ve greftlerin boyutları bildirilmemiştir; mukoza kalınlığını ölçmek için yalnızca bir nokta (premolarlar arasında, marjinal gingivadan 1 mm uzakta) seçilmiş ve ölçümler en yakın 0,5 mm'ye yuvarlanmıştır. Çalışma protokolündeki, ölçüm sürelerindeki ve kullanılan materyaller arasındaki bu farklılıklar, palatinal mukoza dolumu sonuçları arasındaki farklılıkları açıklayabilir. Yen ve ark. (2007), trombosit konsantratlarının (TK) BDG verici bölge yara iyileşmesi ve verici bölge mukoza kalınlığına etkisini inceledikleri çalışmalarında, 6 haftalık yara iyileşmesi sonucunda başlangıç mukoza kalınlığı 2. seansta ölçülen mukoza kalınlığı ile karşılaştırıldığında, TK ile tedavi edilen palatinal mukoza kalınlığının 0,7 mm arttığı ve verici bölge iyileşmesinin sekonder iyileşmeye bırakıldığı kontrol grubu palatinal mukoza kalınlığının ise 0,4 mm azaldığı rapor edilmiştir. TK'nın yara iyileşmesini ve palatinal verici bölge doku

rejenerasyonunu hızlandırabileceği sonucuna varmışlar ve doku kalınlıklarındaki bu farkın, verici bölgelerdeki büyüme faktörlerinin farklı konsantrasyonlarda olması ile ilgili olduğunu belirtmişlerdir. Ancak, greft kalınlığı standart değildir ve greft boyutları rapor edilmemiştir. Ayrıca, çalışmamızın aksine greft olarak BDG kullanılmıştır. BDG ve SDG palatinal verici bölge iyileşme paternlerinin farklı olması ve trombosit konsantratlarının flep ile kapatıldığında boşluk etkisi oluşturarak doku kalınlığını artırmada ek bir fayda sağladığının düşünülmesi nedeniyle sonuçlar arasında karşılaştırma yapmak zorlaşmaktadır. Güncel bir çalışmada, SDG verici bölgedeki yara iyileşmesine düşük doz lazer terapisinin etkisi araştırılmış ve kontrol grubundaki palatinal mukoza kalınlığı başlangıç mukoza kalınlığı ile karşılaştırıldığında 1. ayın sonunda azaldığı, test grubunda ise arttığı rapor edilmiştir. Bununla birlikte, bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bir düzeye ulaşmamıştır (Ustaoglu ve ark., 2017). Yakın tarihli bir çalışmada, palatinal mukozanın kalınlaştırılması, kollajeni de içeren iki farklı materyal kullanılarak gerçekleştirilmiştir. BDG alımı için ince palatinal mukozanın kalınlaştırılması amaçlanan çalışmada, olgun fibröz bağ dokusu ile 8 hafta sonunda daha kalın bir palatinal mukoza gözlemlenmiştir (Bednarz ve ark., 2016). Bu iki çalışma (Bednarz ve ark., 2016; Ustaoglu ve ark., 2017) ile çalışmamızda kullanılan ölçüm zamanlarının ve kullanılan materyallerin farklı olması, palatinal mukoza kalınlıkları arasındaki farklılıkları açıklayabilir. Ustaoglu ve ark. (2016) çalışmamızla benzer şekilde SDG sonrası verici bölgeye T-TZF uygulamasının palatinal mukoza kalınlığına etkisini operasyon öncesinde ve operasyon sonrası 1 ve 6. aylarda inceledikleri çalışma sonucunda, T-TZF uygulanan palatinal mukoza kalınlığının, kontrol grubuna göre operasyon sonrası 6. ayda daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir. Bu sonuçlar çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olsa da, palatinal mukoza kalınlığı ölçümleri endodontik reamer kullanılarak yerleri kesin olmayan noktalardan yapılmıştır.

Miller Sınıf I ve II çift taraflı çoklu dişeti çekilmelerinin tedavisinde modifiye edilmiş koronale kaydırılan flep ile kombine olarak kullanılan TZF membranın klinik etkinliğinin değerlendirildiği ve SBDG'nin koronale kaydırılan flep ile birlikte kullanımı ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, TZF'nin koronale kaydırılan flep ile birlikte kullanımının kontrol grubuna kıyasla operasyon sonrası 6. ayda dişeti kalınlığını artırdığı rapor edilmiştir (Öncü, 2017). Çalışmamızın sonuçları ile benzerlik göstermesine rağmen, bu çalışmada TZF alıcı bölgeye uygulanmış ve dolayısıyla TZF membranın üzeri flep ile

kapatılarak iyileşmeye bırakılmıştır. Trombosit konsantratlarının flep ile kapatıldığında boşluk etkisi oluşturarak doku kalınlığını artırmada ek bir fayda sağladığı düşünüldüğünden ve iyileşmenin verici bölge iyileşmesinin aksine primer olarak gerçekleşmesi nedeniyle karşılaştırma yapmamız zorlaşmaktadır.

Yukarıda bildirilen olumlu etkilerine rağmen, TZF'nin doku kalınlığının artırılmasında etkisinin bulunmadığını rapor eden çalışmalar da bulunmaktadır. İmplantların etrafındaki yumuşak dokunun kalınlaştırılmasında TZF'nin etkinliğinin değerlendirildiği güncel bir çalışmada, yarım kalınlık flep tekniği ile birlikte TZF'nin yumuşak doku kalınlığının artırılmasında önerilmediği bildirilmiştir (Hehn ve ark., 2016).

Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak operasyon sonrası palatinal mukoza kalınlığının zamana bağlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir. Operasyon sonrası 3., 6., 12. aylarda gruplar arasında palatinal mukoza kalınlıklarında anlamlı bir fark bulunmazken, TZF uygulamasının 1. ayda kontrol grubuna göre palatinal mukoza kalınlığını daha fazla artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca 1. ve 3. ay kontrol seanslarında TZF grubunda palatinal mukoza kalınlığı yüzdelerinin kontrol grubu palatinal mukoza kalınlığı yüzdelerine kıyasla daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Yeni oluşan palatinal mukoza kalınlıkları değerlendirildiğinde ise TZF uygulamasının palatinal mukoza dolumunu 1. ve 3. aylarda kontrol grubuna göre daha fazla artırdığı, gruplar arasında 6 ve 12. aylarda fark bulunmadığı gösterilmiştir. Yeni oluşan palatinal mukoza kalınlığı yüzdelerinin ise 1., 3. ve 6. ayda TZF grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Palatinal mukoza kalınlıklarına ait milimetrik ölçümler ile yüzdeler arasında sonuçların farklı çıkması, iki grupta başlangıç mukoza kalınlıklarının farklı olması ile açıklanmaktadır.

Çalışmamızda palatinal verici bölgeye TZF uygulamasının palatinal mukoza kalınlıklarında daha hızlı bir artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç, TZF'nin büyüme faktörlerinin salınımını artırarak, yara iyileşmesinin son safhası olan dokunun yeniden biçimlenme ve olgunlaşma safhasında fibroblast aktivitesi ve kollajen sentezini artırması ile açıklanabilir (Jinnin ve ark., 2005; Dohan Ehrenfest ve ark., 2006b; Meckmongkol ve ark., 2007). Ayrıca, bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak, TZF membranının bir verici alandaki yumuşak doku kalınlığını hücrel iletim özelliği ile restore etmeye yardımcı olduğu sonucuna varılabilir. Bu özellik T-TZF'nin stabil yapısı

ve uzun rezorpsiyon zamanı ile açıklanabilir. Bu iyileştirici biyomateryal yara iyileşmesi sırasında epitel ve bağ dokusu hücreleri için bir iskelet görevi görebilir. TZF, istenilen miktarda elde edilebildiğinden palatinal mukozanın kalınlığının artırılmasında klinisyenlere önemli avantajlar sağlar ve tamamen otojendir.

Çalışmamızda iyileşme sürecinin ölçüm noktası konumuna göre değişiklik gösterdiği ve palatinal mukoza kalınlık artışlarının perifer ölçüm noktalarından merkez ölçüm noktalarına doğru artmaya başladığı gözlenmekle birlikte kalınlık artışlarının her iki grupta da zamana bağlı olarak farklılık gösterdiği gözlenmiştir. Bu sonuç yara iyileşmesinde görev alan hücrelerin proliferasyonunun yara kenarlarından başlaması ile açıklanabilir (Hakkinen ve ark., 2000). Yara iyileşmesinin epitelizasyon aşamasında, epitel hücreleri yara kenarlarından merkeze doğru çoğalır, göç eder ve olgunlaşır (Dodds ve Haynes, 2004). Ayrıca yaraya erken bir yanıt olarak, fibroblastların proliferasyonu yara kenarlarından başlar ve yaklaşık 4. günde kollajenler, proteoglikanlar ve elastini içeren kollajen bakımından zengin geçici pıhtı matriksine göç etmeye başlarlar (Kurkinen ve ark., 1980; Woodley ve ark., 1985). Aynı zamanda, miyofibroblastlar da yara gerilim hattı boyunca kollajen liflerini beraberinde sürükleyerek yara alanını kapatmak üzere merkeze doğru hareket ederler (Chio, 2014).

Çalışmamızda SDG operasyonu sonrasında palatinal verici bölgedeki ağrı ve kanama bulgularının ve kullanılan ağrı kesici tablet adedinin kaydedilmesinde VAS skorları kullanılmıştır. VAS'ın genel olarak ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde güvenilir bir yöntem olduğu ve periodontolojide klinik araştırmalarda yaygın olarak kullanıldığı bildirilmiştir (Wessel ve Tatakis, 2008; Doshi ve ark., 2014; Tan ve ark., 2014; Burkhardt ve ark., 2015; Chang ve ark., 2016).

Yara boyutunun yara iyileşme hızını ve operasyon sonrası ağrı miktarını etkilediğini rapor eden çalışmalar bulunmaktadır. Zucchelli ve ark. (2014), SDG operasyonunda verici bölgedeki doku kalınlığının ve boyutlarının azaltılmasının operasyondan sonraki hasta konforuna etkisini araştırdıkları çalışmalarında, kök kapanması sonuçlarında fark olmaksızın küçük greft kullanımı sonrası operasyon sonrası sürecin daha az ağrılı ve daha konforlu olduğunu rapor etmişlerdir. Zucchelli ve ark. (2010), kontrol grubunda 'trap-door' tekniği ile ve test grubunda ise SDG'nin deepitelize edilmesi ile BDG elde ederek 50 hastanın dişeti çekilmesini tedavi etmiş ve palatinal yara iyileşmesini karşılaştırmışlar, analjezik kullanımının greft boyutunun artması ile ve

primer flepte dehisens/nekroz varlığında arttığı ve ağrının palatal kemiği kaplayan yumuşak doku kalınlığı ile negatif olarak bağlantılı olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmaların sonuçları göz önüne alınarak çalışmamızda, SDG, maksiller 1. molar dişin meziali ile kanin dişin distali arasındaki ölçüm noktalarını içine alacak ve diyeti kenarından 2 mm uzakta olacak şekilde, 9x14 mm boyutunda oluşturulan şablon kullanılarak alınmıştır. Bu yöntem çalışma gruplarında standardize yara alanları ve kalınlıklarının sağlanması için kullanılmıştır.

Palatinal bölgeden greft alımından sonra 4 haftalık iyileşme döneminde hasta tarafından kaydedilen ağrı seviyesinin değerlendirildiği bir çalışmada, çalışmamızda olduğu gibi, ağrının en çok belirgin olduğu günün operasyon sonrası ilk gün olduğu ve zaman içinde azaldığı rapor edilmiştir (Burkhardt ve ark., 2015). Literatürde TZF'nin operasyon sonrası ağrı ve kanama üzerine olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Della Valle ve ark., 2003; Dohan Ehrenfest ve ark., 2009a; Femminella ve ark., 2016). Femminella ve ark. (2016), TZF ve jelatin süngerin palatinal verici bölgenin iyileşmesi ve hasta morbiditesine etkilerini karşılaştırmışlardır. TZF'nin palatinal yara iyileşmesini hızlandırdığı ve TZF grubunda operasyon sonrası ağrının ve ağrı kesici tablet kullanımının daha az olduğu rapor edilmiştir. Femminella ve ark.'nın (2016) çalışmasında hastalara operasyon sonrası antibiyotik reçete edilmiştir. Antibiyotik kullanımının operasyon sonrası süreci ve böylece sonuçları etkileyebileceği düşünülmektedir. Della Valle ve ark. (2003), TZP'nin oral antikoagülan terapi gören hastaların diş çekiminden sonra kanamayı önlemedeki etkinliğini araştırmışlardır. Oral antikoagülan tedavi gören hastalarda oral cerrahi işlemlerinin TZP uygulaması ile hafifletirebileceği ve bu biyolojik ve teröpatik gelişmenin hemorajik ve tromboembolik komplikasyonları engellemede yardımcı olabildiği sonucuna varmışlardır. Dohan Ehrenfest ve ark.'nın (2009a), TZF içerisindeki TGF β -1, PDGF-AB, VEGF ve TSP-1 düzeylerini araştırdıkları çalışma sonuçlarına göre, TSP-1'in TZF içerisinde yoğun miktarda salındığı ve TZF'nin sadece iyileşmeyi artıran bir materyal olarak değil aynı zamanda cerrahi bölgelerde kanama durdurucu ajan olarak da kullanılabileceği sonucunu vermiştir. TZF'nin operasyon sonrası oluşan komplikasyonlara olumlu etkilerini bildiren çalışmalara rağmen, literatürde bizim çalışmamızda olduğu gibi, trombosit konsantratlarının operasyon sonrası oluşan ağrı, ağrı kesici tablet kullanımı ve kanama miktarını etkilemediğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Yen ve ark. (2007),

TK'nın palatinal verici bölgede komplikasyon oluşumu ve ağrı seviyesini etkilemediğini bildirmişlerdir. Ustaoglu ve ark. (2016), TZF'nin palatinal verici bölgede operasyon sonrası 7 gün boyunca ağrı seviyesi ve ağrı kesici tablet kullanımına etkisinin olmadığını rapor etmişlerdir. Mandibular üçüncü molar çekim soketlerinde yumuşak doku iyileşmesinde ve kemik rejenerasyonunda TZF'nin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada, TZF'nin operasyon sonrası ağrı seviyesini etkilemediği gösterilmiştir (Singh ve ark., 2012). TZF'nin üçüncü molar cerrahisinden sonra iyileşme sürecindeki ağrı ve ödem miktarına etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, TZF'nin üçüncü molar cerrahisinden sonra oluşan ağrı miktarını etkilemediği rapor edilmiştir (Özgül ve ark., 2015).

Hastaların operasyondan sonra oluşan ağrı, kanama ve kullandıkları ağrı kesici tablet miktarını kendilerinin kaydediyor olmasının sonuçları etkileyebileceği düşünülmekle beraber, literatürde trombosit konsantrasyonlarının operasyon sonrası oluşan komplikasyonları azaltmadığını bildiren çalışmalar (Yen ve ark., 2007; Singh ve ark., 2012; Özgül ve ark., 2015; Ustaoglu ve ark., 2016) ile uyumlu olarak çalışmamızda operasyon sonrası bir haftalık verici bölge VAS değerlerinin zaman içerisinde azaldığı ve iki grup arasında anlamlı bir fark ortaya çıkmadığı gözlenmiştir. Ayrıca TZF'nin hazırlanmasında ilave antikoagulan kullanılmaması ve düşük trombin konsantrasyonu nedeniyle elastik bir fibrin yapısında olmasının TZP ve fibrin yapıştırıcıların aksine TZF'nin ideal bir yara örtü materyali olmasını engellemekte ve kanama kontrolünde pıhtıya ek bir fayda sağlamamasını açıklamaktadır.

Çalışmamızda olduğu gibi opere edilen palatinal bölgenin komşu mukoza ile renk uyumunun karşılaştırılmasında operasyon sonrası çekilen fotoğrafların görüntü analiz programına aktarılıp, görüntülerin CIELAB sistemine göre analiz edilip karşılaştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır (Dias ve ark., 2015; Da Silva Neves ve ark., 2016). Sonuçların tekrarlanabilir olması ve istatistiksel olarak değerlendirilebilmesi, bu tür renk analiz yöntemlerinin önemli avantajlarından biridir. Çalışmamızda da uluslararası bilimsel standart kabul edilen bu renk değerlendirme sistemi kullanılmıştır. Renk uyumunun incelenmesinde klinisyenin palatinal mukozanın komşu ve karşı palatinal mukoza ile VAS (VAS skor 0-10) değerlerini kullanarak karşılaştırdığı çalışmalar da mevcuttur (Shanmugam ve ark., 2010; Ustaoglu ve ark., 2016; Keçeli ve ark., 2015). Ancak, renk uyumunun VAS değerleri ile karşılaştırılması objektif bir yöntem olmadığı

için güvenilir bulunmamaktadır. Dias ve ark. (2015), düşük doz lazer terapisinin BDG operasyonu sonrası palatinal verici bölge iyileşmesine etkisini araştırdıkları çalışmalarında, çalışmamızla uyumlu olarak operasyon sonrası 7. ve 14. günlerde her iki grubun opere edilmeyen alandan istatistiksel olarak farklı renk özellikleri gösterirken, 45. ve 60. günlerde her iki grubun yaralarının opere edilmeyen alan ile benzer renk özellikleri gösterdiği bildirilmiştir. İki grup karşılaştırıldığında ise çalışmamızın sonuçları ile benzer olarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı rapor edilmiştir. Ustaoglu ve ark. (2016), T-TZF'nin palatinal mukozal iyileşmeye klinik etkilerini araştırmışlar ve T-TZF grubunun kontrol grubuna göre operasyon sonrası 7. ve 14. günlerde daha iyi renk uyumu gösterdiğini ve 21. günde bu farklılığının kaybolduğunu bildirmişlerdir. Ustaoglu ve ark.'nın çalışmalarında renk uyumu analizi için objektif bir yöntem olarak kabul edilmeyen VAS skorları kullanılmıştır. Bu nedenle kullanılan yöntemlerin farklı olması sonuçların farklılığını açıklamaktadır. Shanmugam ve ark. (2010), ojenol bazlı olmayan periodontal pat ve kollajen sünger materyallerinin palatinal yara iyileşmesine etkisini araştırmışlar ve operasyon sonrası 7. ve 42. günlerde test ve kontrol grupları arasında renk uyumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını rapor etmişlerdir. Shanmugam ve ark.'nın (2010) çalışmasında elde edilen sonuçlar çalışmamızda elde edilen sonuçlarla uyumlu olmasına rağmen, palatinal yara bölgelerindeki renk uyumunun değerlendirilmesinde VAS skorlarını kullanmaları nedeniyle kullanılan yöntemlerin farklı olması tam bir karşılaştırma yapmamızı engellemektedir. Keçeli ve ark. (2015), tıbbi plant ekstraktı uygulanan palatinal verici bölge ile kontrol grubu palatinal verici bölge arasındaki renk uyumunu araştırmışlar ve iki grupta da 3. haftada hala gözlenen subjektif renk uyuşmazlığı olduğunu ve 6. aya kadar kaybolmadığını bildirmişlerdir. İlk 4 hafta istatistiksel olarak anlamlı bulunan renk uyuşmazlıkları dışında çalışma gruplarının renk uyumu değerlendirmesinde, bizim çalışmamızda olduğu gibi grupların benzer renk özellikleri gösterdiğini rapor etmişlerdir. Fakat renk uyumu değerlendirmesinde çalışmamızdan farklı olarak VAS skorlarının kullanılması karşılaştırma yapmamızı zorlaştırmaktadır.

Opere edilen palatinal mukozanın iyileşme sürecinde orjinal rengine dönmesi enflamasyon seviyesi ve/veya yara iyileşmesini gösterir. Enflamasyon seviyesi azaldıkça, yaranın metabolik ihtiyaçlarına bağlı olarak, yeni kapillerlerde meydana gelen yeniden şekillenme ve regresyon sonucunda skar dokusunun eriteminin azaldığı gözlenir (Chio,

2014). Yukarıdaki çalışmaların sonuçları ile uyumlu olarak, çalışmamızda gruplar arasında renk uyumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak çalışmamızda, T-TZF uygulanan palatinal verici bölgelerdeki operasyon öncesi renk uyumu ölçüm değerlerinin operasyon sonrası 12. ay ölçüm değerlerinden, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, daha büyük olması yara iyileşmesinin yeniden şekillenme fazı boyunca TZF'nin skar dokusu üzerindeki etkisini düşündürmektedir. VEGF seviyelerinin azaltılmasının, erişkin yaralarda vaskülaritenin ve skar oluşumunun azalmasına neden olduğu ve VEGF düzeylerinin skar dokusu oluşumu üzerinde güçlü bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Wilgus ve ark., 2008). TZF ile salınımı artan büyüme faktörleri içerisinde VEGF'nin olması, operasyon öncesi ile 12. ayda ölçülen renk uyumu değerleri arasındaki bu farkı açıklayabilmektedir. Ayrıca çalışmamızda renk uyumu ölçüm değerlerinin, operasyondan 1 ay sonra operasyon öncesi renk uyumu ölçüm değerlerine dönmeye başlaması, palatinal bölgede yara iyileşme sürecinin epitelizasyon safhasının 4 haftada tamamlandığını bildiren çalışmalar ile uyumludur (Farnoush, 1978; Del Pizzo ve ark., 2002).

SDG operasyonundan sonra verici bölgede görülebilen diğer olası olumsuz etki genellikle geçici nitelikte olan lokal parestezidir (Miller ve Sauvan, 1997). Palatinal bölgede epitel ve lamina propriadaki serbest sinir uçlarına ek olarak, bazal laminada ve bitişik bağ dokusunda, basınç ve dokunmaya karşı hassas olan merkel sinir uçlarının yanı sıra meissner ve ruffini cisimcikleri de bulunmuştur. Bu sinir uçlarının cerrahi sırasında hasar görmesinin operasyon sonrası duyu kaybı oluşumuna neden olduğu bilinmektedir (Halata ve ark., 1999; Halata ve Baumann, 1999). Cerrahi teknik, eksize edilen bağ dokusu miktarı, palatinal ark yüksekliği ve verici alanın şekli palatinal bölgede oluşan duyu kaybına neden olan faktörler arasında sayılmaktadır (Miller ve Sauvan, 1997). Literatürde verici bölge sınırlarının, lateral kesici diş bölgesine uzatıldığı olgularda cerrahi sonrası parestezi ve anestezi komplikasyonları bildirilmiştir (Reiser ve ark., 1996). Halata ve ark. (1999), sert damak bölgesinde duyu sinir uçlarının sayısının dorsal yönde hızla azaldığını ve insiziv papilla bölgesinde en fazla olduğunu bulmuşlardır. Halata ve ark.'nın keçilerde ve Rhesus maymunlarında yaptıkları bu çalışmanın sonuçları ile birlikte, anterior palatinal bölgede nerovasküler demet ile mine sement birleşimi arasındaki mesafenin azalması anterior palatinal bölgede hassas sinir uçlarını yaralama riskinin neden daha fazla olduğunu açıklayabilir (Halata ve ark., 1999; Halata ve

Baumann, 1999). Damağın sığ (7 mm), orta (12 mm) veya yüksek (17 mm) olup olmadığına bağlı olarak nerovasküler demet, maksiller molar dişin ve maksiller premolar dişin mine sement birleşiminden 7-17 mm uzakta olabilir. Yaralanma riski, 5-8 mm yüksekliğinde ortalama bir doku grefti alındığında, daha sığ bir damakta ortalama veya yüksek damağa kıyasla belirgin bir şekilde daha büyüktür. Bu nedenle, çoklu dişeti çekilmelerinin tedavisinde verici dokunun sığ bir damaktan alınmaması gerektiği rapor edilmiştir (Reiser ve ark., 1996). Bu çalışmada, tüm greftler maksiller kanin ile birinci molar arasındaki bölgeden alınmıştır.

Literatürde, sinir fonksiyon bozukluklarını incelemek için çeşitli yöntemler tanımlanmıştır: 2 nokta ayrımı testi, hafif dokunma duyu testi, pin duyu testi ve termal ayırım testi (Wilgis, 1982; Ghali ve Epker, 1989; Cunningham ve ark., 1996). Mekanik algılama, 2 nokta ayrımı testi ve hafif dokunma duyu testi ile test edilirken, nosisepsiyon ise pin duyu testi ve termal ayırım testi ile test edilir. Duyusal nörofiber grupları her yöntemle uyarılmaktadır. 2 nokta ayırım testinde pergele benzer bir aletin iki ucu, hasta iki ucu ayırt edene kadar 1 mm aralıklarla sürtünme hareketi ile açılır ve elde edilen bu uzaklık kaydedilir. Hafif dokunma duyu testinde bir pamuk ucu hastaların ilgili muayene noktalarına yumuşak bir şekilde temas ettirilir ve bu hafif dokunmanın hastalar tarafından saptanabilir olup olmadığı değerlendirilir. Pin duyu testi, periodontal sondun ucu palatinal bölgeye birkaç kez dokundurularak uygulanır. Termal ayırım testi, sıcak veya soğuk suyun içine batırılmış pamuk uçlarının hastanın palatinal bölgesine temas ettirilmesi şeklinde uygulanır ve hastalara sıcak veya soğuk uyaran olup olmadığı sorulur (Buff ve ark., 2009). Ylikontiola ve ark. (2001), objektif bir uyarana verilen öznel tepkiler nedeniyle sağlıklı kişilerde duyu testinden sonra geniş bir sonuç varyasyonu olabildiğini bildirmişlerdir. 2 nokta ayrımı testinin muayene eden kişinin deneyimlerine büyük oranda bağlı olması ile birlikte, muayenehanedeki tekrarlanabilirliğinin çok yüksek olduğu belirtilmiştir (Buff ve ark., 2009). Buff ve ark.'nın çalışmasında (2009), basit ancak oldukça tekrarlanabilir bir yöntem olan hafif dokunma duyu testi ile test ve kontrol bölgeleri arasında herhangi bir fark bulunmamıştır. Öte yandan, uygulanması daha zor olan 2 nokta ayrımı lokalize farklılıklara neden olmuştur. Bu bulgular, hafif dokunma duyu testinin sonuçları ile uyumlu olarak, 2 nokta ayırım testinin daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğunu açıklamaktadır. Ayrıca, pin duyu testi ile tedavi edilen ve tedavi edilmemiş palatinal bölgeler arasında anlamlı bir fark bulunmadığı, fakat

sonuçların hastaların subjektif fonksiyon bozukluğu ile bir paralellik gösterdiği rapor edilmiştir.

Duyu kaybı testi, objektif bir yöntem olmamasına rağmen, çalışmamızda bu mekanoreseptörlerin işlevini saptamak için güvenilir yöntemler olduğu bildirilen 2 nokta ayırım ve pin duyu testinin bir kombinasyonu olarak açıklanabilen (Pandit ve ark., 2016) 4 nokta ayırım testi kullanılmıştır. Palatinal verici bölgedeki duyu kaybının operasyon öncesinde ve sonrasındaki ziyaretlerde periodontal sond ile 4 nokta ayırım skalası kullanılarak değerlendirildiği çalışmalar bulunmaktadır (Del Pizzo ve ark., 2002; Keçeli ve ark., 2015; Femminella ve ark., 2016; Pandit ve ark., 2016). Del Pizzo ve ark.'nın (2002), 3 farklı bağ dokusu elde etme tekniği (tek insizyon, SDG ve trap-door) kullanılarak oluşturulan palatinal yaranın erken iyileşme sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmalarında, oluşan duyu kaybının geri kazanımı ile ilgili gruplar arasında çalışmamızın sonuçları ile benzer olarak istatistiksel bir fark bulunmadığı rapor edilmiştir. Ancak, diğer gruplara göre tek insizyon grubunda duyu kazanımının daha hızlı olmasına rağmen, duyu kaybının hastaların çoğunluğunda en az 8 hafta sürdüğü belirtilmiştir. Keçeli ve ark. (2015), tıbbi plant ekstraktının SDG verici bölgede erken yara iyileşmesi ve kanama kontrolündeki etkinliğini değerlendirmiş ve test grubundan 3 hastanın ve kontrol grubundan 2 hastanın kısmi duyu kaybı olduğunu ve tüm hastalarda duyuların geri kazanımının 4 haftalık iyileşme sürecinden sonra gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Femminella ve ark. (2016), palatinal verici bölgede SDG operasyonu sonrası TZF ve jelatin sünger uygulaması sonrası iyileşme döneminde duyu kaybı seviyesinde gruplar arasında hiçbir dönemde istatistiksel olarak fark bulunmadığını rapor etmiştir. Femminella ve ark.'nın (2016) elde ettiği sonuç, çalışmamızın sonuçları ile uyushmasına rağmen operasyon sonrası iyileşme dönemindeki takip günlerimizin farklı olması ve kontrol grubunda verici bölgeye jelatin sünger uygulanması tam kıyaslama yapmamızı zorlaştırmaktadır. TZF'nin sinir liflerinin büyümesini etkileyebilen spesifik biyolojik ajanları içerdiğini bildiren çalışma bulunmamaktadır. Bir rat modelinde TZF'nin periferik sinir tamirini önemli miktarda arttırmadığı bildirilmiştir (Lichtenfels ve ark., 2013). Yukarıdaki çalışmaların sonuçları ile uyumlu olarak çalışmamızda iki grup arasında duyu kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca çalışmamızda operasyon sonrası palatinal bölgede hissedilen duyu kayıplarının geri kazanımının 12. günden sonra gerçekleştiği gösterilmiştir. Del Pizzo ve ark.'nın (2002)

duyu geri kazanımının her grupta en az 8 hafta sürdüğünü bildiren sonuçları ile çalışmamızın sonuçları arasındaki farklılık, Del Pizzo ve ark.'nın çalışmalarında greft olarak BDG kullanılmasından dolayı alınan greftin daha kalın olması ve dolayısıyla palatinal yara bölgesinin rejenerasyonu için daha çok zamana ihtiyaç duyulması ile açıklanabilir.

Çalışmamızın limitasyonları olarak, palatinal yara bölgesinde büyüme faktörlerinin değerlendirilmemesi ve histolojik incelemenin yapılmaması gösterilebilir. Eren ve ark. (2016b), koronale kaydırılan flep ile birlikte TZF veya SBDG uygulayarak yaptıkları bilateral lokalize dişeti çekilmesi tedavilerini histolojik olarak değerlendirmiş ve içerdiği biyolojik bileşenler dolayı TZF uygulanan hastalarda BDG uygulanan hastalara göre damar oluşumunun ve doku olgunlaşmasının daha erken meydana geldiğini göstermişlerdir. Fakat histolojik inceleme, invaziv bir yöntem olması nedeniyle ve histolojik inceleme için alınacak biyopsinin tekrarlayan palatinal mukoza kalınlık ölçümlerinin objektif bir şekilde değerlendirilmesini engelleyeceği düşüncesiyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Gamal ve ark. (2016), TZF ile tedavi edilen lokalize kemik içi defektlerde ksenogreft ile tedavi edilen defekt bölgelerinde dişeti oluşu sıvısında VEGF ve PDGF-BB konsantrasyonlarını araştırmışlardır. TZF'nin kemik içi defektlerin tedavisinde, tek başına ksenograft tedavisine göre klinik etkileri arttırmadığı sonucuna varılmış ve periodontal defektlerin trombosit konsantratu ile ilişkili olduğu ileri sürülen büyüme faktörü seviyelerini koruyamadığı rapor edilmiştir. Fotobiyomodülasyonun SDG alımı sonrası palatinal verici bölge iyileşmesine etkisinin palatinal yara sıvısındaki TGF- β 1, PDGF-BB ve IL-8 seviyeleri incelenerek değerlendirildiği bir çalışmada, fotobiyomodülasyonun mediatörlerin üretimini uyarak yara iyileşmesini hızlandırabileceği rapor edilmiştir (Keskiner ve ark., 2016b).

Epitelizasyon alanlarının operasyon sonrası 12. güne kadar incelenmesi ve daha uzun süreli periyodik kontrollerin yapılmaması da çalışmamızın bir limitasyonu olarak kabul edilebilir. Operasyon gününden itibaren epitelizasyon sürecinin tamamlanmasına kadar olan bir periyodik takibin çalışmanın sonuçlarına katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Genel olarak yara epitelizasyonunun 2-4 hafta arasında tamamlandığı bildirilmiştir (Farnoush, 1978; Kahnberg ve Thilander, 1982; Del Pizzo ve ark., 2002; Kozlovsky ve ark., 2007). Ancak, Thoma ve ark.'nın 2012 yılında yaptıkları çalışmalarında epitelizasyonun operasyon sonrası 15. günde tamamlandığı gösterilmiştir

(Thoma ve ark., 2016). Ayrıca, çalışmamızda operasyon sonrası yapılan 12. gün kontrol seansında epitelizasyonun yüksek oranda tamamlandığı gözlenmiştir.

Çalışmamızda SDG operasyonundan sonra elde edilen verici bölge doku kalınlıkları, verici bölge yara yüzeyi alanları, VAS değerleri, renk uyumu testi ve duyu kaybı testinin sonuçları doğrultusunda, H1 ve H2 hipotezleri kabul edilmiş, H3, H4 ve H5 hipotezleri reddedilmiştir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

TZF'nin SDG operasyonu sonrası palatinal verici bölge iyileşmesine etkisini araştırdığımız çalışmamızın sonuçlarına göre;

1. SDG operasyonu sonrası palatinal verici bölgede TZF kullanımı yara epitelizasyon hızını artırarak yara iyileşmesini hızlandırmaktadır.
2. SDG operasyonu sonrası palatinal verici bölgede TZF kullanımı erken iyileşme döneminde palatinal mukoza kalınlığında daha hızlı artışa neden olmaktadır.
3. TZF, operasyondan sonra verici bölgede oluşan ağrı, kanama ve kullanılan ağrı kesici tablet sayısını etkilememektedir.
4. SDG operasyonu sonrası verici bölge ile komşu palatinal mukoza arasında görülen renk uyumsuzluğu zamana bağlı olarak azalmaktadır.
5. TZF, operasyondan sonra verici bölge mukoza rengi ile komşu palatinal mukoza rengi arasındaki renk uyumunu etkilememektedir.
6. SDG operasyonu sonrası verici bölgede oluşan duyu kaybı, zamana bağlı olarak geri kazanılmaktadır.
7. TZF, operasyondan sonra verici bölgede oluşan duyu kaybı miktarını etkilememektedir.
8. TZF, kısa sürede herhangi bir sentetik madde eklenmeden elde edilebilir, otojendir, uygulaması kolaydır ve maliyeti düşüktür. Bu kriterler ve TZF'nin yara iyileşmesini hızlandırıcı etkileri göz önüne alındığında sekonder iyileşmeye bırakılan yara bölgelerinde güvenle kullanılabileceği sonucuna varılmaktadır.
9. Daha fazla sayıda birey içeren ve histolojik değerlendirmelerin yapılacağı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Adcock JE, Spence D. Unusual wound healing following removal of donor tissue for soft tissue graft. *J Periodontol* 1984;55(10):589-591.
- Adelmann-Grill BC, Wach F, Cully Z, Hein R, Krieg T. Chemotactic migration of normal dermal fibroblasts towards epidermal growth factor and its modulation by platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta. *Eur J Cell Biol* 1990;51(2):322-326.
- Aggarwal BB. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2003;3(9):745-56.
- Aggarwal BB, Shishodia S, Ashikawa K, Bharti AC. The role of TNF and its family members in inflammation and cancer: lessons from gene deletion. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002;1(4):327-41.
- Agarwal P, Chatterjee A, Gokhale S, Singh HP, Kandwal A. Evaluation of platelet-rich plasma alone or in combination with demineralized freeze dried bone allograft in treatment of periodontal infrabony defects: A comparative clinical trial. *J Indian Soc Periodontol* 2016;20(1):42.
- Agudio G, Nieri M, Rotundo R, Cortellini P, Pini Prato G. Free gingival grafts to increase keratinized tissue: A retrospective long term evaluation (10 to 25 years) of outcomes. *J Periodontol* 2008;79(4):587-594.
- Ahn C, Mulligan P, Salcido RS. Smoking-the bane of wound healing: biomedical interventions and social influences. *Adv Skin Wound Care* 2008;21(5):227-236.
- Albanese A, Licata ME, Polizzi B, Campisi G. Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration. *Immun Ageing* 2013;10(1):23.
- Alissa R, Esposito M, Horner K, Oliver R: The influence of platelet-rich plasma on the healing of extraction sockets: an explorative randomised clinical trial. *Eur J Oral Implantol* 2010;3(2):121-134.
- American Academy of Periodontology. Glossary of Periodontal Terms, 4th ed. Chicago, American Academy of Periodontology. 2001;44.
- Andrew JG, Hoyland J, Freemont AJ, Marsh D. Insulinlike growth factor gene expression in human fracture callus. *Calcif Tissue Int* 1993;53(2):97-102.
- Anilkumar K, Geetha A, Umasudhakar, Ramakrishnan T, Vijayalakshmi R, Pameela E. Platelet-rich fibrin: a novel root coverage approach. *J Indian Soc Periodontol* 2009;13(1):50-54.
- Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2004;91(1):4-15.

- Anitua E, Sanchez M, Orive G, Andia I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials* 2007;28(31):4551-4560.
- Aravindaksha SP, Batra P, Sood V, Kumar A, Gupta G. Use of platelet-rich fibrin membrane as a palatal bandage. *Clin Adv in Periodont* 2014;4(4):246-250.
- Arenaz-Búa J, Luaces-Rey R, Sironvalle-Soliva S, Otero-Rico A, Charro-Huerga E, Patiño-Seijas B, García-Rozado A, Ferreras-Granados J, Vázquez-Mahía I, Lorenzo-Franco F, Martín-Sastre R, López-Cedrún JL. A comparative study of platelet-rich plasma, hydroxyapatite, demineralized bone matrix and autologous bone to promote bone regeneration after mandibular impacted third molar extraction. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010;15(3):483-489.
- Ashcroft GS, Lei K, Jin W, Longenecker G, Kulkarni AB, Greenwell-Wild T, Hale-Donze H, McGrady G, Song XY, Wahl SM. Secretory leukocyte protease inhibitor mediates non-redundant functions necessary for normal wound healing. *Nat Med* 2000;6(10):1147-1153.
- Ashcroft GS, Mills SJ. Androgen receptor-mediated inhibition of cutaneous wound healing. *J Clin Invest* 2002;110:615–624.
- Ashcroft GS, Mills SJ, Flanders KC, Lyakh LA, Anzano MA, Gilliver SC, Roberts AB. Role of Smad3 in the hormonal modulation of in vivo wound healing responses. *Wound Repair Regen*. 2003;11(6):468–473.
- Aukhil I. Biology of wound healing. *Periodontol* 2000 2000;22(1):44-50.
- Balaji SM. Tobacco smoking and surgical healing of oral tissues: A review. *Indian J Dent Res* 2008;19(4):344–348.
- Bansal M, Kumar A, Puri K, Khatri M, Gupta G, Vij H. Clinical and histologic evaluation of platelet-rich fibrin accelerated epithelization of gingival wound. *J Cutan Aesthet Surg* 2016;9(3):196-200.
- Barbul A, Efron DT, Kavalukas SL. Wound healing. In: Brunicki FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE, editors. *Schwartz's principles of surgery*. 10th Ed., New York, McGraw Hill. 2014;241.
- Barrick B, Campbell EJ, Owen CA. Leukocyte proteinases in wound healing: roles in physiologic and pathologic processes. *Wound Repair Regen* 1999;7(6):410–422.
- Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen* 2008;16(5):585-601.

- Bauer EA, Cooper TW, Huang JS, Altman J, Deuel TF. Stimulation of in vitro human skin collagenase expression by platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82(12):4132-6.
- Bednarz W, Kobierzycki C, Dziegiel P, Botzenhart U, Gedrange T, Ziğtek M. Augmentation of the hard palate thin masticatory mucosa in the potential connective tissue donor sites using two collagen materials-Clinical and histological comparison. *Ann Anat* 2016;208:78-84.
- Bensaid W, Triffitt JT, Blanchat C, Oudina K, Sedel L, Petite H. A biodegradable fibrin scaffold for mesenchymal stem cell transplantation. *Biomaterials* 2003;24(14):2497-2502.
- Bernimoulin JP, Lüscher B, Mühlemann HR. Coronally repositioned periodontal flap. *J Clin Periodontol* 1975;2(1):1-13.
- Bjorn H. Free transplantation of gingiva propria. *Odontol Revy* 1963;22:684-689.
- Bodner L, Dayan D. Epithelium and connective tissue regeneration during palatal wound healing in desalivated rats—a comparative study. *Comp Biochem Physiol A Physiol* 1995;111(3): 415-419.
- Bodner L, Dayan D, Oberman M, Hirshberg A, Tal H. Healing of experimental wounds in sialadenectomized rat. *J Clin Periodontol* 1992;19(5):345-347.
- Bodner L, Dayan D, Pinto Y, Hammel I. Characteristics of palatal wound healing in desalivated rats. *Arch Oral Biol* 1993;38(1):17-21.
- Bonucci E, Marini E, Valdinucci F, Fortunato G. Osteogenic response to hydroxyapatite-fibrin implants in maxillofacial bone defects. *Eur J Oral Sci* 1997;105(6):557-61.
- Boo JS, Yamada Y, Okazaki Y, Hibino Y, Okada K, Hata K, Yoshikawa T, Sugiura Y, Ueda M. Tissue-engineered bone using mesenchymal stem cells and a biodegradable scaffold. *J Craniofac Surg* 2002;13(2):231-239.
- Boothby M, Mora AL, Aronica MA, Youn J, Sheller JR, Goenka S, Stephenson L. IL-4 signaling, gene transcription regulation, and control of effector T cells. *Immunol Res* 2001;23(2-3):179-91.
- Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994;331(19):1286-92.
- Borzini P, Mazzucco L. Platelet-rich plasma (PRP) and platelet derivatives for topical therapy. What is true from the biological view point? *Vox Sang ISBT Science Series* 2007;2(1):272–81.
- Bourke KA, Haase H, Li H, Daley T, Bartold PM. Distribution and synthesis of elastin in porcine gingival and alveolar mucosa. *J Periodont Res* 2000;35(6):361–368.

- Brasher WJ, Rees TD, Boyce WA. Complications of free grafts of masticatory mucosa. *J Periodontol* 1975;46(3):133-138.
- Breult LG, Fowler EB, Billman MA. Retained free gingival graft rugae: a 9-year case report. *J Periodontol* 1999;70(4):438-440.
- Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2006;117(7):12-34.
- Brown MA, Hural J. Functions of IL-4 and control of its expression. *Crit Rev Immunol* 1997;17(1):1-32.
- Buck M, Houghlum K, Chojkier M. Tumor necrosis factor-alpha inhibits collagen alpha a(I) gene expression and wound healing in a murine model of cachexia. *Am J Pathol* 1996;149(1):195-204.
- Buff LR, Bürklin T, Eickholz P, Mönting JS, Ratka-Krüger P. Does harvesting connective tissue grafts from the palate cause persistent sensory dysfunction? A pilot study. *Quintessence Int* 2009;40(6):479-489.
- Burkhardt R, Hammerle CH, Lang NP. Self-reported pain perception of patients after mucosal graft harvesting in the palatal area. *J Clin Periodontol* 2015;42(3):281-287.
- Butt AJ, Firth SM, Baxter RC. The IGF axis and programmed cell death. *Immunol Cell Biol* 1999;77(3):256-62.
- Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Vasilic N, Madzarevic M, Kenney EB. Platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral combined with guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. *J Periodontal Res* 2002;37(4):300-306.
- Camargo PM, Melnick PR, Kenney EB. The use of free gingival grafts for aesthetic purposes. *Periodontol* 2000 2001;27(1):72-96.
- Carlson NE, Roach RB Jr. Platelet rich plasma: clinical applications in dentistry. *J Am Dent Assoc* 2002;133(10):1383-6.
- Castro AB, Meschi N, Temmerman A, Pinto N, Lambrechts P, Teughels W, Quirynen M. Regenerative potential of leucocyte-and platelet-rich fibrin. Part B: sinus floor elevation, alveolar ridge preservation and implant therapy. A systematic review. *J Clin Periodontol* 2017;44(2):225.
- Celio-Mariano R, de Melo WM, Carneiro-Avelino C. Comparative radiographic evaluation of alveolar bone healing associated with autologous platelet-rich plasma after impacted mandibular third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70(1):19-24.

- Chan LK, Withey S, Butler PE. Smoking and wound healing problems in reduction mammoplasty: is the introduction of urine nicotine testing justified? *Ann Plast Surg* 2006;56(2):111–115.
- Chang H, Noh J, Lee J, Kim S, Koo KT, Kim TI, Seol YJ, Lee YM, Ku Y, Rhyu IC. Relief of Injection Pain During Delivery of Local Anesthesia by Computer-Controlled Anesthetic Delivery System for Periodontal Surgery: Randomized Clinical Controlled Trial. *J Periodontol* 2016;87(7):783-789.
- Chang YC, Zhao JH. Effects of platelet-rich fibrin on human periodontal ligament fibroblasts and application for periodontal infrabony defects. *Aust Dent J* 2011;56(4):365-371.
- Chawla K, Lamba AK, Tandon S, Faraz F, Gaba V. Effect of low-level laser therapy on wound healing after depigmentation procedure: A clinical study. *J Indian Soc Periodontol* 2016;20(2):184.
- Chio TW. Stone's Plastic Surgery Facts and Figures, Third edition. Türkçe çevirisi, Nebil Yeşiloğlu, Stone Plastik Cerrahide Güncel Bilgiler, Sevil Yayıncılık, Yara Bakımı, 2014:1-14.
- Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, Dohan DM. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006a;101(3):E56-60.
- Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, Dohan DM. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part V: Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006b;101(3):299-303.
- Choukroun J, Ghanaati S. Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich-fibrin (PRF) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors: the first introduction to the low speed centrifugation concept. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2017;1-9. DOI: 10.1007/s00068-017-0767-9.
- Cieslik-Bielecka, Gazdzik TS, Bielecki TM, Cieslik T. Why the platelet-rich gel has antimicrobial activity? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(3):303-305.
- Clark RAF. Wound repair: Overview and general considerations. In: Clark RAF, ed. *The molecular and cellular biology of wound repair*. 2nd Ed., New York, Plenum Press. 1996;3–35.
- Clark RAF. Fibrin and wound healing. *Ann NY Acad Sci* 2001;936(1):355-367.

- Cohen IK, Diegelman RF, Dorne RY, et al. Wound healing. In: Greenfield LJ, Mulholland MW, Oldham KT, et al, editors. *Surgery: scientific principles and practice*. 3th ed, Philadelphia, Lippincott-Raven. 1993;86.
- Cohen IK, Diegelman RF, Dorne RY, et al. Wound care and wound healing. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, et al, editors. *Principles of surgery*, 7th ed, New York: McGraw-Hill. 1999;263-295.
- Cook JL, Dzubow LM. Aging of the skin: implications for cutaneous surgery. *Arch Dermatol* 1997;133(10):1273-1277.
- Cornelissen AMH, Maltha JC, Von den Hoff JW, Kuijpers-Jagtman AM. Palatal mucosal wound healing in the rat. *Eur J Oral Sci* 1999;107(5):344–35.
- Cornelissen AMH, Maltha JC, Von den Hoff JW, Kuijpers-Jagtman AM. Local injection of IFN-gamma reduces the number of myofibroblasts and the collagen content in palatal wounds. *J Dent Res* 2000;79(10):1782–1788.
- Corso MD. Choukroun's platelet rich fibrin membranes in periodontology surgery: understanding the bacterial of believing in the magic of growth factors. *J Periodontol* 2009;80(11):1694-97.
- Cunningham LL, Tiner BD, Clark GM, Bays RA, Keeling SD, Rugh JD. A comparison questionnaire versus monofilament assessment of neurosensory deficit. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54(4):454–459.
- Curtis JW, Hutchinson RA. Mucosa extravasation phenomenon of the hard palate following periodontal surgery. *J Periodontol* 1981;52(2):750-752.
- Cutolo M, Seriola B, Villaggio B, Pizzorni C, Craviotto C, Sulli A. Androgens and estrogens modulate the immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci* 2002;966(1):131–142.
- Da Silva Neves FL, Silveira CA, Dias SBF, Júnior MS, de Marco AC, Kerbauy WD, de Melo Filho AB, Jardini MAN, Santamaria MP. Comparison of two power densities on the healing of palatal wounds after connective tissue graft removal: randomized clinical trial. *Lasers Med Sci* 2016;31(7):1371-1378.
- Danesh-Meyer MJ, Filstein MR, Shanaman R. Histological evaluation of sinus augmentation using platelet rich plasma (PRP): a case series. *J Int Acad Periodontol* 2001;3(2):48-56.
- Danielsen PL, Agren MS, Jorgensen LN. Platelet rich fibrin versus albumin in surgical wound repair: a randomized trial with paired design. *Ann Surg* 2010;251(5):825-831.

- Danielsen P, Jorgensen B, Karlsmark T, Jorgensen LN, Agren MS. Effect of topical autologous platelet-rich fibrin versus no intervention on epithelialization of donor sites and meshed split-thickness skin autografts: a randomized clinical trial. *Plast Reconstr Surg* 2008;122(5):1431-1440.
- Dar M, Hakim T, Shah A, Najjar L, Yaqoob G, Lanker F. Use of autologous platelet-rich fibrin in osseous regeneration after cystic enucleation: A clinical study. *J Oral Biol Craniofac Res* 2016;6(1):S29-S32.
- Del Pizzo M, Modica F, Bethaz N, Priotto P, Romagnoli R. The connective tissue garft: A comparative clinical evaluation of wound healing at the palatal donor site. A preliminary study. *J Clin Periodontol* 2002;29(9):848-854.
- Delima SL, Kumar PS, Tatakis DN. Bacterial community shifts during healing of palatal wounds: comparison of two graft harvesting approaches. *J Clin Periodontol* 2016;43:271-278.
- Della Valle A, Sammartino G, Marenzi G, Tia M, Di Lauro AE, Ferrari F, Lo Muzio L. Prevention of postoperative bleeding in anticoagulated patients undergoing oral surgery: use of platelet-rich plasma gel. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(11):1275-1278.
- Dias SBF, Fonseca MVA, dos Santos NCC, Mathias IF, Martinho FC, Junior MS, Jardini MAN, Santamaria MP. Effect of GaAIIAs low-level laser therapy on the healing of human palate mucosa after connective tissue graft harvesting: randomized clinical trial. *Lasers Med Sci* 2015;30(6):1695-1702.
- Dibart S, Karima M. Free gingival autograft. In: Serge Dibart, editor. *Practical plastic periodontal surgery*. 1st Ed., Oxford, Blackwell Munksgaard. 2006;23.
- Dijon AJ, Gallup DG, Behzadian MA, Metheny WP. Assessment of epidermal growth factor in the healing process of clean full-thickness skin wounds. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(6):1658-1662.
- Dinarello CA. The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(5 Suppl 27):S1-13.
- Dinarello CA. Therapeutic strategies to reduce IL-1 activity in treating local and systemic inflammation. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4(4):378-385.
- Diss A, Dohan DM, Mouhyi J, Mahler P. Osteotome sinus floor elevation using Choukroun's platelet-rich fibrin as grafting material:1-year prospective pilot study with microthreaded implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105(5):572-9.
- Dohan Ehrenfest DM, Choukroun J. PRP, cPRP, PRF, PRG, PRGF, FC. How to find your way in the jungle of platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;103(3):305-6.

- Dohan Ehrenfest DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet rich fibrin (PRF): a second generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006a;101:E37-44.
- Dohan Ehrenfest DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J. A second-generation platelet concentrate. Part II: Platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006b;101(3):E45-50.
- Dohan Ehrenfest DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006c;101(3):e51-55.
- Dohan Ehrenfest DM, de Peppo GM, Doglioli P, Sammartino G. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standart to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors* 2009a;27(1):63-69.
- Dohan Ehrenfest DM, Diss A, Odin G, Doglioli P, Hippolyte MP, Charrier JB. In vitro effects of Choukroun's PRF (platelet-rich fibrin) on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes, preadipocytes, and maxillofacial osteoblasts in primary cultures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009b;108(3):341-352.
- Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin. *Trends Biotechnol* 2009c;27(3):158–167.
- Dohan Ehrenfest DM. How to optimize the preparation of leukocyte- and platelet- rich fibrin (L-PRF, Choukroun's technique) clots and membranes: introducing the PRF Box. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110:275-278.
- Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier JB. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *J Periodontol* 2010a; 81(4):546-555.
- Dohan Ehrenfest DM, Doglioli P, Giuseppe M, Del Cors M, Charrier, JB. Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF) stimulates in vitro proliferation and differentiation of human oral bone mesenchymal stem cell in a dose-dependent way. *Arch Oral Biol* 2010b;55(3): 185-194.
- Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang CQ, Pinto N, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J* 2014;4(1):3–9.

- Dodds S, Hayes S. The wound edge, epithelialization and monitoring wound healing. *Br J Nurs* 2004;9(9):23-26.
- Doiphode AM, Hegde P, Mahindra U, Kumar SS, Tenglikar PD, Tripathi V. Evaluation of the efficacy of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in alveolar defects after removal of impacted bilateral mandibular third molars. *J Int Soc Prev Community Dent* 2016;6(1):47.
- Doshi S, Jain S, Hegde R. Effect of low-level laser therapy in reducing dentinal hypersensitivity and pain following periodontal flap surgery. *Photomed Laser Surg* 2014;32(12):700-706.
- Eger T, Muller HP, Heinecke A. Ultrasonic determination of gingival thickness. Subject variation and influence of tooth type and clinical features. *J Clin Periodontol* 1996;23(9): 839-845.
- El-Sharkawy H, Kantarci A, Deady J, Hasturk H, Liu H, Alshahat M, Van Dyke TE. Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. *J Periodontol* 2007;78(4):661-669.
- Engeland CG, Bosch JA, Cacioppo JT, Marucha PT. Mucosal wound healing: the roles of age and sex. *Arch Surg* 2006;141(12):1193-1197.
- Engeland CG, Sabzehei B, Marucha PT. Sex hormones and mucosal wound healing. *Brain Behav Immun* 2009;23(5):629-635.
- Eren G, Atilla G. Platelet-rich fibrin in the treatment of localized gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial. *Clin Oral Investig* 2014;18(8):1941-1948.
- Eren G, Gürkan A, Atmaca H, Dönmez A, Atilla G. Effect of centrifugation time on growth factor and MMP release of an experimental platelet-rich fibrin-type product. *Platelets* 2016a;27(5):427-432.
- Eren G, Kantarcı A, Sculean A, Atilla G. Vascularization after treatment of gingival recession defects with platelet-rich fibrin or connective tissue graft. *Clin Oral Investig* 2016b;20(8):2045-2053.
- Ernst M, Froesch ER. Growth hormone dependent stimulation of osteoblast-like cells in serum-free cultures via local synthesis of insulin-like growth factor I. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;151(1):142-7.
- Everts PA, Knappe JT, Weibrich G, Schonberger JPAM, Hoffmann JJHL, Overdevest EP, Box HAM, van Zundert A. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *J Extra Corpor Technol* 2006;38(2):24-59.
- Farnoush A. Techniques for the protection and coverage of the donor sites in free soft tissue grafts. *J Periodontol* 1978;49(8):403-405.

- Femminella B, Iaconi MC, di Tullio M, Romano L, Sinjari B, D'Arcangelo C, De Ninis P, Paolantonio M. Clinical Comparison of Platelet-Rich Fibrin and a Gelatin Sponge in the Management of Palatal Wounds After Epithelialized Free Gingival Graft Harvest: A Randomized Clinical Trial. *J Periodontol* 2016;87(2):103-113.
- Feng X, Clark RA, Galanakis D, Tonnesen MG. Fibrin and collagen differentially regulate human dermal microvascular endothelial cell integrins: stabilization of alpha/beta3 mRNA by fibrin. *J Invest Dermatol* 1999;113(6):913-9.
- Fenske NA, Lober CW. Structural and functional changes of normal aging skin. *J Am Acad Dermatol* 1986;15(4):571-585.
- Filardo G, Kon E, Di Matteo B, Di Martino A, Sessa A, Merli ML, Marcacci M. Leukocyte-poor PRP application for the treatment of knee osteoarthritis. *Joints* 2013;1(3):112-120.
- Friedman N. Mucogingival surgery. *Tex Dent J* 1957;75:358-362.
- Fujita T, Shiba H, Van Dyke TE, Kurihara H. Differential effects of growth factors and cytokines on the synthesis of SPARC, DNA, fibronectin and alkaline phosphatase activity in human periodontal ligament cells. *Cell Biol Int* 2004;28(4):281-286.
- Funato N, Moriyama K, Baba Y, Kuroda T. Evidence of apoptosis induction in myofibroblasts during palatal mucoperiosteal repair. *J Dent Res* 1999;78(9):1511-1517.
- Gamal AY, Abdel Ghaffar KA, Alghezwy OA. Crevicular fluid growth factors release profile following the use of platelet-rich fibrin and plasma rich growth factors in treating periodontal intrabony defects: a randomized clinical trial. *J Periodontol* 2016;87(6):654-662.
- Gassling VL, Aıl Y, Springer IN, Hubert N, Wiltfang J. Platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in human cell culture. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endol* 2009;108(1):48-55.
- Gassling VL, Hedderich J, Aıl Y, Purcz N, Wiltfang J, Douglas T. Comparison of platelet rich fibrin and collagen as osteoblast-seeded scaffolds for bone tissue engineering applications. *Clin Oral Implants Res* 2013;24(3):320-328.
- Gaur U, Aggarwal BB. Regulation of proliferation, survival and apoptosis by members of the TNF superfamily. *Biochem Pharmacol* 2003;66(8):1403-1408.
- Gerald MC, Diane RK, David JM, David EP, Roger R, Martin C. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Wound Repair Regen* 1994;2(3):165-170.

- Gerstein AD, Phillips TJ, Rogers GS, Gilcrest BA. Wound healing and aging. *Dermatol Clin* 1993;11:749-757.
- Ghali GE, Epker BN. Clinical neurosensory testing: Practical applications. *J Oral Maxillofac Surg* 1989;47(10):1074–1078.
- Gibble JW, Ness PM. Fibrin glue: the perfect operative sealant? *Transfusion* 1990;30(8):741-747.
- Gilliver SC, Wu F, Ashcroft GS. Regulatory roles of androgens in cutaneous wound healing. *Thromb Haemost* 2003;90(6):978–985.
- Gobbi G, Vitale M. Platelet-rich plasma preparations for biological therapy: applications and limits. *Oper Tech Orthop* 2012;22(1):10–15.
- Goldman HM, Cohen DW. *Periodontal Therapy*. 5th Ed., St. Louis CV, Mosby Co. 1973;879.
- Goldman HM, Isenberg G, Shuman A. The gingival autograft and gingivectomy. *J Periodontol* 1976;47(10):586-589.
- Goodson WH III, Hunt TK. Wound healing and aging. *J Invest Dermatol* 1979;73(1):88-91.
- Granstein RD, Murphy GF, Margolis RJ, Byrne MH, Amento EP. Gamma interferon inhibits collagen synthesis in vivo in the Mouse. *J Clin Invest* 1987;79(4):1254-8.
- Graves DT, Nooh N, Gillen T, Davey M, Patel S, Cottrell D, Amar S. IL-1 plays a critical role in oral, but not dermal, wound healing. *J Immunol* 2001;167(9):5316–5320.
- Gray AJ, Bishop JE, Reeves JT, Laurent GJ. A alpha and B beta chains of fibrinogen stimulate proliferation of human fibroblasts. *J Cell Sci* 1993;104(Pt 2):409-13.
- Griffin TJ, Cheung WS, Zavras AI, Damoulis PD. Postoperative complications following gingival augmentation procedures. *J Periodontol* 2006;77(12):2070-2079.
- Gruber R, Karreth F, Frommlet F, Fischer MB, Watzek G. Platelets are mitogenic for periosteum-derived cells. *J Orthop Res* 2003;21(5):941–948.
- Gupta V, Bains BK, Singh GP, Mathur A and Bains R. Regenerative potential of platelet rich fibrin in dentistry: Literature review. *Asian J Oral Health Allied Sci* 2011;1:23-28.
- Gürbüz B, Pıkdöken L, Tunalı M, et al. Scintigraphic evaluation of osteoblastic activity in extraction sockets treated with platelet-rich fibrin. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(5):980–989.

- Hakkinen L, Uitto VJ, Larjava H. Cell biology of gingival wound healing. *Periodontol* 2000 2000;24(1):127–52.
- Halata Z, Baumann KI. Sensory nerve endings in the hard palate and papilla incisiva of the rhesus monkey. *Anat Embryol (Berl)* 1999;199(5):427–437.
- Halata Z, Cooper BY, Baumann KI, Schwegmann C, Friedman RM. Sensory nerve endings in the hard palate and papilla incisiva of the goat. *Exp Brain Res* 1999;129(2):218–228.
- Hammad HM, Hammad MM, Abdelhadi IN, Khalifeh MS. Effects of topically applied agents on intra-oral wound healing in a rat model: a clinical and histomorphometric study. *Int J Dent Hyg* 2011;9(1):9-16.
- Harris RJ. A comparative study of root coverage obtained with guided tissue regeneration utilizing a bioabsorbable membrane versus the connective tissue with partial-thickness double pedicle graft. *J Periodontol* 1997;68(8):779-790.
- Harris RJ. GTR for root coverage: a long-term follow-up. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2002;22(1):54-61.
- Harris RJ. A short-term and long-term comparison of root coverage with an acellular dermal matrix and a subepithelial graft. *J Periodontol* 2004;75(5):734-743.
- Harrison P, Cramer EM. Platelet alpha-granules. *Blood Rev* 1993;7(1):52–62.
- Harry LE, Paleolog EM. From the cradle to the clinic: VEGF in developmental, physiological and pathological angiogenesis. *Birth Defects Res Part C Embryo Today* 2003;69(4):363-74.
- Hatipoğlu H, Keçeli HG, Güncü GN, Şengün D, Tözüm TF. Vertical and horizontal dimensional evaluation of free gingival grafts in the anterior mandible: a case report series. *Clin Oral Invest* 2007;11(2):107-113.
- Haukipuro K, Melkko J, Risteli L, Kairaluoma MI, Risteli J. Synthesis of type I collagen in healing wounds in humans. *Ann Surg* 1991;213(1):75-80.
- He L, Lin Y, Hu X, Zhang Y, Wu H. A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;108(5):707-713.
- Hehn J, Schwenk T, Striegel M, Schlee M. The effect of PRF (platelet-rich fibrin) inserted with a split-flap technique on soft tissue thickening and initial marginal bone loss around implants: results of a randomized, controlled clinical trial. *Int J Implant Dent* 2016;2(1):13.

- Heinmark RL, Schwartz SM. The role of cell-cell interaction in the regulation of endothelial cell growth. In: Clark RAF, Henson PM (eds). *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*. London, UK, Plenum Press. 1988;359-371.
- Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Müller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signaling and its regulation. *Biochem J* 2003;374(1):1-20.
- Hennessey PJ, Black CT, Andrassy RJ. EGF increases short-term type I collagen accumulation during wound healing in diabetic rats. *J Pediatr Surg* 1990;25(8):893-897.
- Horii K, Kanayama T, Miyamoto H, Kohgo T, Tsuchimochi T, Shigetomi T, Yokoi M. Platelet-rich fibrin has a healing effect on chemotherapy-induced mucositis in hamsters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Rad Endod* 2014;117(4):445-453.
- Hou X, Yuan J, Aisaiti A, Liu Y, Zhao J. The effect of platelet-rich plasma on clinical outcomes of the surgical treatment of periodontal intrabony defects: A systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health* 2016;16(1):71.
- Huang LH, Neiva RE, Soehren SE, Giannobile WV, Wang HL. The effect of platelet-rich plasma on the coronally advanced flap root coverage procedure: a pilot human trial. *J Periodontol* 2005a;76(10):1768-1777.
- Huang LH, Neiva RE, Wang HL. Factors affecting the outcomes of coronally advanced flap root coverage procedure. *J Periodontol* 2005b;76(10):1729-1734.
- Hunt TK. The physiology of wound healing. *Ann Emerg Med* 1988;17(12):899-908.
- Hutson JM, Niall M, Evans D, Fowler R. Effect of salivary glands on wound contraction in mice. *Nature* 1979;279(5716):793-95.
- Inchingolo F, Tatullo M, Marelli M, Inchingolo AM, Scacco S, Inchingolo AD, Dipalma G, Vermesan D, Abbinante A, Cagiano R. Trial with platelet-rich fibrin and bio-Oss used as grafting materials in the treatment of the severe maxillary bone atrophy: clinical and radiological evaluations. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010;14(12):1075-1084.
- Italiano JE, Richardson JL, Patel-Hett S, Battinelli E, Zaslavsky A, Short S, Ryeom S, Folkman J, Klement GL. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood* 2008;111(3):1227-1233.
- Jain V, Triveni MG, Kumar AT, Mehta DS. Role of platelet-rich-fibrin in enhancing palatal wound healing after free graft. *Contemp Clin Dent* 2012;3(6):240.
- James WC, McFall W Jr. Placement of free gingival grafts on denuded alveolar bone. *J Periodontol* 1978;49(6):283-290.

- Jankovic S, Aleksic Z, Klokkevold P, Lekovic V, Dimitrijevic B, Barrie Kenney E, Camargo P. Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2012;32(2):165.
- Jankovic SM, Zoran AM, Vojislav LM, Bozidar DS, Kenney BE. The use of platelet-rich plasma in combination with connective tissue grafts following treatment of gingival recessions. *Periodontol Pract Today* 2007;4(1):63-71.
- Jensen JA, Goodson WH, Hopf HW, Hunt TK. Cigarette smoking decreases tissue oxygen. *Arch Surg* 1991;126(9):1131–1134.
- Jinnin M, Ihn H, Mimura Y, Asano Y, Yamane K, Tamaki K. Regulation of fibrogenic/fibrolytic genes by platelet derived growth factor C, a novel growth factor, in human dermal fibroblasts. *J Cell Physiol* 2005;202(2):510–517.
- Joyce ME, Roberts AB, Sporn MB, Bolander ME. Transforming growth factor-beta and the initiation of chondrogenesis and osteogenesis in the rat femur. *J Cell Biol* 1990;110(6):2195-207.
- Jung RE, Siegenthaler DW, Hammerle CH. Postextraction tissue management: a soft tissue punch technique. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 2004;24(6):545–553.
- Kahnberg KE, Thilander H. Healing of experimental excision wounds in the rat palate. Histological study of the interphase in wound healing after sharp dissection. *Int J Oral Surg* 1982;11(1):44-51.
- Kamimura D, Ishihara K, Hirano T. IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2003;149:1-38.
- Kassolis JD, Rosen PS, Reynolds MA. Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: case series. *J Periodontol* 2000;71(10):1654-1661.
- Kawase T, Kamiya M, Kobayashi M, Tanaka T, Okuda K, Wolff LF, Yoshie H. The heat-compression technique for the conversion of platelet-rich fibrin preparation to a barrier membrane with a reduced rate of biodegradation. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2015;103(4):825-831.
- Kay NE, Pittner BT. IL-4 biology: impact on normal and leukemic CLL B cells. *Leuk Lymphoma* 2003;44(6):897-903.
- Keçeli HG, Aylikci BU, Koseoglu S, Dolgun A. Evaluation of palatal donor site haemostasis and wound healing after free gingival graft surgery. *J Clin Periodontol* 2015;42(6):582-589.

- Keegan AD, Zamorano J. Regulation of gene expression, growth, and cell survival by IL-4: contribution of multiple signaling pathways. *Cell Res* 1998;8(1):1-13.
- Keskiner İ, Aydoğdu A, Ballı U, Kaleli AE. Quantitative changes in palatal donor site thickness after free gingival graft harvesting: a pilot study. *J Clin Periodontol* 2016a;43(11):976-984.
- Keskiner İ, Lütfioğlu M, Aydoğdu A, Saygun NI, Serdar MA. Effect of photobiomodulation on Transforming Growth Factor- β 1, Platelet-Derived Growth Factor-BB, and Interleukin-8 release in palatal wounds after free gingival graft harvesting: a randomized clinical study. *Photomed Laser Surg* 2016b;34(6):263-271.
- Kilcullen J, Ly Q, Chang T, Levenson S, Steinberg J. Nonviable *Staphylococcus aureus* and its peptidoglycan stimulate macrophage recruitment, angiogenesis, fibroplasia and collagen accumulation in wounded rats. *Wound Repair Regen* 1998;6(2):149-156.
- Knighton DR, Fiegel VD. Macrophage-derived growth factors in wound healing: regulation of growth factor production by the oxygen microenvironment. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(4):1108-11.
- Kobayashi M, Kawase T, Okuda K, Wolff LF, Yoshie H. In vitro immunological and biological evaluations of the angiogenic potential of platelet-rich fibrin preparations: a standardized comparison with PRP preparations. *Int J Implant Dent* 2015;1(1):31.
- Kozlovsky A, Artzi Z, Israeli-Tobias C, Reich L, Hirshberg A. Effect of local antimicrobial agents on excisional palatal wound healing: a clinical and histomorphometric study in rats. *J Clin Periodontol* 2007;34(2):164-171.
- Kratz G, Lake M, Gidlund M. Insulin-like growth factor-1 and -2 and their role in the re-epithelialization of wounds; interactions with insulin like growth factor binding protein type 1. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1994;28(2):107-112.
- Kwan Tat S, Padrines M, Theoleyre S, Heymann D, Fortun Y. IL-6, RANKL, TNF α /IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004;15(1):49-60.
- Kubo M, Norris DA, Howell SE, Ryan, SR, Clark RA. Human keratinocytes synthesise, secrete and deposit fibronectin in the pericellular matrix. *J Invest Dermatol* 1984;82(6):580-586.
- Kulkarni MR, Thomas BS, Varghese JM, Bhat GS. Platelet-rich fibrin as an adjunct to palatal wound healing after harvesting a free gingival graft: a case series. *J Indian Soc Periodontol* 2014;18(3):399-402.

- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Robbins Basic Pathology. 7th Ed., Philadelphia, Saunders Comp. 2003;61-77.
- Kumar YR, Mohanty S, Verma M, Kaur RR, Bhatia P, Kumar VR, Chaudhary Z. Platelet-rich fibrin: the benefits. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2016;54(1):57-61.
- Kurkinen M, Vaheri A, Roberts PJ, Stenman S. Sequential appearance of fibronectin and collagen in experimental granulation tissue. *Lab Invest* 1980;43(1):47-51.
- Lacoste E, Martineau I, Gagnon G. Platelet concentrates: effects of calcium and thrombin on endothelial cell proliferation and growth factor release. *J Periodontol* 2003;74(10):1498–507.
- Lauer G, Wiedmann-Al-Ahmad M, Otten JE, Hübner U. Immunohistochemical study during healing of free palatal mucosa grafts on plastic-embedded samples. *J Oral Pathol Med* 2001;30(2):104-112.
- Laurens N, Koolwijk P, de Maat MP. Fibrin structure and wound healing. *J Thromb Haemost* 2006;4(5):932-9.
- Lehmann KM, Kasaj A, Ross A, Kammerer PW, Wagner W, Scheller H. A new method for volumetric evaluation of gingival recessions: a feasibility study. *J Periodontol* 2012;83(1):50-54.
- Lekovic V, Milinkovic I, Aleksic Z, Jankovic S, Stankovic P, Kenney EB, Camargo PM. Platelet-rich fibrin and bovine porous bone mineral vs. platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Periodont Res* 2012;47(4):409-417.
- Levin L, Schwartz-Arad D. The effect of cigarette smoking on dental implants and related surgery. *Implant Dent* 2005;14(4):357–361.
- Lichtenfels M, Colome' L, Sebben AD, Braga-Silva J. Effect of platelet rich plasma and platelet rich fibrin on sciatic nerve regeneration in a rat model. *Microsurgery* 2013;33(5):383-390.
- Lind M. Growth factor stimulation of bone healing. Effects on osteoblasts, osteomies, and implant fixation. *Acta Orthop Scand Suppl* 1998;69(sup283):2-37.
- Ling H, Lin Y, Hu X, Zhang Y, Wu H. A comparative study of platelet rich fibrin and platelet rich plasma on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblast in vitro, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;108(5):707-713.
- Loike JD, Sodeik B, Cao L, Leucona S, Weitz JI, Detmers PA. CD11c/CD18 on neutrophils recognizes a domain at the N terminus of the A alpha chain of fibrinogen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(3):1044-8.

- Lozada JL, Caplanis N, Proussaefs P, Willardsen J, Kammeyer G. Platelet-rich plasma application in sinus graft surgery: part I-background and processing techniques. *J Oral Implantol* 2001;27(1):38-42.
- Lundquist R, Holmstrom K, Clausen C, Jorgensen B, Karlsmark T. Characteristics of an autologous leukocyte and platelet-rich fibrin patch intended for the treatment of recalcitrant wounds. *Wound Repair Regen* 2013;21(1):66-76.
- Lundquist R, Morten HD, Magnus SA. Bioactivity and stability of endogenous fibrogenic factors in platelet-rich fibrin. *Wound Repair Regen* 2008;16(3):356-363.
- Lynch SE, Colvin RB, Antoniades HN. Growth factors in wound healing. Single and synergistic effects on partial thickness porcine skin wounds. *J Clin Invest* 1989;84(2):640-6.
- Macfarlane GD, Hetzberg MC, Wolff L, Hardie NA. Refractory periodontitis associated with abnormal PMN leukocyte phagocytosis and cigarette smoking. *J Periodontol* 1992;63(11):908-913.
- Madden JW, Peacock Jr EE. Studies on the biology of collagen during wound healing: rate of collagen synthesis and deposition in cutaneous wounds of the rat. *Surgery* 1968;64(1):288-94.
- Man D, Plosker H, WinlandBrown JE. The use of autologous Platelet rich Plasma (Platelet gel) and autologous Platelet Poor Plasma (Fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2001;107(1):229-37.
- Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85(6):638-646.
- Marx RE, Garg AK. Dental and craniofacial applications of platelet-rich plasma. 1st Ed., US, Quintessence Publishing. 2005;3-30.
- Matras H. Die Wirkungen verschiedener Fibrin-präparate auf Kontinuitätsstörungen der Rattenhaut. *Osterr Z Stomatol* 1970;67(9):338.
- Mautner K, Malanga G, Smith J, Shiple B, Ibrahim V, Sampson S, Bowen JE. Call for a standard classification system for future biologic research: the rationale for new prp nomenclature. *PMR* 2015;7(4):53-59.
- Mazor Z, Horowitz RA, Del Corso M, Prasad HS, Rohrer MD, Dohan Ehrenfest DM. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months. *J Periodontol* 2009;80(12):2056-2064.

- Mazor Z, Peleg M, Garg AK, Luboshitz J. Platelet-rich plasma for bone graft enhancement in sinus floor augmentation with simultaneous implant placement: patient series study. *Implant Dent* 2004;13(1):65-72.
- Meckmongkol TT, Harmon R, McKeown-Longo P, Van De Water L. The fibronectin synergy site modulates TGF-beta-dependent fibroblast contraction. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;360(4):709–714.
- Miller PD Jr. Root coverage grafting for regeneration and aesthetics. *Periodontol* 2000 1993;1:118–127.
- Miller PD, Sauvan JL. Mucogingival therapy: Complications and loss rates [in German]. *Parodontologie* 1997;2:121–133.
- Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, Choukroun J. Platelet-rich fibrin and soft tissue wound healing: a systematic review. *Tissue Eng Part B Rev* 2017;23(1):83-99.
- Moojen DJF, Everts PA, Schure RM, Overdevest EP, van Zundert A, Knappe JT, Castelein RM, Creemers LB, Dhert WJ. Antimicrobial activity of platelet –leukocyte gel against *Staphylococcus aureus* *J Orthop Res* 2008;26(3):404-410.
- Moraschini V, Barboza EDSP. Use of platelet-rich fibrin membrane in the treatment of gingival recession: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2016;87(3):281-290.
- Morison IM, Becroft DM, Taniguchi T, Woods CG, Reeve AE. Somatic overgrowth associated with overexpression of insulinlike growth factor II. *Nat Med* 1996;2(3):311-6.
- Mormann W, Schaer F, Firestone AC. The relationship between success of free gingival grafts and transplant thickness. *J Periodontol* 1981;52(2):74-80.
- Mosesson MW, Siebenlist KR, Meh DA. The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. *Ann NY Acad Sci* 2001;936(1):11-30.
- Muller HP, Schaller N, Eger T. Ultrasonic determination of thickness of masticatory mucosa: a methodologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88(2):248-253.
- Mustoe TA, Purdy J, Gramates P, Deuel TF, Thomason A, Pierce GF. Reversal of impaired wound healing in irradiated rats by platelet-derived growth factor-BB. *Am J Surg* 1989;158(4):345-350.
- Nami N, Feci L, Napoliello L, Giordano A, Lorenzini S, Galeazzi M, Rubegni P, Fimiani M. Crosstalk between platelets and PBMC: new evidence in wound healing. *Platelets* 2016;27(2):143–148.

- Nehls V, Hermann R. The configuration of fibrin clots determines capillary morphogenesis and endothelial cell migration. *Microvasc Res* 1996;51(3):347-64.
- Nikolidakis D, Jansen JA. The biology of platelet-rich plasma and its application in oral surgery: literature review. *Tissue Eng Part B Rev* 2008;14(3):249-258.
- Nishimoto N, Kishimoto T. Inhibition of IL-6 for the treatment of inflammatory diseases. *Cur Opin Oharmacol* 2004;4(4):386-91.
- Nukumi K, Masuda M, Obata A, Yumoto E. Differences in expression of basic fibroblast growth factor during wound healing between oral mucosa and skin. *Wound Repair Regen* 2004;12(1):A7.
- O'Connell SM. Safety issues associated with platelet-rich fibrin method. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(5):587-93.
- Oda Y, Kagami H, Ueda M. Accelerating effects of basic fibroblast growth factor on wound healing of rat palatal mucosa. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(1):73–80.
- Okuda K, Tai H, Tanabe K, Suzuki H, Sato T, Kawase T, Saito Y, Wolff LF, Yoshiex H. Platelet-rich plasma combined with a porous hydroxyapatite graft for the treatment of intrabony periodontal defects in humans: a comparative controlled clinical study. *J Periodontol* 2005;76(6):890-898.
- Olsson M, Lindhe J, Marinello CP. On the relationship between crown form and clinical features of the gingiva in adolescents. *J Clin Periodontol* 1993;20(8):570-577.
- Onat DA. Yara iyileşmesi. Saraçoğlu F. Editör, Temel Klinik Bilimler. 2. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 1989;635-636.
- Öncü E. The Use of Platelet-Rich Fibrin Versus Subepithelial Connective Tissue Graft in Treatment of Multiple Gingival Recessions: A Randomized Clinical Trial. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2017;37(2):265.
- Özçelik O, Cenk HM, Kunin A, Seydaoglu G. Improved wound healing by low-level laser irradiation after gingivectomy operations: a controlled clinical pilot study. *J Clin Periodontol* 2008;35(3):250-254.
- Özgül O, Senses F, Er N, Tekin U, Tuz HH, Alkan A, Koçyiğit ID, Atıl F. Efficacy of platelet rich fibrin in the reduction of the pain and swelling after impacted third molar surgery: Randomized multicenter split-mouth clinical trial. *Head Face Med* 2015;11(1):37.
- Ouhayoun JP, Sawaf MH, Goffaux JC, Etienne D, Forest N. Re-epithelialization of a palatal connenctive tissue graft transplanted in a non-keratinized alveolar mucosa: a histological and biochemical study in humans *J Periodont Res* 1988;23(2):127–33.

- Palaszynski KM, Loo KK, Ashouri JF, Liu HB, Voskuhl RR. Androgens are protective in experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2004;146(1):144–152.
- Panagakos FS. Insulin-like growth factors-I and –II stimulate chemotaxis of osteoblasts isolated from fetal rat calvaria. *Biochimie* 1993;75(11):991-4.
- Pandit N, Khasa M, Gugnani S, Malik R, Bali D. Comparison of two techniques of harvesting connective tissue and its effects on healing pattern at palate and recession coverage at recipient site. *Contemporary Clinical Dentistry* 2016;7(1):3.
- Pape HC, Marcucio R, Humphrey C, Colnot C, Knobe M, Harvey EJ. Trauma-induced inflammation and fracture healing. *J Orthop Trauma* 2010;24(9):522–525.
- Park JE, Barbul A. Understanding the role of immune regulation in wound healing. *Am J Surg* 2004;187(5): 11-16.
- Patel PV, Kumar V, Kumar S, Vidya GD, Patel A. Therapeutic effect of topical ozonated oil on the epithelial healing of palatal wound sites: a planimetric and cytological study. *J Investig Clin Dent* 2011;2(4):248–258.
- Peck MT, Marnewick J, Stephen L. Alveolar ridge preservation using leukocyte and platelet-rich fibrin: a report of a case. *Case Reports in Dentistry* 2011:1-5. doi:10.1155/2011/345048
- Pennel BM, Tabor JC, King KO, Towner JD, Fritz BD, Higgason JD. Free masticatory mucosa graft. *J Periodontol* 1969;40(3):162-166.
- Petrungaro PS. Using platelet-rich plasma to accelerate soft tissue maturation in esthetic periodontal surgery. *Compend Contin Educ Den* 2001;22(9):729-32.
- Philip J, Biswas AK. Second Generation Platelet Concentrate “Platelet Rich Fibrin” In Periodontal Surgery. *Indian Journal of Applied Research* 2016;6(4):497-499.
- Pierce GF, Berg JV, Rudolph R, Tarpley J, Mustoe TA. Platelet-derived growth factor-BB and transforming growth factor beta 1 selectively modulate glycosaminoglycans, collagen, and myofibroblasts in excisional wounds. *The Am J Pathol* 1991;138(3):629.
- Pini Prato G. Mucogingival deformities. *Ann Periodontol* 1999;4(1):98-101.
- Pradeep AR, Pai S, Garg G, Devi P, Shetty SK: A randomized clinical trial of autologous platelet-rich plasma in the treatment of mandibular degree II furcation defects. *J Clin Periodontol* 2009;36(7):581-588.

- Pradeep AR, Rao NS, Agarwal E, Bajaj P, Kumari M, Naik SB. Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of 3-wall intrabony defects in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2012;83(12):1499-1507.
- Pradeep AR, Sharma A. Autologous platelet rich fibrin in the treatment of mandibular degree II furcation defects: a randomized clinical trial. *J Periodontol* 2011;82(10):1396-403.
- Reddy S, Parasad MGS, Singh S, Krishnanand P, Bhowmilk N, Ashwini N. Enhancing palatal wound healing by using platelet rich fibrin membrane as fibrin bandage. *International Journal of Applied Dental Sciences* 2015;1(4):2-4.
- Redmon RS, Shapro BL, Gonlin RJ. Measurement of normal reportedly malformed palatal vaults: II. Normal juvenile measurements. *J Dent Res* 1965;45(2):266-267.
- Reiser GM, Bruno JF, Mahan PE, Larkin LH. The subepithelial connective tissue graft palatal donor site: anatomic consideration for surgeons. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1996;16(2):131-137.
- Riboh J, Saltzman BM, Yanke AB, Fortier L, Cole B. Effect of leukocyte concentration on the efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis. *Am J Sports Med* 2015;44(3):792-800.
- Roberts AB, Sporn MB, Assoian RK, Smith JM, Roche NS, Wakefield LM, Ursula IH, Lance AL, Vincent F, John HK, Anthony SF. Transforming growth factor type beta: rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83(12):4167-71.
- Rocha AL, Shirasu BK, Hayacibara RM, Magro-Filho O, Zanoni JN, Araujo MG. Clinical and histological evaluation of subepithelial connective tissue after collagen sponge implantation in the human palate. *J Periodontal Res* 2012;47(6):758-765.
- Ronay V, Sahrman P, Bindl A, Attin T, Schmidlin PR. Current status and perspectives of mucogingival soft tissue measurement methods. *J Esthet Restor Dent* 2011;23(3):146-156.
- Rosenkranz S, Kazlauskas A. Evidence for distinct signaling properties and biological responses induced by the PDGF receptor α and β subtypes. *Growth factors* 1999;16(3):201-216.
- Rosenwasser LJ. Biologic activities of IL-1 and its role in human disease. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(3):344-50.
- Ross R, Glomset J, Kariya B, Harker L. A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974;71(4):1207-10.

- Rossmann JA, Rees TD. A comparative evaluation of hemostatic agents in the management of soft tissue graft donor site bleeding. *J Periodontol* 1999;70(11):1369-1375.
- Rothe MJ, Falanga V. Growth factors and wound healing. *Clin Dermatol* 1991;9(4):553-559.
- Ruga E, Gallesio C, Boffano P. Platelet-rich fibrin and piezoelectric surgery: a safe technique for the prevention of periodontal complications in third molar surgery. *J Craniofac Surg* 2011;22(5):1951-5.
- Ruhrberg C. Growing and shaping the vascular tree: multiple roles for VEGF. *Bioessays* 2003;25(11):1052-60.
- Sanchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI. Is platelet rich plasma the perfect enhancement factor? A current Review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18(1):93-103.
- Santoro MM, Gaudino G. Cellular and molecular facets of keratinocyte reepitelization during wound healing. *Exp Cell Res* 2005;304(1):274-286.
- Saroff SA, Chasens AI, Eisen SF, Levey SH. Free soft tissue autografts: Hemostasis and protection of the palatal donor site with a microfibrillar collagen preparation. *J Periodontol* 1982;53(7):425-428.
- Schliephake, H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *The Int J Oral Maxillofac Surg* 2002;31(5):469-484.
- Schmid C, Steiner T, Froesch ER. Insulin-like growth factor I supports differentiation of cultured osteoblast-like cells. *FEBS Lett* 1984;173(1):48-52.
- Schor S, Ellis I, Irwin C, Banyard J, Seneviratne K, Dolman C, Gilbert AD, Chisholm DM. Subpopulations of fetallike gingival fibroblasts: Characterizations and potential significance for wound healing and the progression of periodontal disease. *Oral Dis* 1996;2(2):155-166.
- Schultz G, Clark W, Rotatori DS. EGF and TGF- α in wound healing and repair. *J Cell Biochem* 1991;45(4):346-352.
- Schultz GS, Wysocki A. Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. *Wound Repair Regen* 2009;17(2):153-162.
- Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC. Principles of surgery. 6th Ed., New York, Mc Graw Hill, 1994.
- Sciubba JJ, Waterhouse JP, Meyer J. A fine structural comparison of the healing of incisional wounds of mucosa and skin. *J Oral Pathol* 1978;7(4):214-227.

- Seyfer AE, Nassaux P, Emory R, Wray HL, Schaudies RP. Intracellular processing of epidermal growth factor by early wound healing cells. *Surgery* 1990;107(1):69-73.
- Shah M, Foreman DM, Fergus MW. Neutralisation of TGF-beta 1 and TGF-beta 2 or exogenous addition of TGF-beta 3 to cutaneous rat wounds reduces scarring. *J Cell Sci* 1995;108(3):985-1002.
- Shanmugam M, Kumar TSS, Arun KV, Arun R, Karthik SJ. Clinical and histological evaluation of two dressing materials in the healing of palatal wounds. *J Indian Soc Periodontol* 2010;14(4):241.
- Sherris DA, Kern EB. The wound. In *Basic Surgical Skills*. Mayo foundation for medical education and research. Rochester 1999;8-12.
- Shivashankar VY, Johns DA, Vidyath S, Kumar MR. Platelet rich fibrin in revitalization of tooth with necrotic pulp and open apex. *J Conserv Dent* 2012;15(4):395-398.
- Siana JE, Rex S, Gottrup F. The effect of cigarette smoking on wound healing. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1989;23(3):207-209.
- Silva CO, Ribeiro PE, Sallum AW, Tatakis DN. Free gingival grafts: graft shrinkage and donor - site healing in smokers and non-smokers. *J Periodontol* 2010;81(5):692-701.
- Simonpieri A, Choukroun J, del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte- and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six year experience. *Implant Dent* 2011;20(1):2-11.
- Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999;341(10):738-46.
- Singh A, Kohli M, Gupta N. Platelet rich fibrin: a novel approach for osseous regeneration. *J Maxillofac Oral Surg* 2012;11(4):430-434.
- Song JE, Um YJ, Kim CS, Choi SH, Cho KS, Kim CK, Chai JK, Jung UW. Thickness of posterior palatal masticatory mucosa: the use of computerized tomography. *J Periodontol* 2008;79(3):406-412.
- Spyridakis M, Christodoulidis G, Chatzitheofilou C, Symeonidis D, Tepetes K. The role of the platelet-rich plasma in accelerating the wound-healing process and recovery in patients being operated for pilonidal sinus disease: preliminary results. *World J Surg* 2009;33(8):1764-1769.
- Squier CA, Hill MW. Oral mucosa. In: Ten Cate AR, ed. *Oral histology: development, structure and function*. 5th Ed., St. Louis, Mosby Year Book. 1998;345-385.

- Studer SP, Allen EP, Rees TC, Kouba A. The thickness of masticatory mucosa in the human hard palate and tuberosity as potential donor sites for ridge augmentation procedures. *J Periodontol* 1997;68(2):145-151.
- Su CY, Kuo PK, Tseng YH, Su CH, Burnouf T. In vitro release of growth factors from platelet-rich fibrin (PRF): a proposal to optimise the clinical applications of PRF. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;108(1):56-61.
- Suemaru K, Cui R, Li B, Watanabe S, Okihara K, Hashimoto K, Yamada H, Araki H. Topical application of royal jelly has a healing effect for 5-fluorouracil-induced experimental oral mucositis in hamsters. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2008;30(2):103-106.
- Sullivan HC, Atkins JH. Free autogenous gingival grafts. I. Principles of successful grafting. *Periodontics* 1968;6:121-129.
- Szpaderska AM, Zuckerman JD, DiPietro LA. Differential injury, responses in oral mucosal and cutaneous wounds. *J Dent Res* 2003;82(8):621-626.
- Şahin S, Saygun I, Kurt B, Çanakçı FC, Akyol M, Altuğ HA, Kurtiş B, Şençimen M. Lokal antimikrobiyal ajanların palatinal bölgeden alınan greft alanındaki doku defektinin iyileşmesi üzerine etkilerinin histomorfometrik yöntemle incelenmesi. *Gülhane Tıp Derg* 2009;51:27-33.
- Tambakad PB, Naidu J. Pulp and periodontal regeneration of an avulsed permanent mature incisor using platelet-rich plasma after delayed replantation: a 12-month clinical case study. *J Endod* 2016;42(1):66-71.
- Tan WC, Krishnaswamy G, Ong M, Lang NP. Patient-reported outcome measures after routine periodontal and implant surgical procedures. *J Clin Periodontol* 2014;41(6):618-624.
- Temmerman A, Vandessel J, Castro A, Jacobs R, Teughels W, Pinto N, Quirynen M. The use of leucocyte and platelet-rich fibrin in socket management and ridge preservation: a split-mouth, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2016;43(11):990-999.
- Thoma DS, Hilbe M, Bienz SP, Sancho-Puchades M, Hämmerle CH, Jung RE. Palatal wound healing using a xenogeneic collagen matrix—histological outcomes of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2016;43(12):1124-1131.
- Thoma DS, Sancho-Puchades M, Ettlin DA, Hämmerle CH, Jung RE. Impact of a collagen matrix on early healing, aesthetics and patient morbidity in oral mucosal wounds—a randomized study in humans. *J Clin Periodontol* 2012;39(2):157-165.
- Tiggleman AM, Boers W, Linthorst C, Sala M, Chamuleu RA. Collagen synthesis by human liver (myo)fibroblasts in culture: evidence for a regulatory role of IL-1 β , IL-4, TGF- β and IFN gamma. *J Hepatol* 1995;23(3):307-17.

- Tiong A, Freedman SB. Gene therapy for cardiovascular disease: the potential of VEGF. *Curr Opin Mol Ther* 2004;6(2):151-9.
- Tobin GR. An improved method of delayed primary closure- An aggressive management approach to unfavorable wounds. *Surg Clin North Am* 1984;64(4):659-666.
- Toffler M, Toscano N, Holtzclaw D, Corso MD, Dohan Ehrenfest DM. Introducing Choukroun's platelet rich fibrin (PRF) to the reconstructive surgery milieu. *The Journal of Implant Advanced Clinical Dentistry* 2009;1(6):21-30.
- Torres J, Tamimi F, Martinez PP, Alkhraisat MH, Linares R, Hernández G, Torres-Mcho J, López-Cabarcos E. Effect of platelet-rich plasma on sinus lifting: a randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2009;36(8):677-687.
- Tsai CH, Shen SY, Zhao JH, Chang YC. Platelet-rich fibrin modulates cell proliferation of human periodontally related cells in vitro. *J Dent Sci* 2009;4(3):130-135.
- Tsay RC, Vo J, Burke A, Eisig SB, Lu HH, Landesberg R. Differential growth factor retention by platelet-rich plasma composites. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63(4):521-8.
- Tunalı M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Fıratlı E. In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013;51(5):438-443.
- Tunalı M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Yaprak E, Toker H, Fıratlı E. A novel platelet concentrate: Titanium-prepared platelet-rich fibrin. *Gülhane Tıp Derg* 2015;57(2):102-106.
- Uchida H, Vaidyanathan J, Viswanadhan T, Vaidyanathan TK. Color stability of dental composites as a function of shade. *J Prosthet Dent* 1998;79(4):372-377.
- Ustaoglu G, Ercan E, Tunalı M. The role of titanium-prepared platelet-rich fibrin in palatal mucosal wound healing and histoconduction. *Acta Odontol Scand* 2016;74(7):558-564.
- Ustaoglu G, Ercan E, Tunalı M. Low-Level Laser Therapy in Enhancing Wound Healing and Preserving Tissue Thickness at Free Gingival Graft Donor Sites: A Randomized, Controlled Clinical Study. *Photomed Laser Surg* 2017;20(20):1-8.
- Van de Kerkhof PC, Van Bergen B, Spruijt K, Kuiper JP. Age-related changes in wound healing. *Clin Exp Dermatol* 1994;19(5):369-374.
- Van der Weijden GA, Timmerman MF, Versteeg PA, Piscoer M, Van der Velden U. High and low brushing force in relation to efficacy and gingival abrasion. *J Clin Periodontol* 2004;31(8):620-624.

- Van Hinsberg VW, Collen A, Koolwijk P. Role of fibrin matrix in angiogenesis. *Ann NY Acad Sci* 2001;936(1):426-37.
- Von Bültzingslöwen I, Brennan MT, Spijkervet FK, Logan R, Stringer A, Raber-Durlacher JE, Keefe D. Growth factors and cytokines in the prevention and treatment of oral and gastrointestinal mucositis. *Support Care Cancer* 2006;14(6):519-527.
- Wahl SM, Wong H, McCartney-Francis N. Role of growth factors in inflammation and repair. *J Cell Biochem* 1989;40(2):193-199.
- Walsh LJ, L'Estrange PR, Seymour GJ. High magnification in situ viewing of wound healing in oral mucosa. *Aust Dent J* 1996;41(2):75-79.
- Weibrich G, Kleis WK, Hafner G, Hitzler WE. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. *J Craniomaxillofac Surg* 2002;30(2):97-102.
- Wennstrom J. Mucogingival therapy. *Ann Periodontol* 1996;1(1):671-701.
- Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 2003;83(3):835-70.
- Wessel JR, Tatakis DN. Patient outcomes following subepithelial connective tissue graft and free gingival graft procedures. *J Periodontol* 2008;79(3):425-430.
- Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: An autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55(11):1294-1299.
- Wikner NE, Persichitte KA, Baskin JB, Nielsen LD, Clark RA. Transforming growth factor beta stimulates the expression of fibronectin by human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1988;91(3):207-212.
- Wilgis EFS. Techniques for diagnosis of peripheral nerve loss. *Clin Orthop* 1982;163:814.
- Wilgus TA, Ferreira AM, Oberyszyn TM, Bergdall VK, DiPietro LA. Regulation of scar formation by vascular endothelial growth factor. *Lab Invest* 2008;88(6):579-590.
- Woodley DT, O'Keefe EJ, Prunieras M. Cutaneous wound healing: a model for cell-matrix interactions. *J Am Acad Dermatol* 1985;12(2):420-33.
- Wu CL, Lee SS, Tsai CH, Lu KH, Zhao JH, Chang YC. Platelet-rich fibrin increases cell attachment, proliferation and collagen-related protein expression of human osteoblasts. *Aust Dent J* 2012;57(2):207-212.

- Wu CC, Sheu SY, Hsu LH, Yang KC, Tseng CC, Kuo TF. Intra-articular Injection of platelet-rich fibrin releasates in combination with bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of articular cartilage defects: An in vivo study in rabbits. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2016 Apr 29. doi: 10.1002/jbm.b.33688.
- Yamada Y, Boo JS, Ozawa R, Nagasaka T, Okazaki Y, Hata K, Ueda M. Bone regeneration following injection of mesenchymal stem cells and fibrin glue with a biodegradable scaffold. *J Craniomaxillofac Surg* 2003;31(1):27-33.
- Yaman D, Aksu S, Disci R, Demirel K. Thickness of palatal masticatory mucosa and its relationship with different parameters in Turkish subjects. *Int J Med Sci* 2014;11(10):1009-1014.
- Yan S, Shi SG, Niu ZY, Pei ZH, Shi SM, Mu C. Soft tissue image reconstruction using cone-beam computed tomography combined with laser scanning: a novel method to evaluate the masticatory mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;118(6):725-731.
- Yen CA, Griffin TJ, Cheung WS, Chen J. Effects of platelet concentrate on palatal wound healing after connective tissue graft harvesting. *J Periodontol* 2007;78(4):601-610.
- Ylikontiola L, Vesala J, Oikarinen K. Repeatability of 5 clinical neurosensory tests used in orthognathic surgery. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg* 2001;16(1):36-46.
- Yokozeki M, Moriyama K, Shimokawa H, Kuroda T. Transforming growth factor-beta 1 modulates myofibroblastic phenotype of rat palatal fibroblasts in vitro. *Exp Cell Res* 1997;231(2):328-336.
- Yu SK, Lee BH, Lee MH, Cho KH, Kim do K, Kim HJ. Histomorphometric analysis of the palatal mucosa associated with periodontal plastic surgery on cadavers. *Surg Radiol Anat* 2013;35(6):463-469.
- Zachary I. VEGF signalling: integration and multi-tasking in endothelial cell biology. *Biochem Soc Trans* 2003;31(6):1171-7.
- Zelles T, Purushotham KR, Macauley SP, Oxford GE, Humphreys-Beher MG. Saliva and growth factors: fountain of youth resides in us all. *J Dent Res* 1995;74(12):1826-1832.
- Zucchelli G, Mele M, Stefanini M, Mazzotti C, Marzadori M, Montebugnoli L, De Sanctis M. Patient morbidity and root coverage outcome after subepithelial connective tissue and de-epithelialized grafts: a comparative randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2010;37(8):728-738.

Zucchelli G, Mounssif I, Mazzotti C, Montebugnoli L, Sangiorgi M, Mele M, Stefanini M. Does the dimension of the graft influence patient morbidity and root coverage outcomes? A randomized controlled clinical trial. J Clin Periodontol 2014;41(7):708-716.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Ayça ERSOY KALELİ

Doğum Yeri: Fatih

Doğum Tarihi: 02.08.1989

Medeni Hali: Evli

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

Atatürk İlköğretim Okulu-Özel Feza Koleji, 2003 (İlköğretim)

Atatürk Anadolu Lisesi, 2007 (Lise)

Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi/ 2013

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, 2017
(Uzmanlık)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl:

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, 2017
(Uzmanlık)

İletişim Bilgileri:

Adres: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim
Dalı, Atakum, Samsun, Türkiye

E-posta: ersoy_ayca@hotmail.com

