

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ



LAZER DOPLER İLE ORAL CERRAHİ İŞLEMLERDE
YUMUŞAK DOKU GREFT MATERYALİ OLARAK
KULLANILAN AMNİYON MEMBRANIN KLİNİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

MERVE ARICI

BOLU, AĞUSTOS, 2022

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ,DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI



LAZER DOPLER İLE ORAL CERRAHİ İŞLEMLERDE
YUMUŞAK DOKU GREFT MATERYALİ OLARAK
KULLANILAN AMNİYON MEMBRANIN KLİNİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

MERVE ARICI

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi NEŞET AKAY

BOLU, AĞUSTOS- 2022

ÖZET

LAZER DOPLER İLE ORAL CERRAHİ İŞLEMLERDE YUMUŞAK DOKU GREFT MATERYALİ OLARAK KULLANILAN AMNİYON MEMBRANIN KLİNİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

MERVE ARICI

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: DR. ÖĞR.ÜYESİ NEŞET AKAY)

BOLU, AĞUSTOS- 2022

Giriş: Amniyon zarının greft materyali olarak kullanımı vestibuloplasti ve beyaz lezyonu olan hastalarda sekonder iyileşmeye bırakılan cerrahi alanlarda dikkat çekmektedir. Bu çalışmanın amacı; vestibuloplasti ve beyaz lezyonlu hastalarda biyopsi yapıldıktan sonra sekonder iyileşmeye bırakılan yara yüzeylerine greft materyali olarak kullanılan amniyon membranın lazer doppler ile mukoperiosteal kan akımı üzerine etkileri ve amniyon membranın uygulama kolaylığı, hemostatik durumu, ağrı, epitelizasyonu, yara boyutu, beslenme durumu, skar kontraktürü açısından etkilerinin kontrol grubu ile karşılaştırmalı klinik olarak değerlendirilmesidir. Çalışmamızda, ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. hafta sonunda ve 2. hafta sonunda kan akımı değerlendirildi, bu değerler ameliyat öncesi kan akımı değerleri ile karşılaştırıldı. Klinik gözlem formu oluşturularak membranın klinik olarak etkileri 7 parametre üzerinden değerlendirildi. Tam veya kısmi greft nekrozu vakamız olmadı.

Gereç ve Yöntem: Vestibuloplasti işlemi yapılacak olan hastalar ile beyaz lezyon (liklen ya da lökoplaki) tanısı şüphesiyle biyopsi işlemleri yapılacak olan hastaların, yaşları 35 ve 70 arasında değişen cerrahi işlemlerinde amniyon membranı kullanılan toplamda 40 hasta klinik olarak değerlendirilmiştir. Çalışma her gruptan 20 hasta seçilerek kan akımındaki değişiklikler, membranın uygulama kolaylığı, hemostatik durum, ağrı, epitelizasyonu, yara boyutu, beslenme durumu açısından değerlendirilmiştir. Çalışma her gruptan 20 hasta seçilecek şekilde 2 grup olarak dizayn edilmiştir. 1. grupta greft materyali olarak amniyon zarı uygulanan hasta grubu, 2.grupta greft kullanılmaksızın sekonder iyileşmeye bırakılan hastalarda inceleme yapılmıştır. Her grupta preoperatif, postoperatif 7. günde ve 2.haftada 5 farklı noktalardan mukoperiosteal flebin 5 ayrı aynı noktalarından flebin mukoperiosteal kan akımı lazer doppler flowmetre (LDF) ile her nokta için 30 saniye süre ile ölçülmüştür. Elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılıp program tarafından (PeriSoft for Windows, Perimed) kaydedilmiştir ve elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Preoperatif ve postoperatif 7.günde ve 2.hafta mukoperiosteal ölçümlerde perfüzyon ünitesi (PU) değerlerinde tüm ölçüm noktaları için, postoperatif dönemde amniyon zarı uygulanmış grubun ölçümlere ait değişim ortalamalarının kontrol grubunun ölçümlere ait değişim ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksekti($p<0,05$). Amniyon zarı uygulanmış hasta grubunda bulunan hastaların tamamının tüm zamanlarda membranın uygulamasının kolay olduğu, kanamanın ve ağrının olmadığı, epitelizasyonun daha hızlı olduğu ve skar kontraktürü olmadığı istatistiksel olarak tespit edilmiştir. Yara boyutu ölçümlerinde, amniyon zarı uygulanan hastalar kontrol grubuna göre zamanla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla azaldığı bulunmuştur. ($p<0,05$)

Sonuç: Amniyotik membran biyolojik greft materyali olarak açık yara defektlerin kapatılması için uygun ve güvenilirdir, vestibuloplasti sonrası ikincil kontraktürü önler. Doku perfüzyonu, epitelizasyon ve skar boyutu iyileşme için iyi bir öngörücü faktör olabileceğinden, amniyon zarının açıkta kalan periostun ve herhangi bir açıkta kalan mukoza tabakasının iyileşme döneminde başarılı olduğu bulundu.

ANAHTAR KELİMELEER: Vestibuloplasti, Lichen Planus, Amniyon Membrani,
Lazer Doppler Flowmetre



ABSTRACT

CLINICAL EVALUATION OF AMNIOTIC MEMBRANE USED AS SOFT TISSUE GRAFT MATERIAL IN ORAL SURGICAL PROCEDURES WITH LASER DOPPLER

PHD THESIS

MERVE ARICI

BOLU ABANT IZZET BAYSAL UNIVERSITY

FACULTY OF DENTISTRY

ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY

(SUPERVISOR: ASSIST. PROF. DR. NEŞET AKAY)

BOLU, AUGUST 2022

Introduction: The clinical use of the amniotic membrane as a graft material in secondary surgical areas in patients with vestibuloplasty and white lesions draws attention. The aim of this study; the effects of the amniotic membrane, which is used as a graft material on the wound surfaces that are left for secondary healing after vestibuloplasty and biopsy in patients with white lesions, on the mucoperiosteal blood flow with laser doppler and the effects of the amniotic membrane in terms of ease of application, hemostatic status, pain, epithelialization, wound size, nutritional status, and scar contracture. Comparative clinical evaluation with the control group was done. In our study, blood flow was evaluated preoperatively, at the end of the first week and at the end of the second week, and these values were compared with the preoperative blood flow values. By creating a clinical observation form, the clinical effects of the membrane were evaluated over 7 parameters. We had no case of complete or partial graft necrosis.

Materials and Methods: A total of 40 patients whose amniotic membrane was used in surgical procedures, ranging in age from 35 to 70 of patients who will undergo vestibuloplasty and those who will undergo biopsy in white lesions, were clinically evaluated. The study was evaluated in terms of changes in blood flow,

epithelialization, scar size and pain by selecting 20 patients from each group. The study was designed as 2 groups, with 20 patients from each group. In the first group, the patient group in which the amniotic membrane was applied as the graft material, and in the second group, the patients who were left for secondary healing without the use of grafts were examined. In each group, the mucoperiosteal blood flow of the flap was measured from 5 different points of the mucoperiosteal flap from 5 different points on the 7th day and 2nd week preoperatively and postoperatively, with a laser Doppler flowmeter (LDF) for 30 seconds for each point. The obtained data were transferred to the computer environment and recorded by the program (PeriSoft for Windows, Perimed) and the obtained data were evaluated statistically.

Results: In the preoperative and postoperative 7th day and 2nd week mucoperiosteal measurements, for all measurement points in the perfusion unit (PU) values, the mean change of the measurements of the group with amniotic membrane applied in the postoperative period was statistically higher than the mean of the measurements of the control group ($p < 0.05$). It was statistically determined that all the patients in the patient group with amniotic membrane had good epithelialization and no pain at all times. In scar size measurements, patients with amniotic membrane were found to have a statistically significant decrease over time compared to the control group. ($p < 0.05$)

Conclusion: Amniotic membrane as a biological dressing graft material is viable and reliable for repairing of post-surgical oral mucosal defects and prevent secondary contraction after vestibuloplasty. Since tissue perfusion, epithelization and scar contracture size can be a good predictor for healing, Amnion membrane was found to be more successful during the healing period of the exposed periosteum and any exposed layer of mucosa.

KEYWORDS: Amnion Membrane, Laser Doppler Flowmeter, Vestibuloplasty, Lichen Planus

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iii
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
TABLO LİSTESİ.....	xi
FOTOĞRAF LİSTESİ.....	xii
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ.....	xiii
TEŞEKKÜR.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1 Mukoza Kan Akımını Ölçmede Kullanılan Yöntemler	5
2.1.1 Fotoelektrik pletizmagrafisi	5
2.1.2 Renk değişiklikleri üzerinden kan akımı ölçümü yapılan yöntemler:	5
2.1.2.1 Kalorimetri :.....	5
2.1.2.2 Fotometri :.....	5
2.1.3 Termal klirens :.....	5
2.1.4 Radyoaktif yöntemler :.....	5
2.1.5 Lazer Dopler Flowmetre	5
2.2 Oral Cerrahi Hastalıklar ve İşlemleri.....	10
2.2.1 Oral Mukozanın Beyaz Lezyonları.....	10
2.2.1.1 Lökoplaki.....	10
2.2.1.2 Oral Liken Planus	10
2.2.2 Vestibüloplasti	12
2.2.2.1 Submüköz Vestibuloplasti.....	13
2.2.2.2 Sekonder iyileşmeye bırakılan Vestibuoplastiler	13
2.2.2.3 Greft uygulanarak yapılan vestibuloplastiler	14
2.3 Doku Greft Materyalleri.....	14
2.3.1 Deri Greftleri	14
2.3.2 Mukoza Greftleri.....	14
2.3.3 Diğer Greftler	15
2.4 Amniyotik Membran.....	15
2.4.1 Amniyotik Membranın Gelişimi.....	15
2.4.2 Amniyon Zarının Cerrahide Kullanım Alanları	16
2.4.3 Amniyon Membranın Mikroskobisi	16
2.4.4 Amniyon Zarının Özellikleri	17
2.4.4.1 Epitelizasyonu Teşvik Etme Özelliği	18
2.4.4.2 Fibrosizi İnhibe Etme Özelliği (Anti-skar özelliği)	18
2.4.4.3 Enflamasyonu inhibe etme ve Anti-anjiogenezi Özelliği	18
2.4.4.4 İmmunojen etkisinin olmaması.....	19
2.4.5 Amniyonun Prezervasyon(Saklama) Metodları	19

3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1 Hasta Seçimi.....	23
3.2 Çalışma Grupları ve Dizaynı	25
3.1 Amniyotik Membranın Hazırlanışı.....	27
3.2 Lazer Doppler Flowmetre İle Preoperatif Ölçümlerin.....	29
Yapılması	29
3.3 Cerrahi Prosedür	33
3.3.1 Amniyon zarının ameliyat öncesi hazırlanması.....	35
3.3.2 Amniyon Zarının Ağız İçine Cerrahi Greft Yerine Uygulanması	37
3.4 Postoperatif Bakım ve Öneriler	38
3.5 Lazer Doppler Flowmetre İle Postoperatif Ölçümlerin	38
Yapılması	38
3.6 İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR.....	41
4.1 Vestibuloplasti ve Beyaz lezyon(liklen ya da lökoplaki)'ta Lezyonun Kan Akımı Ölçüm Değerlerinin Karşılaştırılması.....	43
4.2 Ağrı Skorunun Zamana Göre Karşılaştırılması.....	48
4.3 Epitelizasyon Hızının Değerlerinin Karşılaştırılması	51
4.4 Yara Boyutu Oluşmasının Değerlerinin Karşılaştırılması	52
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	66
7. KAYNAKLAR	69

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Doppler prensibi	7
Şekil 2.2. Epitel altındaki kan damarları ve eritrositler ile optik fiberleri yayan ve toplayan lazer doppler probunun şeması	8
Şekil 2.3. Doğumda fetal membran yapısının şematik sunumu	17
Şekil 3.1. Çalışma grupları ve dizaynı	26
Şekil 3.2. Lazer doppler flowmetre ile elde edilen ölçüm grafik verileri	39
Şekil 4.1. Kontrol grubu için preoperatif ve postoperatif mukoperiosteal perfüzyon unit ortalama değerleri	45
Şekil 4.2. Amniyon membran uygulanmış hastalarda postoperatif mukoperiosteal perfüzyon unit ortalama değerleri	46
Şekil 4.3. Amniyon zarı uygulanmış ve kontrol grubu hastaların skar boyutun zamana göre karşılaştırılması	54

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 4.1. Kontrol grubu Lichen ve Vestibuloplasti hastalarında preoperatif ve postoperatif 7. gün ve 2.hafta defektin A,B,C,D ve E noktalarından ortalamasının alınarak perfüzyon unit ölçümlerinin tanımlayıcı istatistik verileri	43
Tablo 4.2. Amniyon zarı uygulanmış Lichen ve Vestibuloplasti hastalarında defektin A,B,C,D, ve E noktalarından ortalamasının alınarak preoperatif ve postopeartif 7.gün ve 2.hafta perfüzyon unit ölçümlerinin tanımlayıcı istatistik verileri	44
Tablo 4.3. Amniyon zarı uygulanmış ve Kontrol grubu Lichen ve Vestibuloplasti hastalarında defektin A,B,C,D, ve E noktalarından preoperatif ve postoperatif elde edilen ölçüm farklarının karşılaştırılması	45
Tablo 4.4. E noktasından preoperatif ve postoperatif ve 2.hafta sonrasında alınan ölçüm ortalamalarının karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.5. Amniyon zarı uygulanmış ve kontrol grupları ile ağrı skoru arasındaki ilişki ve çapraz tablo.....	48
Tablo 4.6. Kontrol grubundaki hastalarda geçen zamanla ağrı skoru arasındaki ilişki ve çapraz tablo.....	49
Tablo 4.7 Amniyon Zarı Uygulanmış Hasta Grubu İçin Ameliyat Sonrası Geçen Zaman ile Ağrı Skoruna Ait Çapraz Tablo	50
Tablo 4.8. Kontrol Grubu İçin Ameliyat Sonrası Geçen Zaman ile Epitelizasyon Arasındaki İlişki ve Çapraz Tablo	51
Tablo 4.9. Amniyon Zarı Uygulanmış Hasta Grubu İçin Ameliyat Sonrası Geçen Zaman ile Epitelizasyon Ait Çapraz Tablo	52
Tablo 4.10. Hasta Gruplarına Göre Yara Boyutu Ölçüm Ortalamalarının Karşılaştırılması	52
Tablo 4.11. Operasyon Öncesi, Ameliyattan 1.Hafta, 2.Hafta ve 3.Hafta Sonrasında Alınan Yara Boyutu Ölçüm Ortalamalarının Karşılaştırılması	53

FOTOĞRAF LİSTESİ

Sayfa

Fotoğraf 2.1. Lazer dopler flowmetre	6
Fotoğraf 2.2 Lazer dopler flowmetre probu	6
Fotoğraf 2.3. Lazer dopler flowmetre cihazı ve Perisoft programı	6
Fotoğraf 3.1 Klinik İzlem Formu	23
Fotoğraf 3.2. Amniyotik Membranın Koryondan ayrılması.....	27
Fotoğraf 3.3. Koryondan ayrılan amniyotik membranın tamamen diğer pıhtı vb. dokulardan ayrıştırılması ve temizlenmesi	28
Fotoğraf 3.4. Amnion membranının epitel yüzey üstte kalacak şekilde nitrosellüloz membrana transferi ve daha sonra kullanım için küçük parçalara kesilmesi.....	28
Fotoğraf 3.5. Kriyoprezervatif amniyotik membran transport için hazır hali.....	29
Fotoğraf 3.6. Lazer dopler flowmetre	30
Fotoğraf 3.7. Vestibuloplasti yapılacak hastada ölçüm yapılacak noktalar	31
Fotoğraf 3.8. Beyaz lezyon şüphesi ile biyopsi yapılacak hastanın preop öncesi ölçüm yapılacak noktalar	31
Fotoğraf 3.9. Lazer dopler flowmetre probu.....	32
Fotoğraf 3.10. LDF ile preoperatif ölçümleri yapılması	32
Fotoğraf 3.11. Lazer dopler flowmetre cihazı ve Perisoft programı	32
Fotoğraf 3.12. Alt dudak mukozasına yapılan insizyon (Kazanjiyan)	34
Fotoğraf 3.13. Amnionun periosta sütüre edilmiş görünümü(Kazanjiyan)	35
Fotoğraf 3.14. DMEM+Gliserol içerisinde kullanılabilir amnion zarı.....	36
Fotoğraf 3.15. Amnion zarının serum içerisinde yıkatılıp ağız içerisinde kullanılacak hale getirilme aşaması	36
Fotoğraf 3.16. Beyaz lezyon(lichen ya da lökoplaki) şüphesiyle biyopsi yapılan yerden alınan açıkta kalan mukoza üstüne amnion membranın yerleştirilmesi ve süturlanması	37
Fotoğraf 3.17. Vestibuloplasti yapılan ve sekondere bırakılan yeri tamamen kapliyecek şekilde amnion zarıyla örtülmesi ve süturlanması	37
Fotoğraf 3.18. Kazanjiyan yöntemi ile vestibuloplasti yapılan ve sekondere bırakılan yerin amnion zarıyla örtülmesi ve süturlanması	38

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

ark:	Arkadaşları
dk:	Dakika
Min:	Minimum
Maks:	Maksimum
ml:	Mililitre
n:	Nanogram
Ort:	Ortalama
PU:	Perfüzyon Unit
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
SS:	Standart Sapma
vb:	Ve benzeri
TGFB:	Transforme edici büyüme faktörü Beta
LDF:	Lazer doppler flowmetre
AM:	Amniyon membranı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim, klinik çalışma sürecim ve tez dönemim boyunca değerli katkıları ve emeğinin yanısıra tecrübesini, bilgi ve birikimini benden esirgemeyen ve bu tezin fikir kaynağı olan çok değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Deniz Yaman,

Dr. Öğr. Üyesi Neşet Akay'a ve bugüne kadar bende emeği olan tüm saygıdeğer hocalarıma,

Uzmanlık sürem boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum büyük özveriyle çalışan değerli tüm asistan arkadaşlarıma,

Klinik personel ve ameliyathane hemşirelerine,

Hayatım boyunca büyük emek ve fedakarlık göstermiş olan, maddi ve manevi desteklerini üzerimde her zaman hissettiğim anneme, babama ve ağabeyime teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

1. GİRİŞ

Oral lezyonlardan premalign olanları, transformasyona uğramış ve sağlıklı bir dokuya göre kansere dönüşme riski daha yüksek olan lezyonlar olarak bilinir. Premalign değişiklik biyopsi yapılarak belirlenir. Lezyonun nerede lokalize olduğu ve boyutu tedavi planlamasında direkt olarak etkilidir. Boyutu daha küçük olan lezyonlarda total cerrahi eksiyon en uygun tedavi seçeneği olarak düşünülür(1). Eksize edilen alan sütür edilirken insizyon kenarları primer olarak kapanmayabilir ve doku yetmezliğinden bir miktar kısım sekonder iyileşmeye bırakılabilir.

Operasyon sonrası yara yerinin sekonder iyileşmeye bırakıldığı bir diğer cerrahi uygulama ise vestibuloplasti operasyonlarıdır. Bu tedavide yapılmak istenen ana dişlerin kaybedilmesi sonucu çene kemiğinde belli boyutlarda oluşan rezorpsiyon alanlarını telafi etmektir(2). Bunun yanı sıra kasların fazla atake olduğu yerler ve dokunun gerilimlerine bağlı olarak vestibuler sulkusun aşırı sık olduğu durumlarda kolaylıkla uygulanabilir(3). Bu sekonder iyileşmeye bırakılan yerlerin kapanması için geçmişte birçok materyal kullanılmıştır. Bunlar arasında otojen deri, mukoza, dermal greftler ile allojenik dondurularak kurutulmuş deri greftleri ve xenogreftleri gösterilebilir(4). Tüm bu materyallerin dokuda oluşturdukları yanıt oral kavitede kullanılan greftlerde bazı farklılıklar görülmüştür. Deri greftleri alveoler kemiği üstünü örten ağız mukozası üstünde biyolojik örtü görevi gördüğünden başarılı sınıfa girebilir. Fakat deri greftleri ağız mukozasının epiteline dönüşmediğinden istenilen alveoler kemiğin üstünü örten mukozanın tekrar oluşturulmasında istenilen başarıyı sağlayamazlar(5). Ek olarak, esnekliği olmayan daha katı bir formda kalabilir ve pretez tutuculuğu için gereken retansiyonda tükürük ile nemli olma şansı olmaz.(6). Verici cerrahi sahada da iyileşme problemleri de bir diğer istenmeyen durumlar arasındadır. Mukoza bölgesinden alınan greftlerde hem histolojik açıdan hem de klinik açıdan en sağlıklı greftler arasında olmasına rağmen mukozal greftlerinin limitli alınma boyutları olduğundan dolayı bölgelerin rekonstrüksiyonunda yeterli boyutta olmayabilir(7). Bunun dışında greftin bukkal mukozadan alınmasının kolay olmaması ve mukozal greftlerinin çiğneme kuvvetlerine karşı direncinin düşük olması ve üst damak bölgesindeki mukozanın iyileşme potansiyelinin zor olması mukozal greft tipleri açısından dezavantajdır (3). Xenogreftlerin ve insan kaynaklı greftlerin elde edilmesi kolay değildir(8).

Amnyon zarı 1910 yılında Davis isimli araştırmacı tarafından ilk defa olmak üzere deri defektlerin kapatılmasında kullanılmıştır. Stern ve Sabella adlı araştırmacılar ise 3 yıl sonra yaptıkları farklı çalışmalarla cildinde defekt olan hastalarda amniyon zarını kullanmışlardır. Bunun sonucunda hızlı epitelizasyon, ağrısız bir şekilde tedavi ve enfeksiyona bariyer görevi gördüğü raporlanmıştır (9, 10). Amniyon zarının dördüncü haftada rezorbe olduğu herhangi bir enfeksiyon ya da rejeksiyon olmadığı tespit edilmiştir(11).

Amniyon membranı, ışık mikroskobu altında gözlemlenerek genellikle kollajenlerden yoğun ve fibroblast topluluklarından meydana gelen tabaka üzerinde tek tabaka olarak dizili bir şekilde küboidal epidermis benzeri hücrelerden oluşur.(12, 13). İnsan lökosit antijenleri içermediğinden immünolojik yanıt oluşturmaması, uzun süre saklanabilmesi ve bakterilere karşı bariyer görevi gördüğünden göz yüzey cerrahilerinde tercih edilen bir materyaldir. Amniyon zarının bazal membranı kalın bir tabakanın oluşması ve vasküler olmayan stromal matriksten olması transplantasyonda başarılı sonuçlar almayı sağlar. Amniotik membran hem yara iyileşmesini kolaylaştıracak özellikleri hem de yara iyileşmesinde faydalı olacak büyüme faktörlerinin üretilmesiyle faydalıdır. Bazal membran epitel hücrelerinin migrasyonunu ve adezyonunu kolaylaştırma yoluyla yaranın kapatılmasında çok etkindir(14, 15). Epitel yara iyileşmesinin yanı sıra, amniotik membranın antiinflamatuvar yanıt özelliği inflamasyonun süresini ve şiddetini azaltır (16).

Fetal zarlardan meydana gelen ve plasentanın en alt katmanını oluşturan amniyotik membran, damarlanma yani herhangi bir vaskülarizasyon içermeyen ince transparant bir zardan ibarettir(yaklaşık 100 µm kalınlığında). Amniyon membranının iki farklı kısmı vardır. Bunlar; epitel kısmı (pürüzsüz, parlak, saydam, yapışkan olmayan yüz) ve stromal kısmıdır(mat ve yapışkan yüz). Stroma kısmı, yoğun bağ doku tabakası, fibroblast ve sünger tabakasından oluşmaktadır. Bunlardan sünger tabaka koryonik membrana komşudur. Amniyotik membran genelde doğumlardan sonra tıbbi atık olarak görülür ve çok çeşit hücre türlerinde ana kaynağıdır. Amniyon zarı, villöz koryondan ve desidua el yardımıyla bazı manipülasyonlarla kolayca ayrılır. Amniyon membranındaki hücreler genelde fibroblast benzeri morfolojiye sahip hücrelerdir(17, 18). Amniyon membran stroması birçok büyüme faktörlerini, farklı bir çok çeşit proteaz inhibitörlerini,

hidrolitik enzimlerini, steroid hormonlarını, oksidasyon-redüksiyon enzimlerini, antianjiyojenik ve antiinflamasyon proteinlerini içermektedir. Bununla birlikte, epitelizasyonu hızlandırır, yeni damarlanma oluşumlarını sağlar, kollajen sentezini arttırır, enflamasyonu azaltır, yara yüzeyinden protein ve sıvı kaybını önler ve antibakteriyel etkilere sahiptir(19).

Amniyon membranının epiteli hemen altında olan bazal membrana çeşitli uzantılar ve hemidezmazomlarla bağlanmaktadır. Kompakt tabaka amniyon zarının esneklik ve sağlamlığından mesüldür. Mezenkimal tabakada genelde fibroblast benzeri hücreler vardır. Bu hücreler kompakt tabakanın ihtiyacı olan kollojeni ve ayrıca IL-6, IL-8 ve MCP-1 (monosit kemoaktan protein) gibi sitokinleri sentezlerler. Bu sitokinler antibakteriyel aktivitenin sağlanmasında görev yaparlar(20). İnsan amniotik epitel hücreleri yüzeylerinden HLA-A, B, C, DR antijenleri ve $\beta 2$ mikroglobulini geçirmezler. Yapılan bir çalışmada gönüllü kişilerin cilt altına amniyon zarı implante edilmiş. Takip edilen günlerde herhangi bir akut reaksiyon yani rejeksiyona rastlanmamıştır. Bir ay sonra yapılan serum immunofloresans çalışmalarında amniyon hücrelerine karşı herhangi bir in vitro reaksiyon saptanmamış. 7. haftada yapılan biyopside amniotik epitel hücreleri görülmüş. Bu sonuçlar amniotik epitel hücrelerine karşı akut bir immun yanıt gelişmediğini ispatlamıştır(21, 22).

Kısaca amniyon membranının özellikleri;

- Esnek, sağlam biyolojik olarak aktif insan kaynaklı bir materyaldir.
- Ucuz, saklanabilen, temini ve hazırlanması kolay bir materyaldir.
- Sitokin, vazoaktif peptid ve büyüme faktörleri salgılar.
- Amniyon zarına karşı immun reaksiyon gelişmemektedir.
- Uygulandığı ortamda mikroplara karşı antimikrobiyal özellik göstermektedir ve enflamasyonu baskılamaktadır.

Bu çalışmada oral mukozada premalign lezyonlar ve vestibuloplasti işlemleri sonrası sekonder iyileşmeye bırakılan dokuların üzeri amniyon membranı ile kapatılacak ve hastanın 1. hafta, 2. hafta ve 3. haftada yara bölgesindeki epitelizasyonu, ağrı düzeyleri ve uygulama sonrası dokudaki kanlanma değişimleri

değerlendirilecektir. Kan akımı ölçümü için lazer doppler flowmetre kullanılacaktır. Kan akımı ölçümünde genel olarak non-invaziv ve mümkün olduğunca az travmaya neden olan yöntemler tercih edilmelidir. Bu amaçla lazer doppler cihazı kullanımı çalışmada tercih edilmiştir. Değerlendirmede en önemli noktalardan biri de dolaşıma zarar vermemektir. Dolaşıma zarar vermemek için en ideal invaziv olmayan kan akım ölçüm sistemi Lazer doppler flowmetre'dir (LDF). LDF mikrodolaşımda kan akım ölçümleri için birincil yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır(23, 24). LDF dişeti kan akımı gibi birçok çalışmada, özellikle periodontal hastalıklarda dişeti kan akımı ölçümünde kullanılmıştır. Baab ve ark. dokuya kuvvet uygulamanın (basınç, soğuk, sıcak, okluzal kuvvetlerin) periodontal kan akımına etkisi ve istirahat pozisyonunda dişeti kan akımını çalışmışlardır(25). Sağlıklı bireylerde alveoler mukoza, interdental dişeti, serbest dişeti ve yapışık dişetinden yapılan kan akım ölçümlerinde çok farklı değerler tespit edilmiştir. Lokalize yani bölgesel basınç uygulamak tüm dişeti tiplerinde iskemik yani kan akımını azaltıcı cevaplar alınmıştır. Kullanımının kolay olması ve tekrarlanabilir ölçümler yapılabilir olması gibi avantajları vardır. Ayrıca, cihazdan elde edilen veriler özel bir yazılım kullanılarak bilgisayardaki ekrana grafiksel olarak takip edilebilir ve istatistiksel inceleme yapılabilir. Diğer vitalite testlerinde cevapları güvenilir bulunmayan küçük çocuklarda da kullanışlıdır ve hasta kooperasyonunun kurulmasında katkı sağlar(26, 27). Özet olarak LDF tekniği bir çok amaçla diş hekimliğinde yer almıştır. LDF özellikle dokuların mikrosirkülasyon farklılıklarının takibi açısından önemli görülmektedir. Bu da bize dokuların sağlıklı, tedavi öncesi ve tedavi sonrası durumlarının tespiti ve takipleri yönünden faydalı görülebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Mukoza Kan Akımını Ölçmede Kullanılan Yöntemler

2.1.1 Fotoelektrik pletizmagrafisi

Pulsatif hacim değişikliklerinin basıncının kayıt alınmasıyla belirlenir. Ölçülen kan hacmi kan akımıyla doğru orantılı olduğu görülmüştür (28).

2.1.2 Renk değişiklikleri üzerinden kan akımı ölçümü yapılan yöntemler:

2.1.2.1 Kalorimetri :

Yüzeyel kan damarlarındaki renk değişikliklerinin ölçümüyle yapılır.

2.1.2.2 Fotometri :

Dokudaki kan hacminin ışık şiddetini değiştirmesi esasına dayanır (29).

2.1.3 Termal klirens :

Dokudaki ısı değişikliklerinin kaydedilmesiyle kan akımının ölçülmesidir (29).

2.1.4 Radyoaktif yöntemler :

Önceleri kandaki akımı ölçmek için ^{51}Cr ve ^{125}I kullanılmıştır. Daha sonraki zamanlarda ise Kripton ve Xenon gibi asal gazlar kullanılmıştır. Asalgaz kullanılarak yapılan çalışmalarda, kan akımını kantitatif olarak ölçmek mümkün olmaktadır(30). Fiziksel ve biyolojik özelliklerinin üstün olmasından dolayı Xenon en çok kullanılan maddedir. Fiziksel yarılanma süresi 5-3 gün, gamma enerjisi 80 keV' dir. Asal gaz olması nedeniyle vücuttaki dokularla reaksiyona girmez ve kanla taşınır. Akciğerlerden solunum havası ile dışarı atılır. Kanda birikmediği için background (zemin) aktivitesi çok düşük düzeylerde seyredir(29-31).

2.1.5 Lazer Doppler Flowmetre

Lazer Doppler flowmetre (LDF)(Fotoğraf 2.1.,Fotoğraf 2.2., Fotoğraf 2.3.), doku ve organlarda mikro sirkülasyon düzeyinde objektif, tekrarlanabilir, hassas, zararsız ve kolay bir şekilde kan akımını ölçmek için kullanılan noninvaziv kantitatif bir yöntemdir. Ağrısız ve noninvaziv bir işlem olduğu için hastalar tarafından kabul görmektedir (32).



Fotoğraf 2.1. Lazer dopler flowmetre



Fotoğraf 2.2 Lazer dopler flowmetre probu



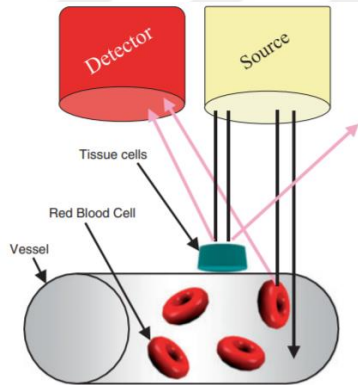
Fotoğraf 2.3. Lazer dopler flowmetre cihazı ve Perisoft programı

LDF, tıp ve diş hekimliği alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır(33). Bu inovatif teknik ilk kez 1972'de Riva ve ark.(33) tarafından tavşan retinasındaki kan akımını mikrosirkülasyon düzeyinde ölçmek için kullanıldı. Bu metot 1975 yılında ciltteki kan akımını ölçmek için kullanıldı(34). LDF, özellikle deri gibi insan dokularındaki mikrovasküler kan akımını değerlendirmek için hemodinamik araştırmalarda yaygın olarak kullanılır. Klinik diş hekimliğinde Lazer Doppler tekniği ilk olarak 1986 yılında Gazelius ve ark. tarafından dental literatürde tanımlanmıştır(35).

LDF; kan akışının sirkülasyonuna dayalı olarak doğrudan bir ölçüm sağlar, oral kavitenin her alanında cerrahi müdahaleyi takiben doku canlılığını göstermede önemi bir rolü vardır(36).

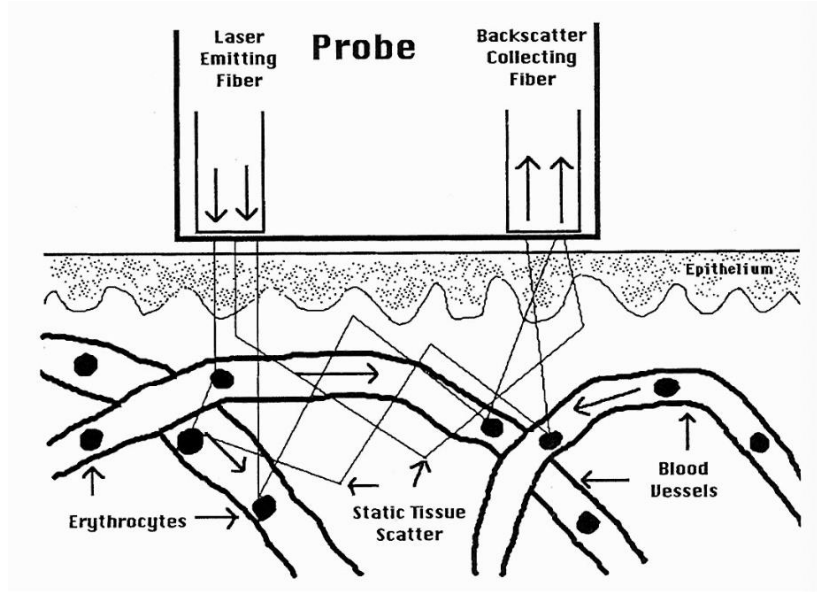
LDF, Doppler kaymasını (Doppler shift) esasına dayanan bir işlemdir. Dolaşımdaki mikrosirkulasyonda hareket halindeki bir objeden bu durumda eritrositlerden yansıyan ışın frekansında Doppler etkisi ile meydana gelen değişime Doppler kayması denir(37, 38).

Kan akımı ölçümlerinde Doppler kaymasına neden olan hareketli partiküller kan hücreleridir(23). Lazer Doppler Flowmetre cihazına bağlı optik bir prob doku içerisindeki hareket eden kan hücrelerinden yansıyan ışınları fotodetektöre taşır. Bu optik prob düşük güçlü monokromatik lazer ışınlarından oluşmaktadır. Bu probta ışını dokuya taşıyan verici fiber ve dokudan yansıyan ışınları fotodetektöre taşıyan toplayıcı fiber bulunmaktadır. Lazer ışınının fotonları mobil halde olan kırmızı kan hücreleri ile karşılaşınca fotonlarda doppler kayması meydana gelmektedir. Dokuda yansıyan lazer ışını probda bulunan optik fiberler tarafından absorbe edilmektedir. Optik fiber, yansıyan ışını elektrik sinyaline dönüştüren fotodetektöre iletmektedir (Şekil 2.1 ve 2.2.). Elektrik sinyali de perfüzyon ünit olarak bilinen bir sayısal değer olarak ifade edilmektedir (39).



Şekil 2.1. Doppler prensibi (40)

LDF cihazında mevcut olan alıcıya gelen çıkış sinyalleri üzerinde bulunan dijital ekrandan takip edilebilir, buradan bilgisayara transfer edilebilir. Elde edilen bu değer LDF çıkış sinyalidir. Ölçülen bu değer cihazın üstünde ve bilgisayar ekranında traseler ve numerik değer şeklinde görünür(41).



Şekil 2.2. Epitel altındaki kan damarları ve eritrositler ile optik fiberleri yayan ve toplayan lazer doppler probunun şeması. (42)

LDF cihazında ölçülebilen veriler aşağıda tanımlanmıştır.

1. Perfüzyon Uniti(PU): Kan akımı, flux veya ldf değeri diye de bilinmektedir.
2. Total backscatter(TB): Dokunun içerisindeki hareket halindeki kırmızı kan hücrelerinden yansıyan ışınların miktarıdır.
3. CMBC: Dokudaki ışını absorbe etmiş hareketli kırmızı kan hücrelerinin kantitesi yani sayılarının ölçümüdür. (CMBC= dolaşımdaki hareket halindeki kırmızı kan hücrelerinin konsantrasyonu)
4. Velosite: Eritrositlerin akış hızıdır (41, 43).

Damalardaki hareket halinde olan kırmızı kan hücrelerinin hacmi (CMBC) ile hücrelerin ortalama hız (velosite) değerlerinin çarpımı perfüzyonu yani kan akımını vermektedir(37).

LDF cihazı elde edilen verileri bilgisayara taşıyarak özel yazılımı vasıtasıyla veriler grafikler halinde incelenebilir ve istatistiksel olarak analiz edilebilir. Temel prensip, çeşitli tıbbi ve biyolojik uygulamalara teknik olarak adapte edilebilir(37).

Ölçüm sonuçlarını etkileyen bazı faktörler mevcut olup bu durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durumlar, lazer ışının çeşidi, probun angulasyonu, probun pozisyonu, hastanın pozisyonu, probun dizaynı, dişler, probun

stabilizasyonu ve hastanın kullandığı ilaçlar ve sistemik hastalıkları gibi durumlardır(40). Cihazın ölçümleri sabit ve standart olmalıdır. Cihaz oluşturan tüm hareketleri de kayıt altına aldığından probun sabit tutulması gerekmektedir.

Lazer Doppler cihazı sadece ortalama 1 mm³'lük küçük bir doku hacmindeki eritrositlerin hareketini aktarabilir. Bundan dolayı farklı değişkenleri, özellikle tek tek mikrodamarlardaki sirkulasyonu, aktif akımı olan vaskülarizasyonun sayısını ve damar çapındaki değişiklikleri analiz edemez(44).

Sonuçların tekrarlanabilirliği zayıftır çünkü probun hareket etmesi ve ya minimum yer değiştirmesi ve mukozanın vasküler ağının yoğunluğu incelenen alanın yanlış saptanması ve farklı değişik bir sonuca yol açabilir. Proba ilişkili doku hareketinin neden olduğu artefaktlar, LDF ölçümleri sırasında başka bir hata kaynağı olabilir. Harekete duyarlılığı azaltmak için ölçüm sırasında probun tamamen hareketsiz olması gerekir. Bunu sağlamak için polivinil siloksan veya akrilikten yapılmış stabilize edici bir splintten de yardım alınabilir. Ayrıca, toplanan sinyallerin doğruluğu sabit bir hasta pozisyonu gerektirir ya da birkaç farklı klinisyen ölçümünün ortalaması da alınabilir(35).

Bu sistemin yaygın kullanımına handicap olarak bir diğer etken ise ekipman ve bilgisayar yazılım teknolojilerinin kayıtlı verileri depolama ve karşılaştırılması maliyetleri olabilir(35).

Sonuçların doğru yorumlanabilmesi için kullanılan cihazın cinsi ile doğrudan ilişkilidir. Farklı bir cihazla kayıt altına alınan perfüzyon ünitelerinde elde edilen sonuçlar eşleştirilemez. Cihazda eşleştirilebilir aynı sonucu elde etmek için aynı cihazın kullanılıyor ve birkaç defa aynı yerden ölçüm yapılması gerekir(45).

Isı değişkenliği vazodilatasyona sebep olduğu için ölçümler bazal akıma göre fazla çıkabilir. Bundan dolayı termo problemlerin kullanılması da tavsiye edilir. Aynı zamanda tekrarlayan ölçümler günün aynı saatinde yapılması önerilir(46).

LDF uygulaması diş hekimliğinde; mukozanın kan akımını, damarlardaki mikrosirkulasyonu, mukoperiosteumun kan akımını, kemikteki kan akımını, pulpanın vitalitesini, ortodontik tedavi, vazokonstrüktör içeren anestezi enjeksiyonunun veya implant yerleştirme işlemi sonrası kan akımı değişikliklerinin

ve çiğneme kaslarındaki kan akımının değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilir(35, 43, 45).

2.2 Oral Cerrahi Hastalıklar ve İşlemleri

2.2.1 Oral Mukozanın Beyaz Lezyonları

Genel olarak beyaz görünen lezyonlar arasında; lökoplaki, lichen planus, linea alba, nikotin stomatitinin ileri evresi, kimyasal yanık, kandidiyaz, kronik ısırma, materia alba, kıllı dil, paslı dil, Fordyce's granülleri kıllı lökoplaki yer almaktadır(47).

2.2.1.1 Oral Lökoplaki

Oral lökoplaki; ağız mukozasında baskın beyaz bir lezyon olarak tanımlanmıştır ve bazı oral lökoplakiler kansere dönüşebilir. Oral mukozanın en sık kansere dönüşme eğilimi olan lezyonları olarak bilinir. Kesin bir oral lökoplaki tanısı, şüphelenilen lezyonların etiyolojik faktör ortadan kaldırılması ve hala kalıcı lezyonlar durumunda biyopsi alınarak kesin teşhis konulur. Klinik olarak teşhisi konulmaya çalışılan bu lezyonların biyopsi yapılmasını gerektiren iki sebep vardır. Bunlar; liken planus gibi diğer klinik olarak kendilerine benzeyen lezyonlardan ekarte etmek ve eğer varsa epitelyal displazi derecesini belirlemektir(48).Kansere dönme ihtimali olan bu tip lezyonların muhakkak biyopsisi gerekir(47).

2.2.1.2 Oral Liken Planus

Oral liken planus, oral mukozayı etkileyen kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Oral liken planus; mukoza, dil ve dişetlerinde görülebilir. Simetrik ya da bilateral görülebilir. Genelde orta yaş ve kadınlarda görülür. Oral fonksiyonları etkileyen bu hastalık konvansiyonel tedavileri her zaman etkili değildir ve tekrardan nüks görülebilir. Bu yüzden, tedavisi çok zordur(49).

Klinikte görünümüne göre 6 tip'te sınıflandırılır. Bunlar: 1.Retiküler

2.Papüler

3.Büllöz

4.Atrofik

5.Eroziv

6.Ülseratif' tir (50).

Asemptomatik hastalar herhangi bir müdahaleye gerek duyulmaz fakat gene de hastalar her 6 ayda bir rutin kontroller yapılmalıdır. Herhangi bir semptomda hemen müdahale edilmelidir. Bir çok hastanın bariz semptomatik rahatsızlıkları kendini gösterir; ağırlı, yanan bir mukoza, ülser ve kanama ve asitli ve baharatlı yiyeceklere karşı hassasiyet gibi. Bazen ciddi derecede oral fonksiyonları etkiler. Ağız açmada kısıtlılık, yeme, konuşma ve yutkunma da zorluk gibi durumlar olabilir(49).

İmmün system ile ilişkili oral liken planus'un etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Muhtemelen mekanik, psikolojik ve elektrokemikal faktörler gibi birden çok tetikleyicileri olan multifaktöryel bir süreçtir. Stres, kaygı gibi bir çok diğer faktörde oral liken planusun tetiklenmesinde yeri vardır. Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırdığı oral liken planus premalign potansiyeli olan bir lezyondur ve sküamöz hücreli karsinoma (SCC)'ya dönüşebilir(51). Bu yüzden oral liken planusun tedavisi çok fazla önem taşır. Oral liken planus sıklıkla tedavi edilebilir değildir ve nüksü tedavisini olanaksız kılar. Konvansiyonel tedavileri genelde ilaç tedavisi (steroidler, retinoidler, immunsupresantlar ve bitki tedavileri) ve bazı güncel yaklaşımları (kryocerrahi ve fotodinamik terapi) içerir. Genelde oral liken planus için kortikosteroidler tercih edilir(52).

Lezyonlar yaygınsa topikal bir tedavi olan merhemlerin (%0.1 triamsinolon asetonid) etkin olmadığı görülür. Bu nedenle sistemik olarak steroid tedavisine geçilir. Her zamanda kortikosteroidlerin sistemik ya da lokal olarak uygulanması topikal merhemler gibi iyi sonuç vermediği gibi yan etkileri de olabilir. Bunlar oral kandidiyazis, ağızda acı hissi, yorgunluk, ve adrenal supresyonu gibi sıralanabilir(49).

Topikal retinoidler, immunmodulatorler, tacrolimus gibi etkili ilaçlar tedavi protokolünde yerini almış ve hepsi önerilmiştir. Fakat hepsinin yan etkileri vardır. Kortikosteroidler kadar etkisi olmasa da fotodinamik terapi de yardımcı bir terapi olarak kullanılır. Liken planus gibi ağız lezyonlarında kriyocerrahi ve lazer cerrahisi tüm lezyonun histolojik olarak incelenememesinden dolayı dezavantajları vardır(49).

Normalde, retiküler paternle beraber görülen eroziv veya atrofik lezyon durumlarında liken planus tanısını net olarak koyabilmek için atake epitelin bulunduğu retiküler lezyondan biyopsi yapılır. Yalnız eğer malin bir dönüşüm

şüphesi varsa eroziv veya atrofik alanlardan eksizyonel biyopsi yapılması gerekir(53).

Ayrıca atipik bir durum görülen veya tedaviye dirençli erozyon ve ülserlerde maligniteyi dışlamak için biyopsi tekrarlanmalıdır(53).

Yukarıda belirtilen uzun süren tedavi protokollerinden sonra tamamen oral liken planusu uzaklaştırmak zordur ve nüksü görülür. Bu yüzden, cerrahi olarak alınması alternatif bir tedavi protokolü olarak uygulanır. Bazı araştırmacılar cerrahi olarak çıkartılan lezyonun üzerini mukozal ilerletme flepleri, deri greftleri(54)veya PRF membranları ile defekti kapatmaya yönelik yaklaşımlarda bulunmuşlardır(50, 54).

2.2.2 Vestibüloplasti

Vestibüler sulkusun yeterli yüksekliği sağlaması ve alveolar kret tepesinin yeterli bir şekilde istenilen yüksekliğe getirilmesi işlemine vestibuloplasti denir(55). Vestibüler ya da labial sulkusun sığ olması genelde alveolar kemikteki kret rezorpsiyonu ve atrofisi, kasın yüksekte tutunması gibi hemen kret tepesinden başlaması ve yumuşak dokularda önceden oluşmuş skar dokuları gibi sebepler sıralanabilir(56).

Bu işlemlerin yapılmasındaki etkiyle kasların yapıştıkları yerden daha aşağı konumlatarak bununla beraber mukozayı da daha mandibulanın altından başlatarak ve maksillayı da aynı şekilde kasları en apikale getirerek vestibul derinliğini artırmaktır. Böylelikle bazal kemiğin alanını artırarak protezin de tutuculuğu artmış olur ve kullanımı kolaylaşır(57).

Kemik rezorpsiyonları vestibuloplasti operasyonları ile sığ olan kemik derinleştirilebilir. Fakat ameliyatı yapmada kısıtlayıcı bazı faktörler vardır. Bunlar mandibula olan mental sinirin yer değiştirmesine olanak verecek yeterli yüksekliğin ve alveoler kemiğin olmasıyla yapılabilir (58).

Vestibuloplasti gereken olgular, yüksek kas yapışıklıkları, vestibülün skar oluşumundan dolayı sığlaştığı durumlar ve yeterli düzeyde alveoler kemiğin olduğu vakalardır(58).

Vestibuloplasti operasyonlarında uygulanan işlemler;

1.Submüköz Vestibuloplasti

2.Sekonder iyileşmeye bırakılan Vestibuloplastiler

-Maksiller Vestibüloplast (Clark yöntemi)

-Kazanjiyan Vestibuloplasti

-Transpozisyonel Vestibuloplasti(Lip-switch ya da Edlan yöntemi)

3.Greft uygulanarak yapılan vestibuloplastiler

2.2.2.1 Submüköz Vestibuloplasti

1959'da Obwegeser tarafından tanımlanan maksillada uygulanan bir işlemdir. Mukozanın altından supraperiostal olarak yapılan kas ve yumuşak doku bağlantılarının sulkusun en tabanına repose edilerek diseke edilmesi ile yapılır(58, 59).

2.2.2.2 Sekonder iyileşmeye bırakılan Vestibuoplastiler

Temelde Clark, Kazanjiyan ve Transpozisyonel vestibüloplast yöntemleri olarakta bilinirler (58-60).

Clark yönteminde kret tepesinden insizyon yapılarak kaslar diseke edilmek suretiyle mukozal flep vestibülün en derin yerine supraperiosteal olarak repose edilir(58-60).

Kazanjiyan yönteminde ise horizontal olarak düz insizyon dudak mukozasında yapılır. Submukozal alandan başlayan diseksiyonla flep supraperiosteal alanda kalarak vesitübüler sulkusun en derin yerinde periosta suture edilir. Dudak bölümündeki mukozanın kaldırıldığı alan sekonder olarak epitelizasyona yani iyileşmeye bırakılır.

Transpozisyonel vestibuloplasti (lip-switch ya da Edlan) ise Kazanjiyan'ın bir modifikasyonudur. Burada Kazanjiyanda sekonder iyileşmeye bırakılan dudak kısmındaki yere alveoler kret üstündeli periost çevrilir. Mukozal flep yine vestibul sulkusun en derin yerine bırakılır. Burada Kazanjiyan'ın aksine sekonder iyileşme alanı yoktur(58-60)

2.2.2.3 Greft uygulanarak yapılan vestibuloplastiler

Vestibuloplasti işlemlerinden sonra sekondere bırakılan yerlerin otojen,allojen ya da xenojen greftler ile yara yüzeyinin kapatılmasında kullanılan materyallerdir. Vestibuloplasti ameliyatlarında bir sürü çeşit kullanılan greft materyalleri olmuştur. Bunlardan başlıcaları; mukoza greftleri,deri greftleri,kollajen xenogreftler,liyofilize duramater,liyofilize deri allogreftleridir(61).

2.3 Doku Greft Materyalleri

İdeal greft materyallerinden istenilen özellikler ağrının olmaması, sekonder enfeksiyondan koruması,alanı nemli tutması, elastik ve antijenik özelliğinin olmaması,iyileşmeyi aktive etmesi,yaraya iyi adapte olması,kolay uygulanabilir olması,kolay bulunması ve ekonomik olması gibi sayılabilir(4, 62).

Sekonder iyileşmeye bırakılarak yapılan vestibuloplastilerde kontraksiyon oluşumu relaps ve başarısızlıkla sonuçlanabileceği için greft uygulamaları gerekmektedir(63).

2.3.1 Deri Greftleri

Protez yapılamayan hastalarda yüksek kas ataçmanlarını serbestleştirmek suretiyle ağız tabanını aşağı indirme işlemi ile yeterli alveolar kemiği sağlamada bazı deri greftleride işlemlerde kullanılmıştır(64).

Deri greftlerinin kolay elde edilmesi, mukoza greftlerine göre daha dayanıklı olması ve protezin stabilitesini sağlayabilmesi açısından kullanımı endikedir. Fakat bazı durumlar deri grefti kullanmayı zorlaştırabilir. Bu durumlar: intraoral kavitede tüylenme problemi, deri grefti ile ağız mukozası arasındaki renk farkı, hoş olmayan koku, mukoza ile birleşim yerinde belirgin bir skar oluşması, greft alınan bölgede ikincil bir cerrahi saha açılması,deri greftlerinde herhangi bir salgı bezi olmamasından dolayı kuru olması ve adezyon kuvvetinin çok az olması sonucu stabilitenin sekteye uğraması ve deri greftlerinin kandida enfeksiyonuna duyarlı olduğundan dolayı kemik rezorbsiyonlarının olması gibi sayılabilir(6, 65).

Bu gibi istenmeyen durumların varlığından dolayı mukoza greftleri daha çok rağbet görülmüştür.

2.3.2 Mukoza Greftleri

Mukoza greftleri, bukkal mukozadan, sert damaktan periostu da içine alıcak şekilde tam kalınlık ya da yarım kalınlıkta alınabilir(6, 65-67).

Mukoza greftleri, kıl olmaması ve nemli bir ortama sahip oluşu ve rengin normal görünümde olmasından dolayı deri greftlerinde de daha iyidir(6, 61, 63).

Mukoza greftleri, oral kavitede ideal olarak kullanılabilir. Ancak mukozanın verici bölgeleri de sınırlı ve yeterli olmamasından dolayı ve verici bölgede oluşan iyileşme komplikasyonlarından dolayı diğer greftlere ihtiyaç duyulmuştur(6, 61, 67).

2.3.3 Diğer Greftler

Cerrahi saha açığı olan yerlerde sekonder epitelizasyona bırakmamak ve yaranın daha iyileşmesi için bir çok greft kullanılmıştır. Yaranın üzerini örtmek için kullanılan bu materyallere biyolojik örtü materyali denmektedir. Bu greftlerden bazıları,liyofilize dura, xenogreftler ve amniyon zarıdır.

Vestibuloplastide, ağız epitelinde herhangi bir sorun yaratmayan, hızlı bir epitelizasyon sağladığı ve yara kontraksiyonunu azalttığı bununla beraber vestibuloplasti ameliyatlarındaki nüksü önlediği için greft materialı olarak liyofilize dura da greft materyali olarak kullanılmıştır(68).

Yaranın üzerini örtmek için kullanılan allogreftler uygulama,manipulasyonun kolaylığından dolayı sıklıkla kullanılmıştır. Allogreftlerin bulunması zor olduğundan xenogreftlerde biyolojik membran olarak kullanılmıştır. Fakat xenogreftler ve allogreftler, ekonomik olmamasından ve bulunmasının zor olmasından dolayı artık amniyotik membran tercih edilmektedir(69).

Amniyotik zarın kolay bir şekilde hastanelerden temin edilebilmesi, defekti kaplayacak şekilde istenilen boyutlarda olabilmesi, manipulasyonun kolay olması ve ucuz olması bir çok alanda kullanılmasını öngörmüştür(70).

2.4 Amniyotik Membran

2.4.1 Amniyotik Membranın Gelişimi

Amniyotik membran ya da diğer adıyla amniyotik zar ilk başlarda Davies isimli araştırmacı tarafından 1910'da ilk defa deri transplantasyonunda kullanılmıştır. 1913'te de Stern ve Sabella amniyon zarının yanıklar ve üstüne konularak cilt

dokusu gibi kullanılabileceğini öne sürmüştür. Bu şekilde sonuç olarak postoperatif ağrıda azalma, hızlı epitelizasyon ve enfeksiyon gelişmesinde önlediği belirtilmiştir(10, 71, 72).

2.4.2 Amniyon Zarının Cerrahide Kullanım Alanları

Amniyon zarı'nın bir çok tedavide kullanım alanları mevcuttur. Bunlardan başlıca şunlardır:

- Barsak yırtıklarının tedavisinde(71)
- Tam kalınlıklı yaraların üstüne pansuman materyali olarak kullanılması(10, 71-73)
- Donör sahalarında yani verici sahalarda kullanılması(74)
- Göz hastalıklarının tedavisinde ve kornea transplantasyonlarında(75)
- Tümör rezeksiyonu sonrası oluşan orofasiyal defektlerin kapatılmasında (76)
- Baş ve boyun bölgesinde fleplerin nekroz olmasından sonra ortaya çıkan ekspozların kapatılmasında kullanılması(71)
- Timpanik membranın perforasyonlarında kullanılması(77)
- Açıkta olan kemik,tendon,nöronlar ve damarlar üzerine kapayıcı bir greft materyali olarak kullanılarak nekroz olma riskini önlemesi ve canlılığını sürdürmesi için kullanılması(78) gibi birçok endikasyonları ve kullanım alanları vardır.

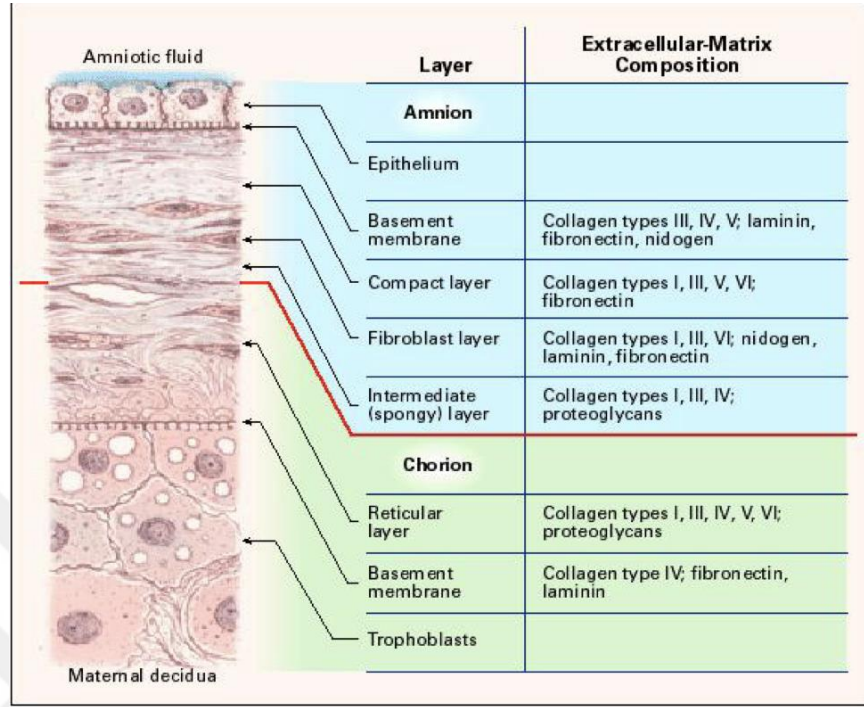
2.4.3 Amniyon Membranın Mikroskopisi

Amniyotik membran genellikle avasküler ve derinin epidermis ile aynı özellik göstermektedir. En iç katmanı parlak,küboidal,en dış katman ise mezenşimal bağ dokularından oluşmaktadır(79).

Amniyon zarı 5 katmandan oluşur.

1. Küboidal epitel tabakası (en iç kısım)
2. Bazal membran
3. Kompakt tabaka (kollojen I, III ve IV den oluşur)

4. Mezenkimal hücre tabakası
5. Spongioz tabaka (en dışta bulunur korion ile ilişkilidir)(80).



Şekil 2.3. Doğumda fetal membran yapısının şematik sunumu (81)

Amniyon zarı elektron mikroskopik görüntüsünde ise hücrelerin intrasellüler kanallar ile ayrıldığını ve birçok sayıda mikrovillüs içerdiği gözlemlenmiştir. Böylelikle, hücreler arası amniyon sıvısının serbest olarak geçişine izin veren düzensiz ve seyrek dağılmış intersellüler kanallarının olduğunu ispatlamışlardır. Bu mikrovilluslardan bir çok madde salgılandığı düşünülmüştür(82).

Aynı zamanda amniyotik zarın avasküler olduğu, herhangi bir damar,sinir ve lenfatik drenaja sahip olmadığı gözlemlenmiştir(83).

2.4.4 Amniyon Zarının Özellikleri

- Esnek, sağlam biyolojik olarak aktif insan kaynaklı bir materyaldir.
- Ucuz, saklanabilen, temini ve hazırlanması kolay bir materyaldir
- Sitokin, vazoaktif peptid ve büyüme faktörleri salgılar
- Amniyon zarına karşı immün reaksiyon gelişmemektedir

-Biyolojik yıkılma ömrü 30 gündür ve müsinöz denejasyona uğrayarak kaybolmaktadır.

-Uygulandığı ortamda antimikrobik özellik göstermektedir ve enflamasyonu baskılamaktadır (10, 71-73, 84).

Aşağıda bir kaç özelliğinden daha detaylı bahsedilecektir.

2.4.4.1 Epitelizasyonu Teşvik Etme Özelliği

Amniyotik membranın epitelizasyonu stimüle edip hızlandırdığı bildirilmiştir. Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber oral kavitede kullanılan amniyon membranın iskelet fonksiyonun koruduğu ve bununla beraber hızlı epitelizasyon geliştirdiği bildirilmiştir(79).Laminin-5,mitogenik büyüme faktörü ve antienflamatuar proteinlerin epitelizasyonu kolaylaştırdığı,adezyonu artırdığı ve diferansiyasyonu teşvik ettiği öne sürülmektedir(85).

2.4.4.2 Fibrosizi İnhibe Etme Özelliği (Anti-skar özelliği)

Yaranın iyileşmesi için yara iyileşmesinden sorumlu olan transforme büyüme faktörü β (TGF- β) aktive edilir. TGF- β faktörü yarayı iyileştirirken aynı zamanda fibrozis yani skar oluşumuna neden olur. Amniyotik membran ise bu TGF- β faktörü reseptörlerini inhibe ederek daha az fibrozis oluşmasına neden olur(86).

Bir diğer açıklama ise amniyon zarının TGF- β 1'i suprese etmesi ile kollajen birikimi meydana gelir. Fibronektin'de myofibroblastik diferensiyasyonu azaltarak, kolajen kontraksiyonuna sebep olur bu da anti-skar etki gösterir(85).

Amniyon zarı kullanılan alanlarda kullanılmayan alanlara göre daha az kontraksiyon olduğu bildirilmiştir(87).

2.4.4.3 Enflamasyonu inhibe etme ve Anti-anjiogenezi Özelliği

Amniyotik zarın anti-inflamatuar etkisinin net bir şekilde mekanizması bilinmemektedir. Bariyer görevi kurarak eflamatuar hücrelerin alana işgal etmesini engelleyerek ve böylelikle enflamatuar medyatörleri azaltarak etki ettiği varsayılmaktadır. İn vivo hastalarda patch şeklinde yarayı örtme şeklinde uygulandığında amniyotik zarı T lenfositleri yakalar. Bu şekilde enflamasyon önlenir(84).

Amniyon zarının mezenkimal tabakanın fibroblast hücreleri kollajen ve ayrıca IL-6, IL-8 ve MCP-1 (monosit kemoaktan protein) gibi sitokinleri salgırlar. Bu sitokinler antibakteriyel etkiyi sağlar(88).

Anjiogenetik özelliğine bakıcak olursak, özellikle koryon da olmak üzere çevre dokuda neovaskülarizasyonun uyardığı gösterilmiştir. Örnek olarak kronik bacak ülserlerinde iyileşmeye katkısı olan yeni damarların oluşması şeklinde gösterilmiştir(89). Yani koryon yara yüzeyine bakıcak şeklinde yerleştirildiğinde damarlanma olduğu gösterilmiştir. Buradan kolaylıkla şunu anlayabiliriz ki, koryondan ayrılmış amniyon zarı herhangi bir damarlanma göstermemektedir(84).

2.4.4.4 İmmunojen etkisinin olmaması

Amniyon zarının koryon kısmında bulunan antijenik özellik gösteren glikoproteinler lenfositler ve lenfoblastogenezi inhibe ederek greft rejeksiyonlarını engellediği akla gelmekteydi. Fakat anlaşılan şu ki, amniyon zarı HLA sınıf 2 antijenleri eksprese etmediği için immun reaksiyon oluşturmaz(90).

Koryon zarı ise antijenik özelliği olan bir dokudur. Allogreft ya da otogreft olarak kullanıldığında 2.haftada doku reddini göstermiştir. Koryonda maternal desidua hücrelerinden dolayı doku reddi olduğu düşünülmektedir(71).

2.4.5 Amniyonun Prezervasyon(Saklama) Metodları

Amniyon membranın saklanması bir kaç çeşit yöntemle mümkündür. Bunlar ıslak metod denilen hipotermik saklama,kuru ya da liyofilize edilmiş saklama ve kriyoprezervasyonu (dondurulmuş amniyon saklama) tekniği ile saklanmasıdır.

Kuru saklama, infra-red ışınları ile işlenmiş ardından gamma ışınları ile sterilize edilmek suretiyle hazırlanır. Bu şekilde oda sıcaklığında uzun süre muhafaza edilebilir(91). Liyofilizasyon, soğuk kurutma olarakta bilinir ve sublimasyon ile kurutularak saklama yöntemidir(92).

Bizim burada kullandığımız saklama çeşidi kriyoprezervasyon methodudur. Bu methodun patentini almış olan Tseng adlı araştırmacı bir hazırlama metodolojisi geliştirmiştir. Bu metodoloji; amniyon zarının bir laminar solusyon içerisinde yıkanması ve sonrasında amniyonu koryondan ayırmayı içeren inovatif bir yöntemdir(93-95).

1000 U/ml penisilin, 20 mg/ml streptomisin ve 2.5 mg/ml amfoterisin B içeren tamponlayıcı salin solüsyonu ile güzelce amniyon zarı yıkanır. Amniyon zarının stromal (yapışkan) kısmı beyaz nitrosellülöz kağıt üzerine yapışacak şekilde yerleştirilir. Böylelikle kağıda yapışan kısmın stromal kısmı olduğunu gösterir. Dışa bakan yüzeyi ise epitel yüzeyidir. Stroma kısmı daha yapışkandır. Dışa bakan epitelyal yüzey ise daha parlak ve yapışkan olmayan yüzeydir. Dokuya biyolojik örtü greft materyali olarak kullanırken epitel kısmı dışarda, stroma kısmı yara (mukozasına) kısmına bakacak şekilde yerleştirmesinde kolaylık sağlar. 4 °C'de %100 gliserin içerisinde saklanır. Bu saklanan amniyon zar parçaları -80 °C'de kriyokoruyucu bir maddede tutulur. Böylelikle 5 yıl kadar saklanıp kullanılmasını sağlar. Membran kullanılmadan hemen önce oda sıcaklığında 10 dakika bekletilerek kullanılmaya başlanabilir. Bu metodla immün kapasitesi olan tüm hücreler yok olduğundan herhangi bir immünojen etkisi yoktur. Laminin 5, adeziv glikoprotein membranın oral keratinositlerin adezyonu ve migrasyonunu stimüle eder. Bu işlemin dezavantajlarından biri, bazı özelliklerin kaybolabilmesidir. Öyle olsa bile, şu anda gelişmiş ülkelerde AM'yi işlemek için tercih edilen yöntemdir(93, 94).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışmada Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'na klinik çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Diş Hekimliği Fakültesi'ne total protez yaptırmak amacıyla başvuran ancak yeterli protez tutuculuğu olmayan ya da daha önce yapılmış olan protezini kullanamayan vestibuloplasti endikasyonu konulan 20 hasta ve Oral diyagnoz bölümünden beyaz lezyon(liklen ya da lökoplaki) tanısı süphesiyle tarafımıza yönlendirilen hastalarından 20 hasta seçildi. Yaşları 20-80 arasında değişen kadın ve erkek hastalardan oluşmaktadır.

Çalışmada greft materyali olarak kriyoprezervasyon tekniği ile hazırlanmış amniyotik membran kullanıldı. Toplamda 40 hasta seçilerek lazer dopler ile kan akımındaki değişiklikler ve klinik izlem formu oluşturularak bununla beraber klinik olarakta amniyon membranı değerlendirilmiştir. (Fotograf 3.1.)

Hasta adı /TC/Dosya numarası:/Cinsiyet:/Yaş:/Sigara/Operasyon süresi/Yapılan işlem/bölge (dil, yanak **va**):**1. Membranın Uygulama kolaylığı**

İYİ ()

ORTA ()

ZAYIF ()

2. Hemostatik durum (operasyon sırasında)

İYİ – KANAMA YOK ()

ORTA – HAFİF KANAMA ()

ZAYIF -MÜDAHALE GEREKTİREN CİDDİ KANAMA ()

3. Ağrı**POSTOPERATİF 1. GÜN**

0-Hiç ağrı yok ()

1- hafif ağrı ()

2-orta şiddet ağrı ()

3 -şiddetli ağrı ()

POSTOPERATİF 3. GÜN

0-Hiç ağrı yok ()

1- hafif ağrı ()

2-orta şiddet ağrı ()

3 -şiddetli ağrı ()

POSTOPERATİF 5. GÜN

0-Hiç ağrı yok ()

1- hafif ağrı ()

2-orta şiddet ağrı ()

3 -şiddetli ağrı ()

4. EPİTELİZASYON**POSTOPERATİF 1. HAFTA**

İYİ – TÜM YARA BOYUNCA GÖZLENİR. ()

ORTA – NEREDEYSE TÜM YARA BOYUNCA ()

ZAYIF – YETERSİZ ()

POSTOPERATİF 2. HAFTA

İYİ – TÜM YARA BOYUNCA GÖZLENİR ()

ORTA – NEREDEYSE TÜM YARA BOYUNCA ()

ZAYIF – YETERSİZ ()

POSTOPERATİF 3. HAFTA

İYİ – TÜM YARA BOYUNCA GÖZLENİR ()

ORTA – NEREDEYSE TÜM YARA BOYUNCA ()

ZAYIF – YETERSİZ ()

5. YARA BOYUTU (mm):

OPERASYON GÜNÜ:

Lezyonun vertikal boyu : () : Lezyonun horizontal boyu ()

POSTOPERATİF 1. HAFTA : Lezyonun vertikal boyu : () : Lezyonun horizontal boyu ()

POSTOPERATİF 2. HAFTA : Lezyonun vertikal boyu : () : Lezyonun horizontal boyu ()

POSTOPERATİF 3. HAFTA : Lezyonun vertikal boyu : () : Lezyonun horizontal boyu ()

6. Beslenme durumu: İyi oral beslenme normal diyet 2. Haftada dönüş ()

Orta düzeyde oral beslenme normal diyet 4. Haftada dönüş ()

Yetersiz oral beslenme ()

7.SKAR KONTRAKTÜRÜ: preoperatif ve postoperatif ağız açma kısıtlılığı ve dil hareketi ile değerlendirilir.

3.hafta:

İyi

Orta

Kötü

8. Laser doppler ölçüm sonuçları

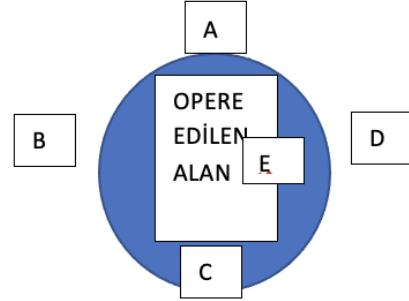
A (mean ±SD):

B (mean ±SD):

C (mean ±SD):

D (mean ±SD):

E (mean ±SD):



Fotoğraf 3.1 Klinik İzlem Formu

Çalışmaya başlamadan önce Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (08.06.2021 tarih ve 2021/85 karar no'lu) alınmış (EK 1) ve hastanın kendisi tarafından imzalanmış onam formu bulunan hasta dosyaları değerlendirmeye alınmıştır.

3.1 Hasta Seçimi

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. Yaşları 35-70 arasında değişen preoperatif ve postoperatif takip kaydı bulunan gönüllü hastalar,
2. Çalışmaya vestibuloplasti operasyonu yapılacak 10 hasta ile oral dokularında premalign lezyon tespit edilen 10 hasta dahil edilecektir ve bu gruptaki hastalara operasyon sonrası amnion membranı uygulanacaktır.
3. Kontrol grubu olarak ise vestibuloplasti (n=10) ve premalign lezyonu olan bireyler (n=10) dahil edilecek ve bunlara klasik cerrahi işlem uygulandıktan

sonra amniyon membranı uygulanmadan dokular sekonder iyileşmeye bırakılacaktır.

4. Yapılan klinik muayene sonucu travma ya da ilaç kullanımına bağlı reaktif lezyon oluşumu ekarte edilen ve etken uzaklaştırıldıktan sonra en az 2 hafta boyunca iyileşmeyen lezyonlu hastalar dahil edilecektir.
5. Herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, genel veya lokal nedenlerle sistemik bir ilaç kullanmayan, oral bölgede lokal veya topikal herhangi bir ilaç kullanmayan, sağlıklı bireyler olarak belirlenmiştir.
6. Sulkus derinliği azalan ve protez stabilizasyonunda sorun yaşayan hastalar vestibuloplasti operasyonu için dahil edilecektir

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

1. 18 yaş altı hastalar
2. Tedavide koopere olmayan hastalar
3. Uygulanacak işlemi kabul etmeyen hastalar
4. Sağlıklı ASA1 gönüllüler olmaması (Amerikan Anestezi Derneğine göre sınıf 1 bireyler)
5. İlaç alerjisinin olması
6. Hastaların hamile olması ve/veya emzirmesi
7. Kan dolaşımını etkileyen veya minör oral cerrahi işlemi komplike hâle getiren sistemik hastalıklar
8. Kadın hastaların menstrüasyon döneminde olması
9. Konjenital veya kazanılmış koagülopatileri olan hastalar
10. Son iki hafta içerisinde lokal oral ilaç kullanımı
11. Aşırı alkol kullanımı
12. Baş boyun bölgesine radyoterapi öyküsü*
13. Kemoterapi ve IV Bifosfonat kullanımı öyküsü**

*Baş boyun bölgesine radyoterapi öyküsü olan hastalarda diş çekimleri sonrasında çene kemiklerinde Osteoradyonekroz gelişme riski bulunmaktadır.

**Kemoterapi ve IV Bifosfonat kullanımı öyküsü olan hastalarda diş çekimleri sonrasında çenelerin bifosfonata bağlı osteonekrozu gelişme riski bulunmaktadır.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine göre cerrahi işlemlerinde yaşları 35-70 yaş arasında değişen, erkek ve kadın hastalar olarak toplamda 40 hasta değerlendirmeye alınmıştır.

3.2 Çalışma Grupları ve Dizaynı

Çalışma her gruptan 40 hasta seçilecek şekilde 2 grup olarak dizayn edilmiştir.

Grup 1: Vestibuloplasti ve Beyaz lezyon(liklen planus ya da lökoplaki) kontrol hastalarında cerrahi sahaya hiçbir greft materyali uygulanmamış olan hastalarda inceleme yapılmıştır.

Grup 2: Vestibuloplasti ve Beyaz lezyon (liklen ya da lökoplaki) hastalarında amniyon membran uygulanan hastalarda inceleme yapılmıştır(Şekil 3.2).

Her grupta lokal anestezi yapılmadan önce lazer doppler flowmetre ile preoperatif olarak cerrahi müdahale yapılacak olan lezyondan belirli önceden belirlenmiş noktalardan mukoperiosteal kan akımı ölçülmüştür. Ardından her grupta vestibuloplasti ameliyatları yapılmış ve Beyaz lezyon (liklen ya da lökoplaki) hastalarından ise biyopsi alınmıştır. Sekonder iyileşmeye bırakılan cerrahi sahaya herhangi bir materyal uygulanmamış olana Grup 1, sekondere iyileşecek olan alana greft materyali olarak amniyon membranı uygulanan gruba ise Grup 2 olarak adlandırılmıştır. Postoperatif 7. gün ve 2. hafta her iki grupta lazer doppler flowmetre ile mukoperiosteal olarak kan akımı ölçülmüştür (Şekil 3.1).

Klinik olarak değerlendirmek için de klinik izlem formu (fotoğraf 3.1) oluşturularak aşağıdaki veriler toplanmış ve 7 parametre üzerinden değerlendirilmiştir. Bu veriler sırasıyla; membranın uygulama kolaylığı, hemostatik durum,ağrı,epitelizasyon,yara boyutu,beslenme, skar kontraktürü ve lazer doppler flowmetre ile greftin kan akımı üzerine etkileri değerlendirilmiştir.

Membran uygulama kolaylığı iyi, orta ve zayıf şeklinde yapılmıştır.

Hemostatik durum; iyi (kanama yok), orta(hafif kanama) ve zayıf(ciddi müdahale gerektiren kanama) şeklinde sınıflandırılması yapılmıştır.

Epitelizasyon değerlendirmesi postoperatif 1. hafta, 2. hafta ve 3.hafta olarak yapıldı. Bu, Arai ve ark.'nın puanlama kriterleri kullanılarak kayıt altına

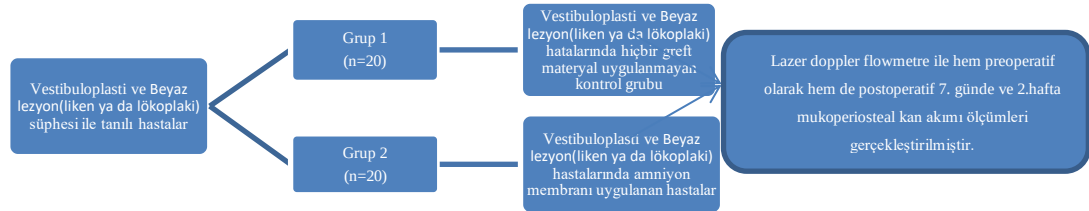
alınmıştır: Bu değerlendirme de ; zayıf (yetersiz epitelizasyon) = 1; orta (neredeyse tüm yara boyunca epitelizasyon) = 2; iyi (tüm yara boyunca epitelizasyon var) = 3 olarak yapılmıştır.

Ağrı değerlendirmesinde, 1., 3. ve 5.günlerde bir görsel analog skala(VAS) kullanılarak kaydedildi. VAS skalasını Izumi ve ark(96).’nın kriterlerine göre dörde ayırdık. Bu değerlendirme de ; hiç ağrı yok (0) = 0; hafif ağrı(1-24) = 1; orta şiddetli ağrı (25–49) = 2; şiddetli ağrı (50–100) = 3. olarak yapılmıştır.

Yara boyutu yani skar kontraktürünü değerlendirmek için periodontal sond kullanılarak milimetrik cinsinden ölçülmüştür. Lezyon en büyük boyutu boyunca ölçüldü.

Skarın iyileşme sonrası bıraktığı kontraksiyon da skar kontraktürü olarak isimlendirilmiş ve postoperatif 3.hafta ağız açma kısıtlılığı ve dil hareketlerine bakılmıştır.

Daha sonraki takip değerlendirmelerinde bu ölçüm preoperatif ve 1.hafta ,2.hafta ve 3.hafta tekrarlandı. Veriler kaydedildi.



Şekil 3.1. Çalışma grupları ve dizaynı

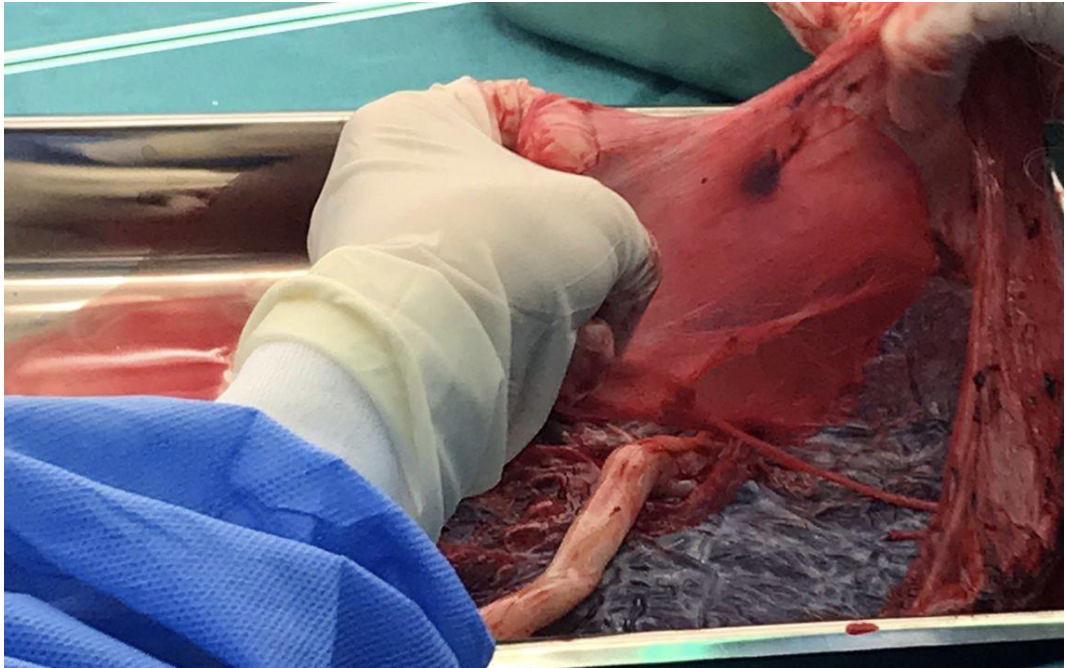
Hasta gruplarındaki vestibuloplasti ve Beyaz lezyon(likan ya da lökoplaki) hastalarına Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Lokal Ameliyathanesinde sterilizasyon ve dezenfeksiyon kuralları çerçevesinde lokal anestezi altında aynı anabilim dalında görevli cerrahlar tarafından standart cerrahi teknikler kullanılarak yapılmıştır.

Lazer doppler flowmetre ile hem preoperatif hem de postoperatif 7. günde ve 2.hafta’da mukoperiosteal kan akımı ölçümleri bir cerrah tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu kan akımı ölçümleri girişimsel işlemler olmayıp herhangi

bir ekstra maliyeti olmadığı gibi postoperatif iyileşme sürecine de olumsuz etkisi bulunmamaktadır.

3.1 Amniyotik Membranın Hazırlanışı

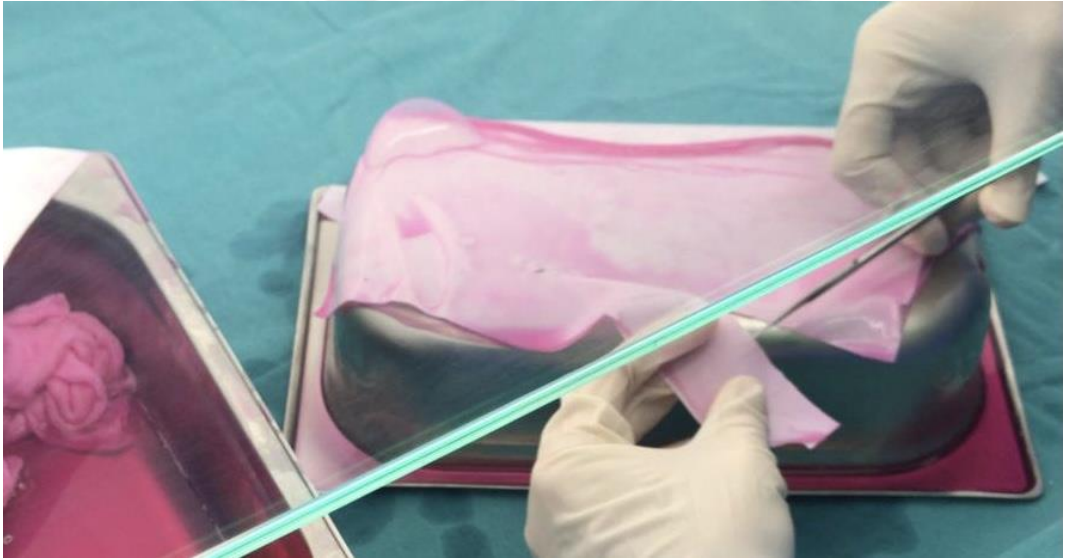
Amniyon membranının kryoprezervasyon ile, liyofilize formda ve kuru saklama metodu olmak üzere üç çeşit saklama metodu vardır. Bu tez çalışmamızda kullandığımız bütün amniyon zarları endometrit ya da erken membran rüptürü hikayesi vermeyen sero (-) olan ve elektif sezeryan doğumlarından elde edilen plasentalardan alınmıştır. Amniyon tabakasını koryon tabakasından kör diseksiyonla ayırdıktan sonra steril izotonik serum fizyolojik ile üstündeki tüm kan pıhtı oluşumları ve kanları temizlendikten sonra amniyon zarları; 1000 U/ml penisilin, 20 mg/ml streptomisin ve 2.5 mg/ml amfoterisin B içeren tamponlayıcı salin solüsyonu ile yıkanır. Epitel yüzeyi yukarı bakacak şekilde taşıyıcı nitrosellülöz kağıt üzerine serilen amniyon zarı istenen boyutlarda kesilerek Dulbecco'nun Modifiye Ortamında (DMEM) 1:1 oranında gliserol konarak saklanır. Bu saklanan amniyon zar parçaları -80 °C'de kriyokoruyucu bir solüsyonda tutulur. Biz bu çalışmada bu şekilde hazırlanmış amniyon zarlarını Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne ait doku bankasından temin ettik(Fotoğraf 3.5.).



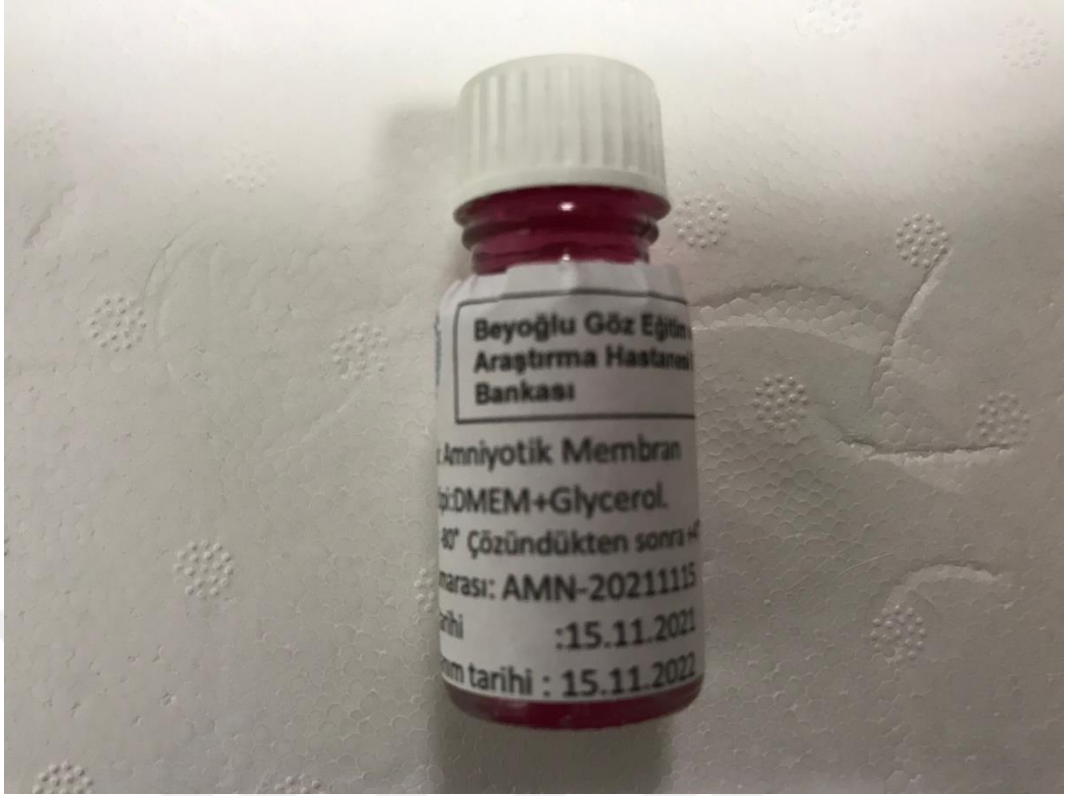
Fotoğraf 3.2. Amniyotik Membranın Koryondan ayrılması



Fotoğraf 3.3. Koryondan ayrılan amniyotik membranın tamamen diğer pıhtı vb. dokulardan ayrıştırılması ve temizlenmesi



Fotoğraf 3.4. Amniyon membranının epitel yüzey üstte kalacak şekilde nitrosellüloz membrana transferi ve daha sonra kullanım için küçük parçalara kesilmesi



Fotoğraf 3.5. Kriyoprezervatif amniyotik membran transport için hazır hali

3.2 Lazer Doppler Flowmetre İle Preoperatif Ölçümlerin Yapılması

Lazer doppler flowmetre (Perimed Periflux 5000, Perimed Headquarters, Sweden) cihazı (Fotoğraf 3.6), çalışma öncesinde üretici firma talimatları doğrultusunda kalibre edilmiştir. LDF ile yapılan ölçümlerde standardizasyonun sağlanabilmesi için her hastanın her ölçümünde aynı ünit kullanılmıştır. Ünit açısı yere 90° olacak şekilde sabitlenmiştir. Hastalardan dik bir şekilde tam karşıya bakarak oturmaları istenmiş ve hastaların Frankfurt horizontal düzlemi yere paralel olacak şekilde konumlandırılmalarına dikkat edilmiştir. Ayrıca ölçüm kayıtlarının alındığı sırada hastaların hareketsiz kalmaları istenmiştir.



Fotoğraf 3.6. Lazer doppler flowmetre

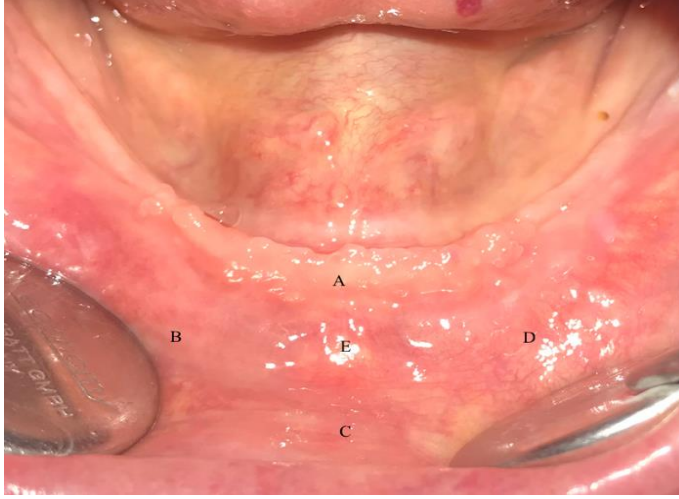
Her defasında aynı noktalardan standardizasyonun sağlanabilmesi amacıyla 5 farklı noktadan ölçüm yapılmıştır.

İşlem yapılacak cerrahi sahanın en merkezi noktasından ve sahaya en yakın komşu dört bölgeden mukoperiosteal olarak mukoza üstünden ölçümler yapılmıştır.

Açık bir şekilde sekonder iyileşmeye bırakılacak bölgenin mukoperiosteal kan akımı ölçümünün yapılabilmesi amacıyla, işlem yapılacak cerrahi alanın sınırlarının çevresindeki 4 noktadan ve cerrahi bölgenin tam orta noktası olmak üzere 5 nokta belirlenmiştir.

Buna göre;

- 1) Mukoperiosteal A Noktası : Cerrahi işlem yapılacak bölgenin koronal en üst kısımdaki komşu mukozası (Fotoğraf 3.7.A)
- 2) Mukoperiosteal B Noktası: Cerrahi işlem yapılacak bölgeye yakın komşu alan (Fotoğraf 3.7.B)
- 3) Mukoperiosteal C Noktası: Cerrahi işlem yapılacak bölgenin en apikeline komşu mukoza (Fotoğraf 3.7.C)
- 4) Mukoperiosteal D Noktası: Cerrahi işlem yapılacak bölgeye yakın komşu alan (Fotoğraf 3.7.D)
- 5) Mukoperiosteal E Noktası: (Fotoğraf 3.7. ve Fotoğraf 3.8.) Cerrahi işlem yapılacak bölgenin en merkezi noktası olacak şekilde işaretlenmiş ve bu noktalardan ölçümler yapılmıştır.



Fotoğraf 3.7. Vestibuloplasti yapılacak hastada ölçüm yapılacak noktalar



Fotoğraf 3.8. Beyaz lezyon şüphesi ile biyopsi yapılacak hastanın preop öncesi ölçüm yapılacak noktalar

LDF probu (Fotoğraf 3.9) lezyonun beş farklı yerinden altındaki mukozaya tam ve kalıcı bir temas sağlanarak ölçümler yapılmıştır (Fotoğraf 3.10). Ölçüm esnasında LDF probu her defasında ölçülecek noktaya dik bir açıyla aynı şekilde yerleştirilmiş ve ölçüm süresince hareket ettirilmeden sabit tutulmuştur.

Her grupta preoperatif olarak önceden oluşturulan klinik izlem formuna göre flebin ve ya lezyonun farklı ayrı ayrı aynı noktalardan flebin gingival kan akımı LDF ile her nokta için 30 sn süre ile ölçülmüştür. Elde edilen veriler bilgisayar

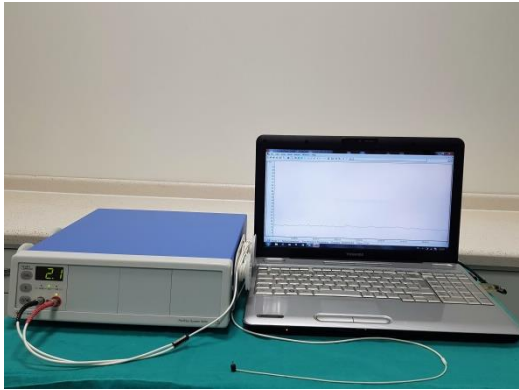
ortamına aktarılıp program tarafından (PeriSoft for Windows, Perimed) kaydedilmiştir (Fotoğraf 3.11).



Fotoğraf 3.9. Lazer doppler flowmetre probu



Fotoğraf 3.10. LDF ile preoperatif ölçümleri yapılması



Fotoğraf 3.11. Lazer doppler flowmetre cihazı ve Perisoft programı

3.3 Cerrahi Prosedür

Tüm cerrahi prosedür lokal ameliyathane koşullarında gerçekleştirilmiştir. Tüm ameliyatlar aynı bölümdeki çene cerrahları tarafından yapılmıştır. Preoperatif olarak lazer doppler flowmetre mukozal kan akımı ve mukoperiosteal flebin 5 ayrı aynı noktasından flebin gingival kan akımı ölçümü her nokta için 30 sn süre ile yapıldıktan sonra ilgili lezyon bölgesine 2 cc Maxicaine Fort (80 mg/2 ml artikain hidroklorür + 0.02 mg/2 ml epinefrin bitartarat, Maxicaine Fort, Vem İlaç, Türkiye) kullanılarak infiltratif anestezi yapılarak lokal olarak anestezi sağlanmıştır. Tüm hastalarda aynı miktarda anestezi solüsyon ve aynı anestezi tekniği (infiltratif anestezi) kullanılarak anestezi işlemi standardize edilmiştir.

Anestezi işlemi tamamlandıktan sonra 15 numaralı bistüri (Plasmed® SteriLance Medical (Suzhou) inc. No: 68) ile lichen planus teşhisi konan hastalara biyopsi ile ağız içerisindeki lezyon total eksize edilerek ve vestibuloplasti endikasyonu olan hastalar için de kazanjian yöntemi uygulanarak alt dudak gergin olarak tutularak alt dudak mukozasına istenilen derinlik kadar yatay bir insizyon yapıldı. Insizyon, parch insizyon şeklinde premolar dişler bölgesinde bitirildi. Bu şekilde yarım ay şeklinde bir insizyon oluşturuldu (Fotoğraf 3.12). Kas ve bağ dokuları bazen keskin, bazen künt diseksiyonla periosttan ayrılarak mukozal flep kret yönüne doğru kaldırıldı. Kanama kontrolü sağlanmıştır.

Vestibuloplasti işlemleri için flep kaldırılırken mental sinirler korunmuştur. Mukozanın perfore olmaması ya da yırtılmaması için dikkatli diseksiyon yapılmıştır.

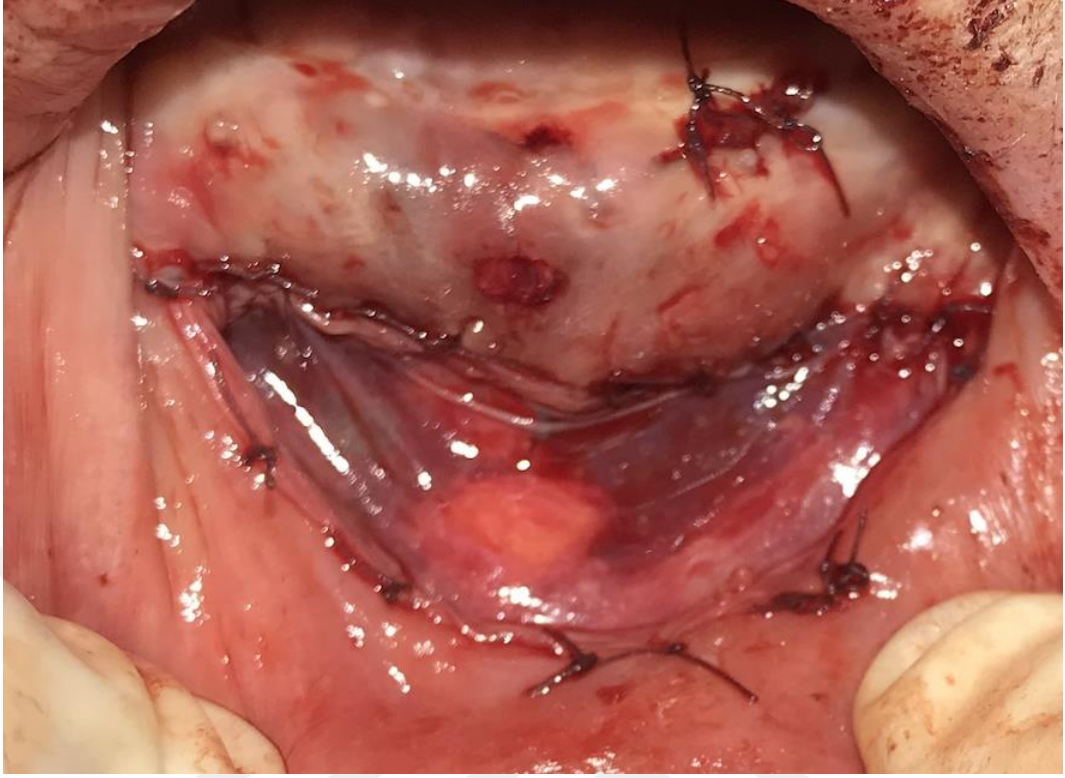
Kazanjian yöntemi uygulanan gruptaki hastalar, kaldırılan mukozal flep periost üzerinde bukkal sulkusun en derin yerine 4-0 Vicryl (polyglactin) ile periosta sütürlendi (Fotoğraf 3.10.).

Hemostaz sağlandıktan sonra amniyon membranı normalde sekonder iyileşmeye bırakılan cerrahi alanın yara yüzeyini kaplayacak şekilde sütüre edilir. 4/0 Vicryl ile sütüre edildi (Fotoğraf 3.13.). Böylelikle, açıkta kalan yara yüzeyi biyolojik örtü greft materyali olan amniyotik membranla örtülmüş oldu.

Ameliyattan sonra postoperatif 7.gün,2.hafta ve 3.hafta olarak klinik gözlem formunda kayıt altına alınarak ağrı, hematoma, enfeksiyon, epitelizasyon, skar kontraktürü, kan akımı ve parestezi gibi yönlerden takip edildi.



Fotoğraf 3.12. Alt dudak mukozasına yapılan insizyon (Kazanjiyan)



Fotoğraf 3.13. Amniyonun periosta suture edilmiş görünümü(Kazanjiyan)

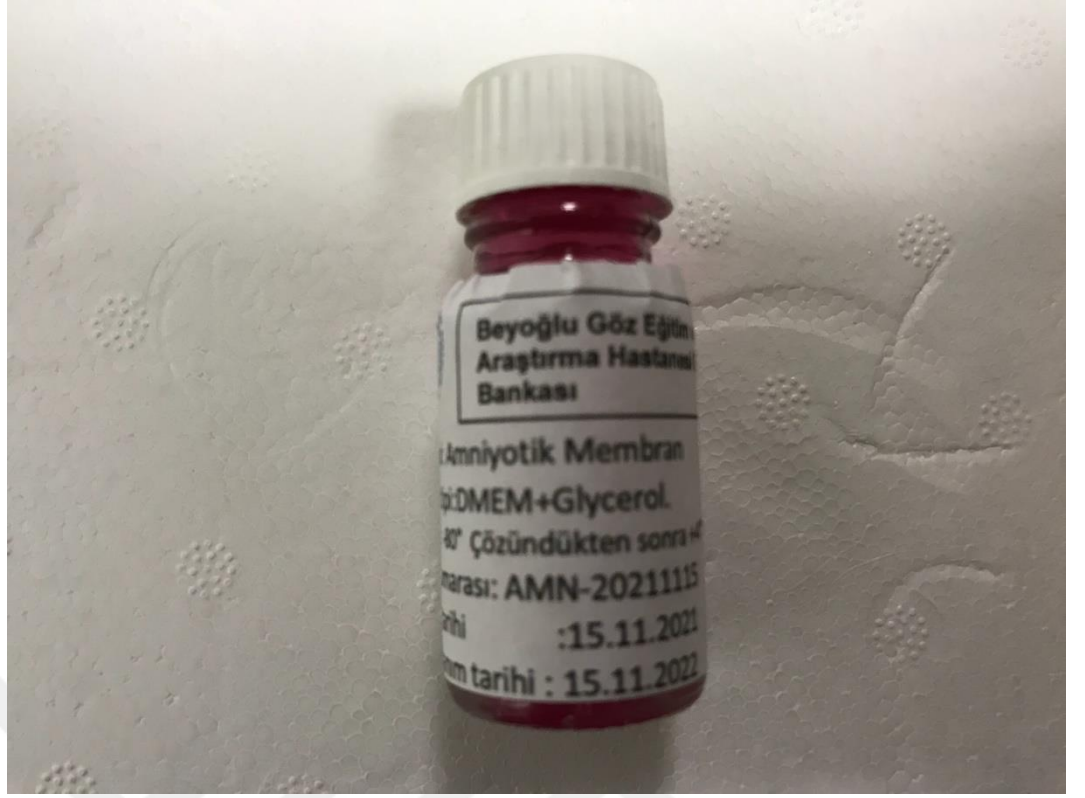
Çalışmada 2 farklı endikasyon ile yapılan ameliyatlar, amniyon zarı uygulanan ve uygulanmayan (kontrol grup) olarak randomize 2 alt gruba ayrılmıştır:

Grup1: Bu gruptaki hastalarda amniyon zarı kullanılmıştır.

Grup2: Bu gruptaki hastalarda amniyon zarı kullanılmadan sekondere iyileşmeye bırakılmış hasta grubudur.

3.3.1 Amniyon zarının ameliyat öncesi hazırlanması

Hazır olarak -80 derecede bekletilen küçük bir şişe içerisinde saklanan amniyon zarı çıkartılıp oda sıcaklığında bir müddet serum içerisinde yıkanır. Yeterli yıkama sağlandıktan sonra hasta ağızına uygulanabilir. (Fotoğraf 3.15)



Fotoğraf 3.14. DMEM+Gliserol içerisinde kullanılabilir amniyon zarı



Fotoğraf 3.15. Amniyon zarının serum içerisinde yıkatılıp ağız içerisinde kullanılacak hale getirilme aşaması

3.3.2 Amniyon Zarının Ağız İçine Cerrahi Greft Yerine

Uygulanması

Serumla bol yıkanan amniyon zarı hekim tarafından doku pensiyle sekondere kalan açık yara yüzeyini örtecek şekilde yerleştirilir. Ardından flep kenarları 3/0 vicryl suturelerle primer olarak kapatılmıştır. (Fotoğraf 3.16, fotoğraf 3.17, 3.18.).



Fotoğraf 3.16. Beyaz lezyon(lichen ya da lökoplaki) şüphesiyle biyopsi yapılan yerden alınan açıkta kalan mukoza üstüne amniyon membranının yerleştirilmesi ve suturelanması



Fotoğraf 3.17. Vestibuloplasti yapılan ve sekondere bırakılan yeri tamamen kapliyecek şekilde amniyon zarıyla örtülmesi ve suturelanması



Fotoğraf 3.18. Kazanjiyan yöntemi ile vestibuloplasti yapılan ve sekondere bırakılan yerin amniyon zarıyla örtülmesi ve süturlanması

3.4 Postoperatif Bakım ve Öneriler

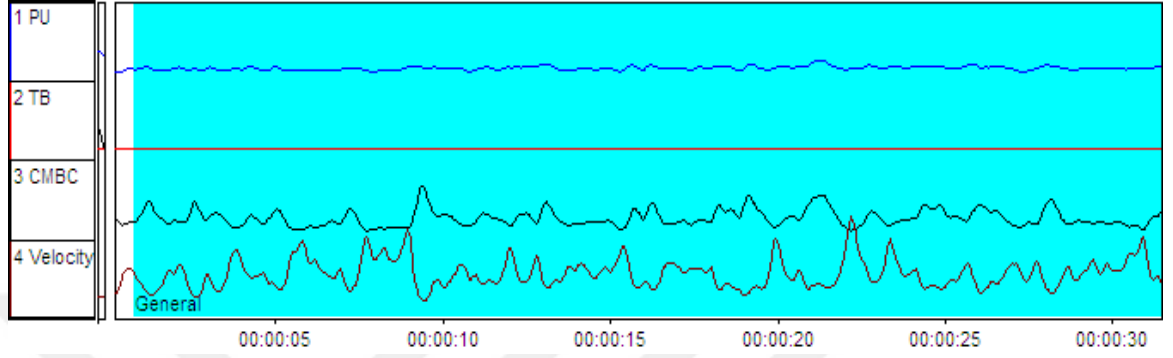
Cerrahi işlemlerden sonra postoperatif ilaç kullanımı ve postoperatif hasta bakımı ile ilgili hastalara sözlü bilgi dışında operasyon sonrası hastaların nelere dikkat etmeleri gerektiği, beslenme şekilleri ve ağız bakımları konusunda detaylı bilgilerin yer aldığı yazılı form verilmiştir. Operasyondan sonra tüm hastalara Brufen 600mg (2x1) reçete edilmiştir.

Hastaların hiçbirinde postoperatif komplikasyon gelişmemiş olup sekondere bırakılan yerler sorunsuz iyileşmiştir.

3.5 Lazer Doppler Flowmetre İle Postoperatif Ölçümlerin Yapılması

Postoperatif 7.gün ve 2.haftada gene aynı beş noktadan ve herhangi bir lokal anestezi uygulanmaksızın hastalardan süturlar alınmıştır. Sütur alınımını takiben kanama kontrol altındayken LDF ile daha önceden ölçüm yapılan mukoperiosteal flebin 5 ayrı aynı noktasından aynı şekilde ve aynı şartlarda standardizasyon korunarak her bir nokta için 30 sn süre ile yukarıda bahsedildiği şekilde postoperatif 7. Gün ve 2.hafta ölçümleri yapılmıştır ve bilgisayar ortamında kaydedilmiştir.

General Analysis Report



Calculations

	Item	1 PU	2 TB	3 CMBC	4 Velocity
Mean value	(Unit)	13	2	30,09	60,58
Standard Deviation	(Unit)	..	..	..	..
Standard Error	(Unit)	..	..	..	..
Maximum value	(Unit)	..	..	..	..
Minimum value	(Unit)	..	..	..	..
First value	(Unit)	..	..	..	..
Last value	(Unit)	..	..	..	..
Percent change first to last value	(%)	..	..	..	..
Area under curve	(Unit*sec.)	..	..	..	..
Slope	(Unit/sec.)	0,0	0,00	0,0	0,
Duration	(sec.)	30,00	30,60	30,60	30,60
Relative start time	(hh:mm:ss,fr)	00:00:00,80	00:00:00,80	00:00:00,80	00:00:00,80
Relative stop time	(hh:mm:ss,fr)	00:00:31,44	00:00:31,44	00:00:31,44	00:00:31,44

Şekil 3.2. Lazer doppler flowmetre ile elde edilen ölçüm grafik verilerinin görünümü

3.6 İstatistiksel Analiz

‘Lazer Doppler ile Oral Cerrahi İşlemlerde Yumuşak Doku Graft Materyali olarak kullanılan amniyon membranının klinik olarak değerlendirilmesi’ amacıyla yapılan bu çalışmada, verilen tanımlayıcı istatistikleri (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum) olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel analizin ilk adımı olarak normallik varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ortalamalarının karşılaştırılması için ise Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan üç ve daha fazla bağımlı grubun ortalamalarının karşılaştırılması için ise Friedman testi uygulanmıştır. Farkı yaratan grup ya da grupların ortaya çıkartılması için Post Hoc Düzeltilmiş Bonferroni testi kullanılmıştır. Analizler IBM SPSS 25 programında gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

Her grupta preoperatif, postoperatif 7. günde ve postoperatif 2.haftada klinik izlem formunda defektin yüzeyindeki belirlenmiş beş ayrı aynı noktalardan kan akımı lazer doppler flowmetre ile her nokta için 30 sn süre ile ölçülmüştür. Elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılıp program tarafından (PeriSoft for Windows, Perimed) kaydedilmiştir.

LDF ile yapılan ölçümlerde defektin yüzeyinin ortasından ve kenarlarından 5 ayrı aynı noktalardan yapılan kan akımı ölçümlerinde perfüzyon ünit(PU) değerleri üzerinden inceleme yapılmıştır.

Ağrı değerlendirmesinde, 1., 3. ve 5.günlerde bir görsel analog skala(VAS) kullanılarak kaydedildi. Bu değerlendirme de ; hiç ağrı yok (0) = 0; hafif ağrı(1-24) = 1; orta şiddetli ağrı (25-49) = 2; şiddetli ağrı (50-100) = 3 gösterecek şekilde numaralandırılmıştır.

Epitelizasyon değerlendirmesi postoperatif 1. hafta, 2. hafta ve 3.hafta olarak yapıldı. Bu değerlendirme de; zayıf (yetersiz epitelizasyon) = 1; orta (neredeyse tüm yara boyunca epitelizasyon) = 2; iyi (tüm yara boyunca epitelizasyon var) = 3 olarak yapılmıştır.

Yara boyutunu değerlendirmek için preoperatif ve postoperatif 1.hafta,2.hafta ve 3.hafta periodontal sond kullanılarak milimetrik cinsinden ölçülmüştür. Operasyon günü lezyonun vertikal ve horizontal boyutu,postoperatif 1.hafta,postoperatif 2.hafta ve postoperatif 3.hafta olarak periodontal sond yardımı ile ölçülerek preoperatif ve postoperatif dönemde boyutları karşılaştırılmıştır. Lezyon en büyük boyutu boyunca ölçüldü.

Membran uygulama kolaylığı, membranın manüplasyonu açısından değerlendirilmiş olup, iyi,orta ve zayıf şeklinde skorlaması oluşturulmuştur.

Hemostatik durum, membran uygulanırken kanama kontrol durumu şeklinde, operasyon sırasındaki kanama durumu hakkında bilgi vericek şekilde değerlendirilmiştir. İyi:kanama yok, orta: hafif kanama ve zayıf: müdahale gerektiren ciddi kanama şeklinde belirlenmiştir.

Beslenme , hastanın membran uygulandıktan sonra beslenme durumunu etkileyip etkilememsi açısından değerlendirilmiştir.

Skar kontraktürü: ağız açma kısıtlılığı ve dil hareketlerinde problem olup olmama durumuna göre değerlendirilmiştir.



**4.1 Vestibuloplasti ve Beyaz lezyon(liklen ya da lökoplaki)'ta
Lezyonun Kan Akımı Ölçüm Değerlerinin Karşılaştırılması**

		n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Ameliyat	A	20	4,84	30,60	15,4645	6,96440
Öncesi	B	20	5,85	30,00	15,7530	6,11429
	C	20	10,00	30,00	16,2755	4,97442
	D	20	4,96	30,00	15,8450	5,63581
	E	20	7,52	30,00	16,8750	4,57320
Ameliyat	A	20	11,67	27,13	18,3625	4,50715
Sonrası	B	20	10,00	26,97	17,9605	4,81258
	C	20	8,82	33,26	18,2825	5,86163
	D	20	10,00	30,00	17,8250	5,28752
	E	20	10,07	32,09	18,7150	5,48257
	2.hafta	20	24,00	25,00	24,3000	0,47016
Ameliyat	A	20	0,00	15,16	4,4370	4,87499
Öncesi ve	B	20	0,00	14,15	3,3175	4,34994
Sonrası	C	20	0,00	14,14	2,6020	4,03941
Değişim	D	20	0,00	14,14	3,1900	4,04620
	E	20	0,00	9,83	2,2620	3,27386

Tablo 4.1. Kontrol grubu Lichen ve Vestibuloplasti hastalarında preoperatif ve postoperatif 7. gün ve 2.hafta defektin A,B,C,D ve E noktalarından ortalamasının alınarak perfüzyon unit ölçümlerinin tanımlayıcı istatistik verileri

Kontrol grupları preoperatif ve postoperatif dönemde beş farklı aynı noktalardan alınan ölçümlerin ortalamasının perfüzyon unit değeri arasındaki farka bakıldığında; preoperatif, postoperatif 7.gün ve 2.hafta mukoperiostal ölçümlerde PU değerine göre istatistiksel olarak bir artış olduğu görülmüştür.

		n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Ameliyat	A	20	5,10	22,23	11,7325	4,38848
Öncesi	B	20	6,30	29,00	12,4530	5,51880
	C	20	6,89	19,55	12,1795	3,24717
	D	20	4,76	21,05	11,1050	3,61368
	E	20	5,11	18,85	11,3540	3,48116
Ameliyat	A	20	15,21	241,00	43,0495	51,07982
Sonrası	B	20	17,37	241,00	43,6440	49,63151
	C	20	16,31	241,00	43,5345	48,07691
	D	20	20,00	241,00	44,2540	47,84315
	E	20	18,94	241,00	49,2845	50,83052
	2.hafta	20	15,00	63,89	25,5465	9,81814
Ameliyat	A	20	5,00	230,00	31,3170	50,68344
Öncesi ve	B	20	1,63	230,00	32,2540	49,83630
Sonrası	C	20	4,00	230,00	31,3550	48,23112
Değişim	D	20	2,02	230,00	33,1490	47,85298
	E	20	12,00	230,00	37,9305	50,03884

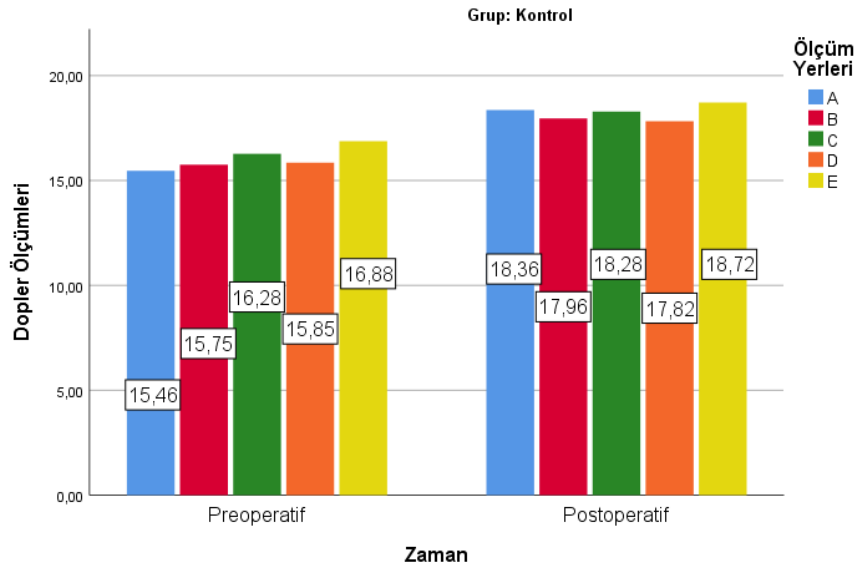
Tablo 4.2. Amniyon zarı uygulanmış Lichen ve Vestibuloplasti hastalarında defektin A,B,C,D, ve E noktalarından ortalamasının alınarak preoperatif ve postopeartif 7.gün ve 2.hafta perfüzyon unit ölçümlerinin tanımlayıcı istatistik verileri

Amniyon zarı uygulanmış preoperatif ve postoperatif dönemde beş farklı aynı noktalardan alınan ölçümlerin ortalamasının perfüzyon unit değeri arasındaki farka bakıldığında; amniyon zarı uygulanan hastalarda postoperatif 7.günde mukoperiosteal ölçümlerde PU değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artışın daha yüksek olduğu bulunmuştur($p<0,05$).

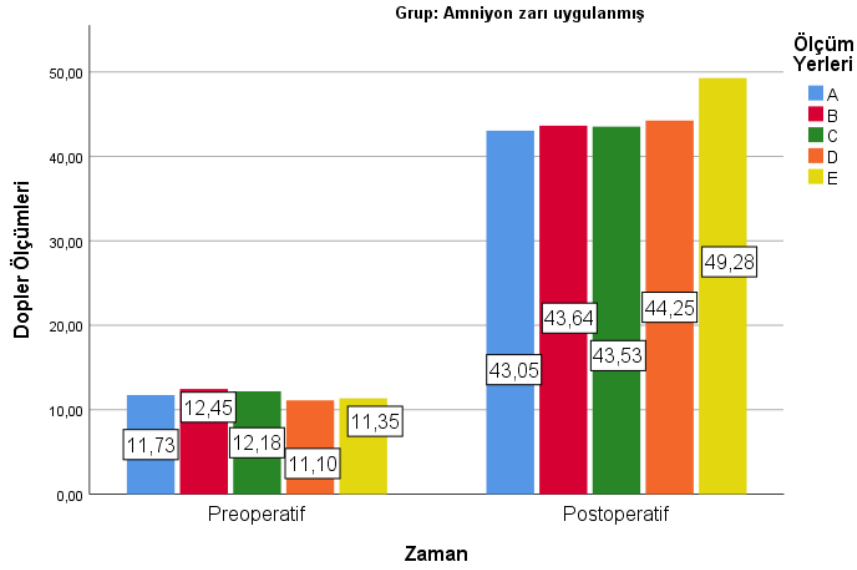
Gruplar	n	Ortalama	Standart Sapma	Sıra Ortalaması	Test İstatistiği	p
A Kontrol	20	4,4370	4,87499	12,08	31,5	,000*
A.M.	20	31,3170	50,68344	28,93		
Uygulanmış						
B Kontrol	20	3,3175	4,34994	11,55	21,0	,000*
A.M.	20	32,2540	49,83630	29,45		
Uygulanmış						
C Kontrol	20	2,6020	4,03941	11,05	11,0	,000*
A.M.	20	31,3550	48,23112	29,95		
Uygulanmış						
D Kontrol	20	3,1900	4,04620	11,10	12,0	,000*
A.M.	20	33,1490	47,85298	29,90		
Uygulanmış						
E Kontrol	20	2,2620	3,27386	10,50	,000	,000*
A.M.	20	37,9305	50,03884	30,50		
Uygulanmış						

Tablo 4.3. Amniyon zarı uygulanmış ve Kontrol grubu Lichen ve Vestibuloplasti hastalarında defektin A,B,C,D, ve E noktalarından preoperatif ve postoperatif elde edilen ölçüm farklarının karşılaştırılması

*p<0,05



Şekil 4.1. Kontrol grubu için preoperatif ve postoperatif mukoperiosteal perfüzyon unit ortalama değerleri



Şekil 4.2. Amniyon membran uygulanmış hastalarda postoperatif mukoperiosteal perfüzyon unit ortalama değerleri

Hasta gruplarına göre ameliyat öncesi ve sonrası beş farklı noktadan elde edilen ölçümlerin farklarının ortalamaları arasındaki farkları araştırarak olan hipotezlerin analizleri için varsayımlar kontrol edilmiştir. Normal dağılım varsayımı sağlanmadığı için Mann Whitney U testleri uygulanmıştır. Analiz sonucunda hasta gruplarına göre A, B, C, D ve E noktalarından elde edilen ameliyat öncesi ve sonrası ölçümlerin değişimlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p < 0,05$). Tüm ölçüm noktaları için, amniyon zarı uygulanmış grubun ölçümlere ait değişim ortalamalarının kontrol grubunun ölçümlere ait değişim ortalamalarından daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Gruplar		n	Ortalama	Standart Sapma	Sıra Ortalaması	Test İstatistiği	p
Kontrol	Ameliyat öncesi	20	16,8750	4,57320	1,40	23,111	,000*
	Ameliyat sonrası	20	18,7150	5,48257	1,80		
	Ameliyat sonrası	20	24,3000	0,47016	2,80		
	2.hafta						
Amniyon zarı uygulanmış	Ameliyat öncesi	20	11,3540	3,48116	1,03	31,671	,000*
	Ameliyat sonrası	20	49,2845	50,83052	2,75		
	Ameliyat sonrası	20	25,5465	9,81814	2,23		
	2.hafta						

Tablo 4.4. E noktasından preoperatif ve postoperatif ve 2.hafta sonrasında alınan ölçüm ortalamalarının karşılaştırılması

* $p<0,05$

E noktası; lezyonun en merkezi noktasından referans alınan bir lokasyondur. Hasta grupları için E noktası ameliyat öncesi, ameliyat sonrası ve ameliyat sonrası 2.hafta elde edilen ölçümlerin ortalamaları arasındaki farkları araştırarak olan hipotezlerin analizleri için varsayımlar kontrol edilmiştir. Normal dağılım varsayımı sağlanmadığı için Friedman testleri kullanıştır. Farkı yaratan grup ya da grupların belirlenmesi için Düzeltilmiş Bonferroni testleri uygulanmıştır.

Analiz sonucunda kontrol grubu için E noktasından elde ameliyat öncesi, ameliyat sonrası ve ameliyat sonrası 2.hafta ölçümlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Bonferroni testleri sonucunda ameliyat sonrası 2.hafta ölçüm ortalaması ile ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p=,000$ ve $p=,005$). Ameliyat sonrası 2.hafta ölçüm ortalamasının ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası ölçüm ortalamalarından daha yüksek olduğu görülmüştür.

Amniyon zarı uygulanmış hasta grubu için E noktasından elde ameliyat öncesi, ameliyat sonrası ve ameliyat sonrası 2.hafta ölçümlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Bonferroni testleri sonucunda ameliyat öncesi ölçüm ortalaması ile ameliyat sonrası ve ameliyat sonrası 2.hafta ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p=,000$ ve $p=,000$). Ameliyat sonrası ve ameliyat sonrası 2.hafta ölçüm ortalamalarının ameliyat öncesi ölçüm ortalamasından daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

4.2 Ağrı Skorunun Zamana Göre Karşılaştırılması

Gruplar		Ağrı Skoru			Test İstatistiği	p
		0	1	Toplam		
Kontrol	n	40	20	60	24,00	,000*
	%	66,7	33,3	100,0		
	%Ağrı	40,0	100,0	50,0		
Amniyon zarı uygulanmış	n	60	0	60		
	%	100,0	0,0	100,0		
	%Ağrı	60,0	0,0	50,0		

Tablo 4.5. Amniyon zarı uygulanmış ve kontrol grupları ile ağrı skoru arasındaki ilişki ve çapraz tablo

*p<0,05

Amniyon zarı uygulanan hastalar ve kontrol grubu hastalar ile ağrı skorları arasındaki ilişkilerin incelenmesi için Pearson Ki Kare analizi uygulanmıştır. Analiz sonucunda hasta grupları ile ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p<0,05). İlişkinin sebebi için gözlemler incelendiğinde kontrol grubundaki kişilerin %33,3'ünün 1 ağrı skoru olduğu ve amniyon zarı uygulanmış hasta grubunun tamamının hiç ağrısının olmadığı tespit edilmiştir.

Zaman		Ağrı Skoru			Test İstatistiği	p
		0	1	Toplam		
Ameliyat sonrası 1. gün	n	0	20	20	60,00	,000*
	%	0,0	100,0	100,0		
	%Ağrı	0,0	100,0	33,3		
Ameliyat sonrası 3.gün	n	20	0	20		
	%	100,0	0,0	100,0		
	%Ağrı	50,0	0,0	33,3		
Ameliyat sonrası 5.gün	n	20	0	20		
	%	100,0	0,0	100,0		
	%Ağrı	50,0	0,0	33,3		

Tablo 4.6. Kontrol grubundaki hastalarda geçen zamanla ağrı skoru arasındaki ilişki ve çapraz tablo

*p<0,05

Kontrol grubunda bulunan hastaların ameliyat sonrası geçen zamanları ile ağrı skorları arasındaki ilişkilerin incelenmesi için Pearson Ki Kare analizi uygulanmıştır. Analiz sonucunda kontrol grubunda bulunan hastalar için ameliyat sonrası geçen zaman ile ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p<0,05). İlişkinin sebebi için gözlemler incelendiğinde ameliyat sonrası 1.gün hastaların tamamının 1 ağrı skoru olduğu yani hafif şiddetli ağrıları olduğunu ve ameliyat sonrası 3. ve 5. günlerde ise hastaların tamamının hiç ağrısının olmadığı gözlenmiştir.

		Ameliyat sonrası 1. gün	Ameliyat sonrası 3.gün	Ameliyat sonrası 5.gün
Ağrı	n	20	20	20
Skoru 1	%	33,3	33,3	33,3
	%Zaman	100,0	100,0	100,0

Tablo 4.7 Amniyon Zarı Uygulanmış Hasta Grubu İçin Ameliyat Sonrası Geçen Zaman ile Ağrı Skoruna Ait Çapraz Tablo

Amniyon zarı uygulanmış hasta grubunda bulunan hastaların tamamının tüm zamanlarda ağrısının olmadığı tespit edilmiştir.

4.3 Epitelizasyon Hızının Değerlerinin Karşılaştırılması

Zaman		Epitelizasyon				Test İstatistiği	p
		İyi	Orta	Zayıf	Toplam		
Ameliyat sonrası 1. hafta	n	0	0	20	20	120,00	,000*
	%	0,0	0,0	100,0	100,0		
	%	0,0	0,0	100,0	33,3		
	Epitelizasyon						
Ameliyat sonrası 2. hafta	n	0	20	0	20	120,00	,000*
	%	0,0	100,0	0,0	100,0		
	%	0,0	100,0	0,0	33,3		
	Epitelizasyon						
Ameliyat sonrası 3. hafta	n	20	0	0	20	120,00	,000*
	%	100,0	0,0	0,0	100,0		
	%	100,0	0,0	0,0	33,3		
	Epitelizasyon						

Tablo 4.8. Kontrol Grubu İçin Ameliyat Sonrası Geçen Zaman ile Epitelizasyon Arasındaki İlişki ve Çapraz Tablo

Kontrol grubunda bulunan hastaların ameliyat sonrası geçen zamanları ile epitelizasyon durumu arasındaki ilişkilerin incelenmesi için Pearson Ki Kare analizi uygulanmıştır. Analiz sonucunda kontrol grubunda bulunan hastalar için ameliyat sonrası geçen zaman ile Epitelizasyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). İlişkinin sebebi için gözlemler incelendiğinde postoperatif 1.haftada hastaların tamamının Epitelizasyon durumu zayıf olduğu; postoperatif 2. haftada hastaların tamamının Epitelizasyon durumunun orta ve postoperatif 3. haftada hastaların tamamının Epitelizasyon durumunun iyi olduğu gözlenmiştir.

		Ameliyat sonrası 1. hafta	Ameliyat sonrası 2. hafta	Ameliyat sonrası 3. hafta
Epitelizasyon	n	20	20	20
durumu	%	33,3	33,3	33,3
	%Zaman	100,0	100,0	100,0

Tablo 4.9. Amniyon Zarı Uygulanmış Hasta Grubu İçin Ameliyat Sonrası Geçen Zaman ile Epitelizasyon Ait Çapraz Tablo

Amniyon zarı uygulanmış hasta grubunda bulunan hastaların tamamının tüm zamanlarda epitelizasyonun iyi olduğu tespit edilmiştir.

4.4 Yara Boyutu Oluşmasının Değerlerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya katılan kontrol ve amniyon zarı uygulanmış hasta grupları için ameliyattan önce, ameliyattan sonra 1.hafta, 2.hafta ve 3.hafta skar kontraktür ölçümlerine ait tanımlayıcı istatistikler tabloda gösterilmiştir.

Zaman	Gruplar	n	Ortalama	Standart Sapma	Sıra Ortalaması	Test İstatistiği	p
Operasyon öncesi	Kontrol	20	492,0000	360,19512	18,58	161,50	,301
	A.M. Uygulanmış	20	532,5000	252,89118	22,43		
Ameliyattan sonra 1.hafta	Kontrol	20	510,5000	343,40746	28,05	49,00	,000*
	A.M. Uygulanmış	20	221,7500	184,92726	12,95		
Ameliyattan sonra 2.hafta	Kontrol	20	278,2500	184,46420	27,93	51,50	,000*
	A.M. Uygulanmış	20	107,3000	136,36449	13,08		
Ameliyattan sonra 3.hafta	Kontrol	20	146,0000	131,15479	28,55	39,00	,000*
	A.M. Uygulanmış	20	38,9000	88,61323	12,45		

Tablo 4.10. Hasta Gruplarına Göre Yara Boyutu Ölçüm Ortalamalarının Karşılaştırılması

*p<0,05

Hasta gruplarına göre yara boyut ölçüm ortalamaları arasındaki farkları araştırarak olan hipotezlerin analizleri için varsayımlar kontrol edilmiştir. Normal dağılım

varsayımı sağlanmadığı için Mann Whitney U testleri uygulanmıştır. Analiz sonucunda hasta gruplarına göre ameliyattan sonra 1.hafta, 2.hafta ve 3.hafta yara boyutu ölçümlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p<0,05$). Ameliyattan sonra 1.hafta, 2.hafta ve 3.hafta kontrol grubunun yara boyutu ölçümlerine ait ortalamalarının amniyon zarı uygulanmış grubun ölçümlerine ait ortalamalarından daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Gruplar		n	Ortalama	Standart Sapma	Sıra Ortalaması	Test İstatistiği	p
Kontrol	Ameliyat öncesi	20	492,00	360,19512	3,35	51,277	,000*
	Ameliyattan sonra 1.hafta	20	510,50	343,40746	3,45		
	Ameliyattan sonra 2.hafta	20	278,25	184,46420	2,08		
	Ameliyattan sonra 3.hafta	20	146,00	131,15479	1,13		
Amniyon zarı uygulanmış	Ameliyat öncesi	20	532,50	252,89118	3,95	58,898	,000*
	Ameliyattan sonra 1.hafta	20	221,75	184,92726	3,05		
	Ameliyattan sonra 2.hafta	20	107,30	136,36449	1,95		
	Ameliyattan sonra 3.hafta	20	38,90	88,61323	1,05		

Tablo 4.11. Operasyon Öncesi, Ameliyattan 1.Hafta, 2.Hafta ve 3.Hafta Sonrasında Alınan Yara Boyutu Ölçüm Ortalamalarının Karşılaştırılması

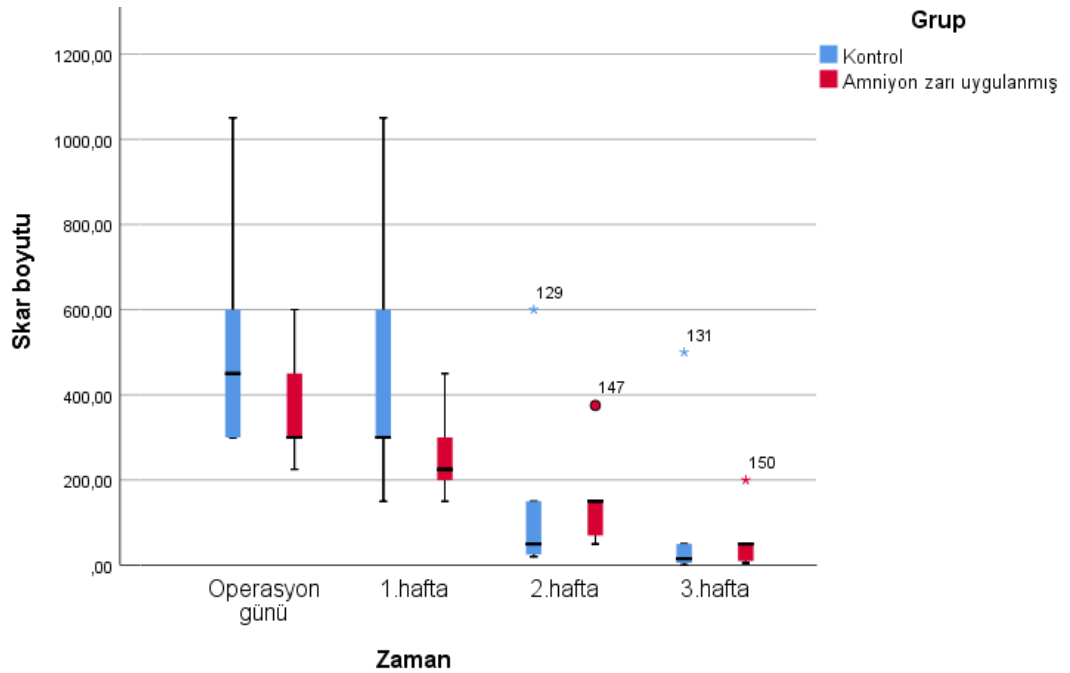
* $p<0,05$

Hasta grupları için ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1.hafta, 2.hafta ve 3.hafta elde edilen yara boyutu ölçümlerinin ortalamaları arasındaki farkları araştıracak olan hipotezlerin analizleri için varsayımlar kontrol edilmiştir. Normal dağılım varsayımı sağlanmadığı için Friedman testleri kullanıştır. Farkı yaratan grup ya da grupların belirlenmesi için Düzeltilmiş Bonferroni testleri uygulanmıştır. Analiz sonucunda kontrol grubu için ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1.hafta, 2.hafta ve 3.hafta yara boyutu ölçümlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Bonferroni testleri sonucunda ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 1.hafta yara boyutu ölçüm ortalamaları ile ameliyat sonrası 2.hafta

ve ameliyat sonrası 3.hafta yara boyutu ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p=,000$, $p=,011$, $p=,000$ ve $p=,005$). Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 1.hafta yara boyutu ölçüm ortalamalarının ameliyat sonrası 2.hafta ve ameliyat sonrası 3.hafta yara boyutu ölçüm ortalamalarından daha yüksek olduğu görülmüştür.

Amniyon zarı uygulanmış hasta grubu için ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1.hafta, 2.hafta ve 3.hafta yara boyutu ölçümlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Bonferroni testleri sonucunda ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 1.hafta yara boyutu ölçüm ortalamaları ile ameliyat sonrası 2.hafta ve ameliyat sonrası 3.hafta yara boyutu ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p=,000$, $p=,042$, $p=,000$ ve $p=,000$). Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 1.hafta yara boyutu ölçüm ortalamalarının ameliyat sonrası 2.hafta ve ameliyat sonrası 3.hafta yara boyutu ölçüm ortalamalarından daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Yara(skar) boyutu, amniyon zarı uygulanan hastalar kontrol grubuna göre zamanla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla azaldığı bulunmuştur. ($p<0,05$)(Tablo 4.10)(Şekil 1)



Şekil 4.3. Amniyon zarı uygulanmış ve kontrol grubu hastaların skar boyutun zamana göre karşılaştırılması

Kontrol grubu hastalarında, 7.günde granülasyon dokusu oluşumu ve ilk haftanın sonlarına doğru epitelizasyonun yavaş bir şekilde yara kenarlarından başladığı ama enfeksiyonun eşlik ettiği ancak 3.haftanın sonlarına doğru tamamen epitelizasyonun tamamlandığı ve skar oluşarak mukozadan bariz bir şekilde görüldüğü tespit edilmiştir.

Amniyon zarı ile üzeri örtülen sekonder yaralar da ise 7.günde amniyon zarının herhangi bir doku reddi göstermeden biyouyum içerisinde kabul edildiği, sağlıklı bir doku formasyonu oluştuğu tespit edilmiştir. İlk haftanın sonunda başlayan epitelizasyon enfekte olmadan tamamen epitelize olmasıyla gözlemlenmiştir. 2.hafta sonunda skar oluşmadan epitelizasyonun tamamen mukoza dokusu ile eş değerde olduğu da tespit edilmiştir.

Bunlara ek olarak;membran uygulama kolaylığı tüm amniyon uygulanan gruplarda iyi olarak görülmüştür. Ayrıca hemostatik durum,beslenme ve skar kontraktürü her iki grup olmak üzere her iki grupta da iyi olarak kayıt edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Literatür incelendiğinde, son yıllarda popülerite kazanan amniyon zarı uygulamalarının yara iyileşmesi üzerine etkileri çeşitli alanlarda araştırılmış ve kullanılıyor olmasına rağmen amniyon zarının mukoperiosteal kan akımı üzerine etkilerini LDF ile değerlendiren ve klinik olarak performansını inceleyen bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamız bu gerçeğe dayanarak planlanmış ve uygulanmıştır.

Vestibuloplasti işlemleri ve beyaz lezyonlarda (liklen ya da lökoplaki) diyagnozda kesin tanıya gitmek için biyopsi işlemleri oral cerrahide rutin yapılan işlemlerdendir(97-99). Bu nedenle bu tez çalışmasında cerrahi işlemlerden sonra sekonder iyileşmeye bırakılan açıkta kalan yerlerin kapatılması için greft materyali olarak amniyon zarı kullanılarak, amniyon membran greftinin kan akımı üzerindeki etkileri ve membranın klinik olarak değerlendirilmesi incelenmiştir.

Aynı tip Kazanjiyan ve Clark tip vestibuloplasti hastaları opere edilmiş ve aynı zamanda beyaz lezyonlardan (liklen planus ya da lökoplaki şüpheli) hastaların da genellikle yanak bölgesinde biyopsi yapılmıştır. Tüm hastalarda standart cerrahi prosedür ile aynı anabilim dalında görevli aynı deneyime sahip cerrahlar tarafından cerrahi operasyon ve ölçümler gerçekleştirilerek iki grup arasında cerrahi teknik ve operasyon süresi açısından homojenite sağlanmaya çalışılarak çalışma yapılmıştır.

Lazer Doppler flowmetre girişimsel bir işlem yapmadan noninvaziv olarak dolaşımdaki sirkülasyonu mikro düzeyde ölçebilmek için kullanılan manipülasyonu rahat bir cihazdır. Dinamik olarak mikrovasküler düzeyde kan akımını değerlendirmede kullanılan LDF artık altın standarttır(100). Bu yüzden, bu tez çalışmasında amniyon membranın klinik olarak değerlendirilmesinde kullanılan önemli parametrelerden olan vaskülarizasyon, LDF kullanılarak mukozanın mukoperiosteal olarak perfüzyon unit (PU) ölçüm değerleri üzerinden incelenmiştir.

LDF kullanımında dikkat edilmesi gereken en önemli husus, probun dokuya doğru dik ve hareket ettirmeden stabil bir şekilde yerleştirip, ölçüm yapılmasıdır(101). Her ne kadar Ramsey(102)ve arkadaşları splint yaparak daha standart bir ölçüm elde etme yoluna gitselerde hastaların nefes alıp vermeleri ve yutkunmaları gibi hareketleri splint olsa dahi elimine edilememektedir. Hastaların ani hareketlerinden kaynaklanan ölçümlerdeki ani kan akımındaki yükselmelerdeki artefaktlar elimine edilerek ölçümler yapılır(101).

Ölçümler; lazer doppler flowmetre ile mukoperiosteal yani submüköz dokunun kan akımı ölçümleri yapılarak klinik olarak değerlendirilmeye çalışılmıştır. Preoperatif ölçümün yanında postoperatif ölçümler, postoperatif 7.gün ve 2.hafta olarak gerçekleştirilmiştir.

Bu tez çalışmasında ölçüm yapılan noktaların hepsi hareketli mukoza üzerinde yer aldığından splint eşliğinde ölçüm yapılmamıştır. Direkt manuel olarak aynı klinisyen tarafından aynı bölgeden 5 farklı yerden ölçümler yapılmıştır. Stabilize edici stent kullanımı ve kullanılmaksızın yapılan ölçümlerde herhangi bir anlamlı fark bulunmamıştır. Bu yüzden stent yapılmaksızın da ölçümlerin yapılabileceğini belirtmişlerdir(42). Bu bilgilerin ışığında bu tez çalışmasında LDF ölçümlerinin standardizasyonu ve tekrarlanabilirliği açısından, flebin mukoperiosteal kan akımının ölçülmesinde aynı klinisyen tarafından ölçümler yapılmıştır ve probu doku yüzeyinde hareket ettirmeden sabit bir şekilde tutarak ve tekrarlanan ölçümlerde probun hastaları sessiz sabit oda sıcaklığı olan odada aynı (103)dental ünite de dik ve en rahat pozisyonda hareket ettirmeden ve beş farklı noktalardan ölçümler yapılmıştır. Postoperatif 7. gün ve 2.hafta ölçümlerinde de aynı şekilde oturma pozisyonuna alınarak dokuya tam temas halinde hareketsiz olarak ölçümlerin standardizasyonu korunmaya çalışılmıştır.

Klinik olarak, mukoza fleplerin ve mukoperiosteal dokuların mikropenfüzyonu ve mikrovasküler durumu kan perfüzyon özellikleri LDF ile değerlendirilmektedir. Bu tez çalışmasında amniyotik membranın, vestibuloplasti işlemlerinde ve beyaz lezyonlu hastalarda (liklen planus ve lökoplaki) cerrahi operasyonları sonrası sekonder olarak açıkta kalan bölgede greft materyali olarak kullanılması ve mukoperiosteumdaki kan akımı üzerine etkileri preoperatif olarak ve postoperatif 7. günde ve 2.haftada LDF kullanılarak değerlendirilmiştir. Oksijen

cihazı kullanılarak yapılan Lazer doppler flowmetre-doku spektrofotometrisi (LDF-TS) ölçümleri, gerçek zamanda ölçüm yapmaya izin verir ve farklı noktalardan yapılan ölçümlerde alveolar mukozanın temel perfüzyon parametrelerini belirledikleri çalışmalarında cerrahi işlemlerden sonra postoperatif dönemde LDF ile yapılan ölçümlerde, kan akımı(flow) ve hız(velocity)değerlerinde artış görülmesi iyi iyileşmenin habercisidir(103). Bu tez çalışmasında da hem amniyon hem de kontrol grubunda istatistiksel olarak artış gözlemlenmesi ancak bu artışın amniyon membranı uygulanan grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olması ($p<0,05$) ve amniyon membranının kontrol grubuna kıyasla daha etkili olduğunu göstermektedir.

Periodontal flep cerrahisi sonrası dişetinde perfüzyon değişiklikleri LDF ile değerlendirilmiş olup, anesteziyi takiben ve ameliyattan hemen sonra tüm flep bölgelerinde belirgin iskemi ile alveoler mukozal bölgelerde postoperatif 1. günde gingival kan akımında PU değerlerinde ciddi bir artış gözlemlendiği ve bunun 7. güne kadar devam edip 15. günde azaldığı görülmüştür. Flep çevresindeki mukozal bölgelerin, flep merkezine yakın bölgelere kıyasla daha yüksek kan perfüzyonu gösterdiği bildirilmiştir(110). Bu çalışmanın doğrultusunda bu tez çalışmasında da mukozanın kan akımı ölçümleri 5 farklı noktadan gerçekleştirilerek bu 5 farklı noktanın ortalamasının alınması sonucunda tek bir mukoperiosteal PU değeri elde edilmiştir. Bu çalışmaya paralel olarak bu tez çalışmasında 7. günde her iki grupta flebin mukoza kan akımında preoperatif değerlere kıyasla artış gözlemlenmiştir. Fakat bu çalışmanın aksine flebin merkezinde de yüksek kan perfüzyonu görülmüştür.

Bir çalışmada ise gingival ogmentasyon için yerleştirilen deepitelize gingival greftlerde ozon tedavisinin etkisini LDF ile değerlendirmişler ve ozon tedavisi uygulanan hasta gruplarında postoperatif 7.güne kadar ölçümlerinde kan perfüzyon ünitelerindeki artışın ozon uygulanmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derece daha yüksek olduğu bildirilmiştir($p<0,05$). Kan perfüzyonundaki artış, yara iyileşmesinin hızlanması olarak değerlendirilmiştir(104). Bu tez çalışmasında da flebin gingival kan perfüzyon ünit değerlerinde postoperatif 7. günde greft olarak uygulanan amniyon membranının perfüzyon unit değerleri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek($p<0,05$) bulunduğundan yara iyileşmesinin hızlandırılmasında daha başarılı olduğu sonucu çıkarılmıştır.

Bu tez çalışmasında greft materyali olarak amniyon membran uygulanan grupta daha fazla olmak üzere kontrol grubunda da mukoperiosteal kan akımında istatistiksel olarak anlamlı bir artış sağlanmıştır ($p<0,05$). Vestibuloplasti ve Lichen planus gibi hastalarda sekonder iyileşmedense direk biyolojik örtü materyali olarak kullanılan greftlerden amniyon membranın klinik olarak daha iyi iyileşme sağladığını düşünmekteyiz.

LDF'nin sağladığı birçok avantajların yanında bazı limitleyici faktörler de vardır. LDF'de total kan akımı mikro düzeyde ölçülür, tek tek damarlardaki dolaşımı takip etmek olanaksızdır. İncelenen doku hacmindeki kan damarlarının sayısını, kalitesini ve çapını analiz etmek için kullanılamaz. Ayrıca ortam koşullarına (oda sıcaklığı, vibrasyon gibi durumların) ve ölçüm aparatının parçalarının hareketlerine duyarlılığı bulunmaktadır. Bu da, incelenen dokudan elde edilen kan akımı değerlerini doğrudan etkileyebilir(45). Tüm bu faktörler LDF'nin kullanım alanlarını kısıtlayabilir.

Bu tez çalışmasında da iki farklı cerrahi operasyon sahalarında açıkta kalan sekonder iyileşmeye bırakılan yara yüzeylerinde greft materyali olarak amniyon membranı kullanılmış olup, LDF ile mukoperiosteal perfüzyon ünit değerleri üzerinden incelenmiş ve kontrol grubuna göre amniyon membran kullanılan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek artış değerleri elde edilmiştir ($p<0,05$). Klinik olarakta takip edildiğinde ise epitelizasyonun istatistiksel olarak anlamlı derecede daha hızlı olduğu değerleri elde edilmiştir ($p<0,05$).

Sekonder iyileşmeye bırakılan yara yüzeylerinde yara kontraksiyonu gözlemlenmiştir. Vestibuloplasti ve biyopsi yapılan işlemlerde açıkta kalan sekonder iyileşmeye bırakılan yara yerinin kontraksiyonunu engellemek için bu tip açık yara yüzeylerine bir çok greftler uygulanmıştır. Bunlardan bazıları deri ve mukoza greftleridir. Fakat bunların kıl follikülleri içermesi, mukoza greftlerinse verici sahanın sınırlı olmasından dolayı yeterli boyutlarda olamaması sebebiyle kullanımdan vazgeçilmiştir. Ayrıca skar dokusu oluşması ve ikincil cerrahi gerekmesinden dolayı kullanımı ekarte edilmiştir(6, 65).

Bu tip istenmeyen etkiler araştırmacıları farklı greft materyalleri denemeye itmiştir. Bu tip başlıca dezavantajlardan dolayı, bu tez çalışmasında greft materyali olarak amniyon membranı kullanılmıştır.

Amniyotik membranın hazırlanmasının kolay olması,kolay elde edilmesi, hazırlanması için yüksek maliyetler gerektirmeyen ve kolayca depolanmasından dolayı tercih edilmektedir.

Amniyotik membran hazırlanmasında bir kaç yöntem vardır. Bunlar liyofilize şekilde, kurutulmuş hava ile ve kryoprezervasyon olarak bilinir. Liyofilize olarak saklanan amniyon mebranında büyüme faktörleri daha azdır. Hava ile kurutma ile saklanan yönteme kıyasla kryoprezervasyon ile hazırlanan amniyon membranı daha iyi bazal membran komponentleri sağladığından yarayı iyileştirici faktörler daha fazla salgılar(92). Bu yüzden,bu tez çalışmasında kryoprezervasyon yöntemi ile hazırlanan amniyon membranı kullanılmıştır.

Amniyon membranın kullanım şekline göre ana cerrahi teknikleri 3 çeşittir. Bunlar inlay , patch ya da overlay ve kombine olarak kullanılanlardır. Oküler yüzeyi kapamak için kullanılan ve epitelizasyonun membranın altından olduğu durumlarda patch olarak adlandırılır. Epitelizasyonun amniyon membranın üstünden olduğu ve greft olarak kullanıldığı durumlarda epitel yüzü yukarda olarak tek katman olarak kullanılan şekline inlay denir. Genellikle oküler cerahi sahalarda yama şeklinde kullanılan formu ve bir kaç katman olarak kullanılan kombine ya da sandiviç tekniği olarak bilinir(92, 105). Bu tez çalışmasında inlay denilen teknik kullanılmıştır.

Literatür gözden geçirildiğinde; amniyotik membranın epitelizasyon ve yara iyileşmesini hızlandırdığı, immün reaksiyon oluşturmadığı, antibakteriyel,antienflamatuar,antifibrotik etkiye sahip ve koryondan sıyrılmış olan amniyon zarının antianjiogenetik özelliğe sahip bir greft materyali olduğu bilinmektedir(92).

Amniyotik membranı ilk defa 1910'da Davies tarafından deri naklinde kullanılmıştır(72).

Bunu takiben, biyolojik yara örtüsü olarak yanıkların örtülmesinde ve oftalmoloji alanlarında kullanılsa da, yaygın olarak birçok alanda hala kullanılmaktadır. Bunlar yanıklar, yara bölgeleri, vajina rekonstrüksiyonları, oral ve maksillofasiyal cerrahi alanları, baş boyun bölgeleri gibi cerrahi alanlardır(92).

Literatürlere bakıldığında; amniyon membranının skar boyutunu azalttığı, epitelizasyonu hızlandırdığı, skar dokusu oluşumunu engellediği bilinmektedir(89, 106).

Amniyon membranının anti-skar özelliği TGFB ekspresyonunu azaltarak gösterir. Bununla beraber TGF reseptör II ve TGFB-1, B-2 ve B-3'te azaltarak down-regüle eder. Bu regülasyon fibroblastların myofibroblastlara dönüşmesini engelleyerek etki gösterir. Böylelikle bütün morfolojik transformasyon markerları da paralel olarak azaltacaktır. Amniyon membranının skar önleyici özelliklerinden öncelikle bu mekanizmanın sorumlu olduğu ileri sürülür(105).

Diğer yandan, skar önleyici ve anti-enflamatuvar özelliğin apoptozisten kaynaklandığını olduğunu savunan çalışmalar da vardır. Amniyon membranının keratosit apoptozunu azaltarak skar oluşumunu azalttığını ileri sürmektedir(105).

Sekonder epitelizasyon diğer bilinen adı sekonder iyileşmeye bırakılan ameliyat sahalarında kazanılan genişliğin yarısı kaybolmaktadır. Bunun bir sebebinin doku kontraksiyonu olduğu bilinmektedir (107, 108).Güler adlı araştırmacı Clark ve Kazanjiyan olmak üzere iki tip vestibuloplasti ameliyatları yapmışlar ve kazanılan vestibül derinliğin geri dönüp dönmediğine bakmışlardır. Amniyon membranı uygulayarak yapılan vestibuloplastilerde vestibül derinliğinde geri dönmeye yönelik herhangi bir nüks görmemişlerdir(31).

Sekonder iyileşmeye bırakılan alanlarda kontraksiyon ve yaranın yüzeyi düzensiz görülürken, amniyon membranı uygulanan cerrahi sahalarda kontraksiyon gözlemlenmedi. Vestibül derinliği de amniyon membranı uygulanmayanlara göre 1 aylık takipte korunduğu gözlemlendi, fakat daha uzun takipler gerekmektedir. Bu tez çalışmasında 3.hafta skar kontraksiyon değerlendirilmesinde; amniyon membranı uygulanan grubun hepsi iyi olarak değerlendirilirken, kontrol grubu orta olarak değerlendirilmiştir.

Choi ve Tseng adlı araştırmacılar fibroblastlardaki TGF-B reseptörlerin ekspresyonunu engellediği için daha az fibrosiz yaptığını aktarmışlardır(86). Bu tez çalışmasında, amniyon membranı uygulanan grupta klinik olarak gözlemlenen

skar boyutu açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla azaldığı bulunmuştur($p<0,05$).

Ağrı açısından değerlendirecek olursak, biyolojik örtü materyali olan amniyon membranının dermal sinir uçlarını örttüğü için ve yara yüzeylerine adezyon özelliği iyi olduğundan ve güzel kapadığından dolayı ağrıyı ciddi manada azalttığını belirten çalışmalar mevcuttur(91, 109). Bu klinik tez çalışmasında da kontrol grubundaki hastaların ilk haftada hafif şiddetli ağrıları olmasına rağmen amniyon zarı uygulanmış hasta grubunda bulunan hastaların tamamının tüm zamanlarda (1.,2. ve 3. haftalarda) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ağrısının olmadığı tespit edilmiştir.

Amniyon membranı dokuyu epitelizasyona teşvik eder. Bu sebeple de başta ülserler ve yanıklar olmak üzere deriye ait defektlerde kullanılmıştır(105).

Lee ve Tseng adlı araştırmacılar epitelizasyona olan bu teşviki şu şekilde açıklamışlardır; kalıcı epitelyal defektleri takiben amniyon membran transplantasyonu gerçekleştirilmiş ve sonucunda amniyotik bazal membranın epitelyal hücrelerin göçüne yardımcı olduğu, bazal epitelyal hücrelerin yapışmasını güçlendirdiği, epitelyal diferansiyasyonu teşvik ettiği ve apoptozu engellediğini raporlamışlardır(110).

Koizumi ve ark. ise amniyon membranında bulunan büyüme faktörlerinin epitelizasyonu teşvik ettiğini savunmuştur. Amniyon tarafından eksprese olan büyüme faktörleri (EGF, TGF, KGF, HGF, bFGF ve TGF β -1, -2 ve -3) ve iki büyüme faktörü KGFR ve HGFR hem epitelyal hem stromal bölgelerde bulunur. Bütün bu büyüme faktörleri epitelyalin tekrardan büyümesine yardımcı olduğunu öne sürmüşlerdir(111).

Arai ve ark(91)'ları kuru amniyon zarını eksize edilen lezyonlarda oral mukoza defektlerin üstünü kapamak için kullanmışlar ve bizim çalışmamızdan farklı amniyon membranının üstüne fūrasin pomad ile oral mukozaya süturlamışlardır. Çalışmalarında epitelizasyon, ağrı, beslenme, hemostaz, skar kontraktürü ve operasyondaki kullanım kolaylığı olmak üzere 6 parametreyi incelemişler, tümünde iyi sonuçlar alınmıştır. Bizim çalışmamız 8 parametre

üzerinden değerlendirilmiştir. Amniyon membranının üstü oral kaviteye açık mukozaya süturlanmış bir şekilde bırakılarak uygulanmıştır ve herhangi bir komplikasyona rastlanılmamıştır. Aynı zamanda bu çalışmaya ek olarak greftin kan akımı üzerindeki etkisi dopler flowmetre ile değerlendirilmiş istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Lawson adlı araştırmacı oral kavitenin rekonstrüksiyonu için pektoralis kas flebi ile beraber amniyon membranını kullanımını incelemiş ve epitelizasyonu artırdığını ve orta büyüklükteki defektlerde kontraktürü azalttığını öne sürmüştür(76).

Samandari ve ark. mandibulaya Clark tekniği ile vestibuloplasti işlemi yaptıktan sonra amniyon membranı uygulamış, 3 hafta sonra orijinal yapışık mukozaya benzer bir ağız içi yumuşak doku yüzeyi oluştuğunu gözlemlemişlerdir(112). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da 3.hafta da amniyon membranı uygulanan cerrahi sahalarda diğer normal mukozadan ayırt edilemeyen tamamen orijin mukozaya benzer doku tabakası yani tamamının epitelize olduğunu gözlemledik.

Klinik çalışmamızdaki gözlemlerimiz, amniyon membranı kullanılarak örtülen mukoza defektlerinde hastalarının tamamının sekonder epitelizasyona bırakılan kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde daha hızlı epitelizasyonla iyileştiği tespit edilmiştir.

Tuncel ve Ozgenel'in tavşan model çalışmasında, amniyon membranı reankilozu önlediği için amniyon membranı kullanılarak yapılan interpozisyonel artoplasti ameliyatları gap bırakılarak yapılan artoplasti ameliyatlarına göre daha üstün bulmuşlardır(113).

Amniyotik membranın biyouyumlu özelliği, diğer materyallere göre iyi bir alternatif sunması ve özellikle verici bölge morbiditesini azalttığından birçok cerrahide kullanılmaktadır. Temporomandibular eklem ankilozu olan 10 ve 35 yaş aralığında 13 hastaya yapılan interpozisyonel artroplastik ameliyatlarında 10-15 kat amniyotik zar kondil başına ve boyun bölgesine süturlanmıştır. Sonuç olarak hastaların ağız açıklığı artmış, ağız açma ile beraber diğer bütün fonksiyonları

yerine getirilmiş ve tekrardan ankiloz oluşmasının engellendiği gösterilmiştir. Aynı zamanda avasküler bir yapıya da sahip olduğundan sıklıkla postoperatif komplikasyon olarak görülen hemoraj ve bunun sonucunda görülen hematoma formasyonu da azalacaktır (114). Bizde bu tez çalışmamızda, herhangi bir hematoma oluşumuna rastlamadık.

Kar ve ark(99). bizim çalışmamızda olduğu gibi beyaz lezyonlardan lökoplaki hastalarına tedavi amacıyla yaptıkları total eksizyon sonrası oluşan defekt bölgesinde greft materyali olarak amniyon zarı uygulanmış ağrı, şişlik, epitelizasyonun yanı sıra ağız açıklığını da incelemişler. Sonucunda bizim çalışmamızla farklı olarak ağrı değerlendirmesinde 5.günde 13 hastada hafif ağrı diğerlerinde ağrı olmadığını belirtmişlerdir. Skar kontraktürü oluşumundan dolayı oluşan ağız açma kısıtlılığına bakılmış ve herhangi bir kısıtlılık gözlemlenmemişlerdir. Bu tez çalışmasında da; hiçbir grupta skar kontraktürü görülmemiştir.

Velez ve ark.(85)'da randomize kontrol klinik çalışmasında bizim çalışmamızda kullandığımız kryoprezervasyon tekniği ile hazırlanmış amniyon zarını implant çevresinde kullanmışlardır. Randomize yaptıkları bu çalışmalarında ağrı, epitelizasyon, skar kontraktürüne(yara boyutu) ve skar oluşumuna bakmışlardır. Amniyon membran kullanılan tarafın kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında herhangi bir ağrısı olmadığını, epitelizasyonun ilk hafta belirgin şekilde daha hızlı ve iyi olduğunu, 2 hafta sonra her iki grupta da eşit şekilde epitelizasyon görüldüğünü, skar boyutunda da daha hızlı azalma gösterdiğini ve amniyon grubunda herhangi bir skar oluşmadığını belirtmişlerdir. Bizim tez çalışmamızda paralel şekilde aynı sonuçlara varmakla birlikte kan akımının da amniyon zarı uygulanan grupta istatistiksel olarak daha fazla olduğu saptanmıştır.

Postoperatif vestibuler derinliğin zamanla yaranın kontraksiyonundan dolayı azaldığı için sekonder iyileşmeye bırakılarak epitelizasyonu sağlanan yöntemin etkili olmadığı görülmüştür. Amniyon membranı kullanılarak greftleme yapılan vestibuloplasti operasyonlarında atake keratize diş eti dokusu ve sulkus derinliğinin artması belirgin bir şekilde gözlemlenmiştir(65).

72 göze uygulanan bir çalışmada, gözde termal ve kimyasal yaralanmalarında kullanılan amniyon membranının kullanılmasıyla erkden dönemde

inflamasyonu engelleyerek skar gelişimini ve fibrozisi engellediğini aynı zamanda altındaki dokunun da epitelizasyonunu artırması ile ilişkili olduğu belirtilmiştir(115).

Klinikte uygulanan bu tez çalışmasında görüldüğü gibi, sekondere bırakılan açık yara yüzeylerinde greft kullanılması gereken bir yerde amniyotik zarın antijenik özellik göstermemesi, doku reddi olmaması, mukoza kan akımını hızlandırması, hızlı bir şekilde yaranın epitelize olması, skar dokusu oluşturmaması hem vestibuloplasti hem de beyaz lezyonlardan liken planus ve lökoplaki gibi biyopsi sonrası açık kalan yara yüzeylerinde ekonomik olması ve kolay bulunmasından dolayı oral cerrahi ameliyatlarında da ideal olarak kullanabileceği öngörülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Lazer dopler ile oral cerrahi işlemlerde yumuşak doku greft materyali olarak kullanılan amniyon membranın klinik olarak değerlendirildiği bu tez çalışmasının sınırlamaları dahilinde elde edilen bulgularına göre sonuçlar şu şekildedir:

1. Kontrol grubunda mukoperiosteal PU değerinde preoperatif döneme göre postoperatif 7.günde ve 2.hafta da artış olduğu görülmüştür.
2. Amniyon membran uygulanmış grupta mukoperiosteal PU değerinde preoperatif döneme göre postoperatif 7.gün ve 2.haftada istatistiksel olarak anlamlı derecede bir artış olduğu bulunmuştur($p<0,05$).
3. Postoperatif 7. günde preoperatif değerlere göre flebin mukoperiosteal perfüzyon unit değerlerindeki artışın gruplar arası karşılaştırılmasında; flebin mukoperiosteal PU değerindeki artış “amniyon uygulanan grupta”, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).
4. Referans alınan ve lezyonun merkezi olan E noktasından yapılan mukoperiosteal PU ölçüm değerlerinde amniyon membran uygulanan grup kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bir artış olduğu görülmüştür ($p<0,05$).
5. Ağrı skoru değerlendirilmesinde kontrol grubundaki hastaların ilk haftada 1 derecede ağrısı olduğu 2. ve 3. haftalar da ağrısı olmadığı görülmüştür.
6. Amniyon membrane uygulanan hastalarda tüm zamanlarda ağrı olmadığı görülmüştür.
7. Epitelizasyon hızı değerlendirilmesi yapıldığında, kontrol grubunun 1.haftada epitelizasyonun zayıf, 2.haftada orta ve 3.haftada iyi olduğu görülmüştür.
8. Amniyon membran uygulanan grupta epitelizasyonun tüm zamanlarda (1.,2. ve 3. haftalarda) istatistiksel olarak anlamlı derecede iyi olduğu bulunmuştur($p<0,05$).

9. Skar boyutu ölçüm değerleri karşılaştırıldığında, amniyon membran uygulanmış hastalarda kontrol grubuna göre yara boyutu değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla azaldığı bulunmuştur($p<0,05$).
10. Biyolojik greft olan amniyotik membran, örtü materyali olarak kullanılır ve ağız mukozası gibi embriyolojik ektodermal orijinli olduğundan dolayı ağız mukoza epiteli ile harika bir uyum gösterdiği görülmüştür.
11. Amniyotik membran hızlı epitelizasyon sağlaması ile hızlı yara iyileşmesine olanak sağlar.
12. İmmunolojik reaksiyon göstermez ve biyouyumlu olan bir greft materyalidir.
13. Amniyotik membran steril şartlarda depolanması, elde edilmesi, kullanılması,manipulasyonu kolay ve ekonomik olan bir çok cerrahide kullanılabilecek biyolojik otojen bir greft materyalidir.
14. Amniyotik membran açık sekondere iyileşen bir yara yüzeyi bırakmadan atravmatik cerrahi yapılmasını sağlamaktadır.

Bu çalışmanın limitasyonları; hastayla ilgili faktörlerden kaynaklı farklılıkları elimine etmek amacıyla yapılan split mouth karşılaştırmanın olmaması ,amniyon membranının temin edilebilmesi için yeterli doku bankalarının mevcut olmayışı, sadece erken iyileşme dönemi olan 1 ve 2. ve 3.hafta takiplerin olması ve ayrıca LDF'nin ortam koşullarına ve ölçüm aparatının parçalarının hareketlerine duyarlılığının incelenen dokudan elde edilen kan akımı değerlerini doğrudan etkileyebilmesidir.

Yapılan bu çalışmada vestibuloplasti ve beyaz lezyon(liklen planus ve lökoplaki) tanı şüphesi ile biyopsi alınan vakalarda açık kalan ekspoz cerrahi sahaya yerleştirilen amniyon membranın postoperatif 7.günde mucoperiosteal perfuzyon unit(PU) değerlerini artırdığı ve bu artışın kontrol gruba göre daha fazla olduğu belirlenmiştir. Skar kontraktürünü ve boyutunu azaltmak,epitelizasyonu hızlandırmak için biyolojik greft materyallerinin kullanımının faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Tedavi öncesi ve sonrası doku perfüzyonu hızlı epitelizasyon ve iyileşme için iyi bir öngörücü faktör olabilir. Kan perfüzyon unit (PU) değerlerindeki artış, yara iyileşmesinin hızlanması olarak yorumlanabileceği için amniyon membranın erken iyileşme döneminde kontrol grubunda olan hiç bir greft materyali kullanmadan sekondere bırakılan cerrahi alana göre yara iyileşmesinin hızlanması açısından daha başarılı olduğu söylenebilir.

Bu çalışma koşullarında LDF, mukoperiosteal perfüzyon unit(PU) değerleri hakkında bilgi vererek yara iyileşme sürecinin değerlendirilebilmesinde yararlı bir yöntem olarak öngörülmüştür. LDF, oral dokulardaki kan akımının değerlendirilmesinde ve mikrosirkülasyon değişimlerinin takibinde güvenilir bir gösterge olarak düşünülmektedir. Ancak doğru ölçüm için ortam koşulları sabit olmalı ve iyi kontrol edilmelidir. LDF'nin güvenilirliğinin iyi takip edilmesi ve diğer parametrelerle birlikte kullanılabilirliği yönünden daha detaylı bir şekilde araştırılması gerektiğine inanmaktayız

Farklı cerrahi prosedürlerde kullanılmak üzere ve uzun süreli yara iyileşmesinin klinik sonuçları üzerindeki etkilerinin daha detaylı bir şekilde karşılaştırılabilmesi için daha fazla hasta sayısı örneklemli, daha uzun süre takipli ve daha farklı cerrahi operasyonlarda uygulamalı ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.

1. Kutluay AH, Çankal DU. Premalign White Lesions of Oral Mucosa. EÜ Dişhek Fak Derg. 2009;30(2):75-86.
2. Hjorting-Hansen E, Adawy AM, Hillerup S. Mandibular vestibulolingual sulcoplasty with free skin graft: a five-year clinical follow-up study. J Oral Maxillofac Surg. 1983;41(3):173-6.
3. Hall HD. Vestibuloplasty, mucosal grafts (palatal and buccal). J Oral Surg. 1971;29(11):786-91.
4. Martis C, Lazaridis N, Karabouta I, Trigonidis G. Free transplantation of lyophilized dura for vestibuloplasty: a clinical and histological study. J Oral Surg. 1979;37(9):646-9.
5. Ueda M, Yamada O, Torii S, Oka T, Eguchi G. Transplantation of the reversed dermis from skin leading to repair of the buccal mucosal epithelium. J Craniofac Genet Dev Biol. 1982;1(4):391-400.
6. Steinhäuser EW. Vestibuloplasty--skin grafts. J Oral Surg. 1971;29(11):777-85.
7. Ueda M, Kaneda T, Oka T, Torii S. Experimental study of dermal grafts for reconstruction of oral mucosa. J Oral Maxillofac Surg. 1984;42(4):213-23.
8. Rodriguez AE, Nowzari H. The long-term risks and complications of bovine-derived xenografts: A case series. J Indian Soc Periodontol. 2019;23(5):487-92.
9. Francisco JC CR, Simeoni RB, Guarita-Souza LC, Ferreira RJ, Irioda AC, et al. . Amniotic membrane as a potent source of stem cells and a matrix for engineering heart tissue. . Journal of Biomedical Science and Engineering. 2013;06(12).
10. Sabella N. Use of the Fetal Membranes in Skin Grafting. Medication Reconciliation NY. 1913;83:478-80.
11. Gomes MF, dos Anjos MJ, Nogueira TO, Guimaraes SA. Histologic evaluation of the osteoinductive property of autogenous demineralized dentin matrix on surgical bone defects in rabbit skulls using human amniotic membrane for guided bone regeneration. Int J Oral Maxillofac Implants. 2001;16(4):563-71.
12. Kubo M, Sonoda Y, Muramatsu R, Usui M. Immunogenicity of human amniotic membrane in experimental xenotransplantation. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001;42(7):1539-46.
13. Li W, He H, Kuo CL, Gao Y, Kawakita T, Tseng SC. Basement membrane dissolution and reassembly by limbal corneal epithelial cells expanded on amniotic membrane. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006;47(6):2381-9.
14. Tseng SC, Prabhasawat P, Barton K, Gray T, Meller D. Amniotic membrane transplantation with or without limbal allografts for corneal surface reconstruction in patients with limbal stem cell deficiency. Arch Ophthalmol. 1998;116(4):431-41.
15. Meller D, Pires RT, Mack RJ, Figueiredo F, Heiligenhaus A, Park WC, et al. Amniotic membrane transplantation for acute chemical or thermal burns. Ophthalmology. 2000;107(5):980-9; discussion 90.
16. B. Ariff LEH. Stem Cells: From Bench to Bedside. Singapore: World Scientific Publishing 2005.
17. D. Fahir ÇN, H. Özkan, E. Gürkan. Fleksör tendon kesilerinde amniotik zarın kullanımı: Tavuklarda deneysel model. Artroplasti Artroskopik Cerrahi (Yeni Adı: Eklem Hastalıkları ve Cerrahisi). 2002;13(1).

18. Wilshaw SP, Kearney JN, Fisher J, Ingham E. Production of an acellular amniotic membrane matrix for use in tissue engineering. *Tissue Eng.* 2006;12(8):2117-29.
19. Koizumi N, Rigby H, Fullwood NJ, Kawasaki S, Tanioka H, Koizumi K, et al. Comparison of intact and denuded amniotic membrane as a substrate for cell-suspension culture of human limbal epithelial cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245(1):123-34.
20. Wassmer CH, Berishvili E. Immunomodulatory Properties of Amniotic Membrane Derivatives and Their Potential in Regenerative Medicine. *Curr Diab Rep.* 2020;20(8):31.
21. Talmi YP, Sigler L, Inge E, Finkelstein Y, Zohar Y. Antibacterial properties of human amniotic membranes. *Placenta.* 1991;12(3):285-8.
22. Serhan S. Amnionon Zarının Kırık İyileşmesi Üzerindeki Etkisi [Uzmanlık Tezi Numarası: 204146]. Konya, Türkiye: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi 2008.
23. Ebihara A, Tokita Y, Izawa T, Suda H. Pulpal blood flow assessed by laser Doppler flowmetry in a tooth with a horizontal root fracture. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;81(2):229-33.
24. Ingolfsson AR, Tronstad L, Hersh EV, Riva CE. Efficacy of laser Doppler flowmetry in determining pulp vitality of human teeth. *Endod Dent Traumatol.* 1994;10(2):83-7.
25. Baab DA, Oberg PA. Laser Doppler measurement of gingival blood flow in dogs with increasing and decreasing inflammation. *Arch Oral Biol.* 1987;32(8):551-5.
26. Matthews B, Vongsavan N. Advantages and limitations of laser Doppler flow meters. *Int Endod J.* 1993;26(1):9-10.
27. Ersahan S, Sabuncuoglu FA, Oktay EA. The Efficacy of Laser Doppler Flowmetry, Electric Pulp Test and Cold Test in Diagnosing Revascularization of Extrusively Luxated Immature Maxillary Incisors. *Pak J Med Sci.* 2018;34(4):787-93.
28. Aust R, Backlund L, Drettner B, Falck B, Jung B. Comparative measurements of the mucosal blood flow in the human maxillary sinus by plethysmography and by xenon. *Acta Otolaryngol.* 1978;85(1-2):111-5.
29. Ozdem C, Ercan MT. Measurement of blood flow to human nasal mucosa in normal and pathological conditions by the use of the ¹³³Xe clearance technique. *Arch Otorhinolaryngol.* 1984;239(3):219-27.
30. Fred A. Mettler G. *Essentials of Nuclear Medicine Imaging.* 3rd ed 1991.
31. Güler R. Vestibuloplastilerde Liyofilize Amniyotik Membranın Greft Materyali Olarak Kullanılabilirliğinin Klinik ve Deneysel Olarak İncelenmesi [Doktora Tezi :5809-92]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 1992.
32. Szulkowska E, Zygocki K, Sulek K. [Laser Doppler flowmetry--a new promising technique for assessment of the microcirculation]. *Pol Tyg Lek.* 1996;51(10-13):179-81.
33. Riva C, Ross B, Benedek GB. Laser Doppler measurements of blood flow in capillary tubes and retinal arteries. *Invest Ophthalmol.* 1972;11(11):936-44.
34. Stern MD. In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering. *Nature.* 1975;254(5495):56-8.
35. Orekhova LY, Barmasheva AA. Doppler flowmetry as a tool of predictive, preventive and personalised dentistry. *EPMA J.* 2013;4(1):21.
36. Milstein DM, Cheung YW, Ziukaite L, Ince C, van den Akker HP, Lindeboom JA. An integrative approach for comparing microcirculation between normal and alveolar cleft gingiva in children scheduled for secondary bone grafting procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;115(3):304-9.

37. Serkan P. MÖ. Dişhekimliğinde lazer doppler flowmetre. Cumhuriyet Eski Dergi.
38. Stern MD, Lappe DL, Bowen PD, Chimosky JE, Holloway GA, Jr., Keiser HR, et al. Continuous measurement of tissue blood flow by laser-Doppler spectroscopy. *Am J Physiol.* 1977;232(4):H441-8.
39. Roeykens H, Van Maele G, De Moor R, Martens L. Reliability of laser Doppler flowmetry in a 2-probe assessment of pulpal blood flow. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;87(6):742-8.
40. Jafarzadeh H. Laser Doppler flowmetry in endodontics: a review. *Int Endod J.* 2009;42(6):476-90.
41. Develioğlu H. Lazer doppler flowmetre tekniğinin dişhekimliğinde ve tıpta uygulanışı. Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2003;6.
42. Hinrichs JE, LaBelle LL, Aeppli D. An evaluation of laser Doppler readings obtained from human gingival sulci. *J Periodontol.* 1995;66(3):171-6.
43. KARAÇAYLI Ü, GÜNAYDIN Y. Laser Doppler Flowmetrinin Önemi ve Kullanım Alanları. *Kocatepe Tıp Dergisi.* 8(2):45-8.
44. Matheny JL, Abrams H, Johnson DT, Roth GI. Microcirculatory dynamics in experimental human gingivitis. *J Clin Periodontol.* 1993;20(8):578-83.
45. Grga Đurica DB, Živković Slavoljub, Kršljak Elena. Blood flow measurement by laser doppler method in orofacial region. *Serbian Dentaş Journal.* 2010;57(3):141-8.
46. Svaalestad J, Hellem S, Vaagbo G, Irgens A, Thorsen E. Reproducibility of transcutaneous oximetry and laser Doppler flowmetry in facial skin and gingival tissue. *Microvasc Res.* 2010;79(1):29-33.
47. Ceren Güney Tolgay MST, Canan Alatlı. Ağız mukozasında görülen beyaz lezyonların klinik ve histopatolojik özellikleri. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2012;2.
48. van der Waal I, Axell T. Oral leukoplakia: a proposal for uniform reporting. *Oral Oncol.* 2002;38(6):521-6.
49. Fu ZZ, Chen LQ, Xu YX, Yue J, Ding Q, Xiao WL. Treatment of oral lichen planus by surgical excision and acellular dermal matrix grafting: Eleven case reports and review of literature. *World J Clin Cases.* 2021;9(6):1446-54.
50. Park SY, Lee HJ, Kim SH, Kim SB, Choi YH, Kim YK, et al. Factors affecting treatment outcomes in patients with oral lichen planus lesions: a retrospective study of 113 cases. *J Periodontal Implant Sci.* 2018;48(4):213-23.
51. Lauritano D, Arrica M, Lucchese A, Valente M, Pannone G, Lajolo C, et al. Oral lichen planus clinical characteristics in Italian patients: a retrospective analysis. *Head Face Med.* 2016;12:18.
52. Chiang CP, Yu-Fong Chang J, Wang YP, Wu YH, Lu SY, Sun A. Oral lichen planus - Differential diagnoses, serum autoantibodies, hematologic deficiencies, and management. *J Formos Med Assoc.* 2018;117(9):756-65.
53. Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(2):207-14.
54. Moss AL, Harman RR. Surgical treatment of painful lichen planus of the hand and foot. *Br J Plast Surg.* 1986;39(3):402-7.
55. GW. P. Oral Surgery (Saunders Core Textbook in Dentistry): Saunders Company HBJ; 1988.
56. AM. N. Oral and maxillofacial surgery. 5th edition ed1975.
57. Samit A, Kent K. Complications associated with skin graft vestibuloplasty. Experiences with 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1983;56(6):586-92.

58. G.O.Kruger. Textbook of oral and maxillofacial surgery. 6th edition ed. G.O.Kruger, editor: The C.V. Mosby Company; 1984.
59. Micheal Miloro GEG, Peter E. Larsen, Peter Waite. Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. edition t, editor: Springer; 2022.
60. James Hupp MT, Edward Ellis. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery.
61. Hashemi HM, Parhiz A, Ghafari S. Vestibuloplasty: allograft versus mucosal graft. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012;41(4):527-30.
62. Ravishanker R, Bath AS, Roy R. "Amnion Bank"--the use of long term glycerol preserved amniotic membranes in the management of superficial and superficial partial thickness burns. *Burns*. 2003;29(4):369-74.
63. Zekai Yaman ŞÖ, Berk Bellaz, Bahadır Gürbüz, Yumuşhan Günay, Osman Yücel. Mandibüler deri greftleme vestibüloplastilerinde sulkus derinliğinin değerlendirilmesi. *Istanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi*. 1996;30(3):153-9.
64. Samit A, Popowich L. Mandibular vestibuloplasty: a clinical update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1982;54(2):141-7.
65. Metin M, Dolanmaz D, Alkan A. Evaluation of autogenous grafts used in vestibuloplasty. *J Int Med Res*. 2003;31(4):335-9.
66. Hillerup S, Solow B. Soft tissue profile changes after mandibular vestibuloplasty. A two-year follow-up study comparing the Edlan flap, mucosal and skin graft methods. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1990;19(1):12-7.
67. Saluja G, Patel BC, Gupta P. Mucous Membrane Graft. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022.
68. Araz MG-K. Liyofilize dura'nın labial vesitbuloplasti yöntemine uyarlanması (Klinik,radyolojik ve histopatolojik olarak): Tez No: 278947; 1986.
69. Robson MC, Samburg JL, Krizek TJ. Quantitative comparison of biological dressings. *J Surg Res*. 1973;14(5):431-4.
70. Keerthi R, Vaibhav N, Raut R. Amniotic membrane as a biological scaffold after vestibuloplasty. *J Maxillofac Oral Surg*. 2015;14(Suppl 1):383-7.
71. Trelford JD, Trelford-Sauder M. The amnion in surgery, past and present. *Am J Obstet Gynecol*. 1979;134(7):833-45.
72. JW. Davis JWD. Skin transplantation with a review of 550 cases at the Johns Hopkins Hospital. *Johns Hopkins Medical Journal*. 1910.
73. Litwiniuk M, Grzela T. Amniotic membrane: new concepts for an old dressing. *Wound Repair Regen*. 2014;22(4):451-6.
74. Unger MG, Roberts M. Lyophilised amniotic membranes on graft donor sites. *Br J Plast Surg*. 1976;29(1):99-101.
75. Messmer EM. [Wound healing following amniotic membrane, limbal stem cell and corneal transplantation]. *Ophthalmologe*. 2020;117(12):1163-70.
76. Lawson VG. Oral cavity reconstruction using pectoralis major muscle and amnion. *Arch Otolaryngol*. 1985;111(4):230-3.
77. Lyons GD, Dyer RF, Ruby JR. Morphologic analysis of tympanic membrane grafts. *Laryngoscope*. 1977;87(10 Pt 1):1705-9.
78. Gruss JS, Jirsch DW. Human amniotic membrane: a versatile wound dressing. *Can Med Assoc J*. 1978;118(10):1237-46.
79. Robson MC, Krizek TJ, Koss N, Samburg JL. Amniotic membranes as a temporary wound dressing. *Surg Gynecol Obstet*. 1973;136(6):904-6.
80. Bourne GL. The microscopic anatomy of the human amnion and chorion. *Am J Obstet Gynecol*. 1960;79:1070-3.
81. Niknejad H, Peirovi H, Jorjani M, Ahmadiani A, Ghanavi J, Seifalian AM. Properties of the amniotic membrane for potential use in tissue engineering. *Eur Cell Mater*. 2008;15:88-99.

82. Pollard SM, Aye NN, Symonds EM. Scanning electron microscope appearances of normal human amnion and umbilical cord at term. *Br J Obstet Gynaecol.* 1976;83(6):470-7.
83. Williams JW. *Williams Obstetrics.* 17th edition ed1985.
84. Liu J, Sheha H, Fu Y, Liang L, Tseng SC. Update on amniotic membrane transplantation. *Expert Rev Ophthalmol.* 2010;5(5):645-61.
85. Velez I, Parker WB, Siegel MA, Hernandez M. Cryopreserved amniotic membrane for modulation of periodontal soft tissue healing: a pilot study. *J Periodontol.* 2010;81(12):1797-804.
86. Choi TH, Tseng SC. In vivo and in vitro demonstration of epithelial cell-induced myofibroblast differentiation of keratocytes and an inhibitory effect by amniotic membrane. *Cornea.* 2001;20(2):197-204.
87. Kaspar DW, Laskin DM. The effect of porcine skin and autogenous epithelial grafts on the contraction of experimental oral wounds. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983;41(3):143-52.
88. Cunningham FG, Leveno, K.J., Bloom, S.L., Hauth, J.C., Gilstrap III, L.C. and Wenstrom, K.D. . *Williams Obstetrics.* 2005.
89. Faulk WP, Matthews R, Stevens PJ, Bennett JP, Burgos H, Hsi BL. Human amnion as an adjunct in wound healing. *Lancet.* 1980;1(8179):1156-8.
90. Fishman IJ, Flores FN, Scott FB, Spjut HJ, Morrow B. Use of fresh placental membranes for bladder reconstruction. *J Urol.* 1987;138(5):1291-4.
91. Arai N, Tsuno H, Okabe M, Yoshida T, Koike C, Noguchi M, et al. Clinical application of a hyperdry amniotic membrane on surgical defects of the oral mucosa. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(9):2221-8.
92. Jirsova K, Jones GLA. Amniotic membrane in ophthalmology: properties, preparation, storage and indications for grafting-a review. *Cell Tissue Bank.* 2017;18(2):193-204.
93. Kim JC, Tseng SC. Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. *Cornea.* 1995;14(5):473-84.
94. Lacorzana J. Amniotic membrane, clinical applications and tissue engineering. Review of its ophthalmic use. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed).* 2020;95(1):15-23.
95. Tseng SC. Evolution of amniotic membrane transplantation. *Clin Exp Ophthalmol.* 2007;35(2):109-10.
96. Izumi K, Feinberg SE, Iida A, Yoshizawa M. Intraoral grafting of an ex vivo produced oral mucosa equivalent: a preliminary report. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003;32(2):188-97.
97. Muazzez Çiğdem Oba BE, Zekayi Kutlubay, Server Serdaroğlu. Oral Liken Planus Derleme. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı.* 2017.
98. Kothari CR, Goudar G, Hallur N, Sikkerimath B, Gudi S, Kothari MC. Use of amnion as a graft material in vestibuloplasty: a clinical study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012;50(6):545-9.
99. Kar IB, Singh AK, Mohapatra PC, Mohanty PK, Misra S. Repair of oral mucosal defects with cryopreserved human amniotic membrane grafts: prospective clinical study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014;43(11):1339-44.
100. Fan R, Gou H, Wang X, Li L, Xu Y, Svensson P, et al. Microcirculation and somatosensory profiling of patients with periodontitis: a preliminary case control report. *Clin Oral Investig.* 2021;25(3):1223-33.

101. Ahn J, Pogrel MA. The effects of 2% lidocaine with 1:100,000 epinephrine on pulpal and gingival blood flow. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;85(2):197-202.
102. Ramsay DS, Artun J, Martinen SS. Reliability of pulpal blood-flow measurements utilizing laser Doppler flowmetry. *J Dent Res.* 1991;70(11):1427-30.
103. Barry O, Wang Y, Wahl G. Determination of baseline alveolar mucosa perfusion parameters using laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry in healthy adults. *Acta Odontol Scand.* 2020;78(1):31-7.
104. Tasdemir Z, Alkan BA, Albayrak H. Effects of Ozone Therapy on the Early Healing Period of Deepithelialized Gingival Grafts: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Periodontol.* 2016;87(6):663-71.
105. Dua HS, Gomes JA, King AJ, Maharajan VS. The amniotic membrane in ophthalmology. *Surv Ophthalmol.* 2004;49(1):51-77.
106. Kesting MR, Wolff KD, Nobis CP, Rohleder NH. Amniotic membrane in oral and maxillofacial surgery. *Oral Maxillofac Surg.* 2014;18(2):153-64.
107. Hillerup S. Preprosthetic mandibular vestibuloplasty with split-skin graft. A 2-year follow-up study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1987;16(3):270-8.
108. Starshak TJ SB. Preprosthetic oral and maxillofacial surgery. : St. Louis: Mosby; 1980. 351pg. p.
109. Clayman GL, Roy R, Norman J. Human Amnion/Chorion Membrane May Reduce Transient Recurrent Laryngeal Nerve Injury During Thyroid Surgery. *Cell Transplant.* 2022;31:9636897211073136.
110. Lee SH, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration. *Am J Ophthalmol.* 1997;123(3):303-12.
111. Koizumi NJ, Inatomi TJ, Sotozono CJ, Fullwood NJ, Quantock AJ, Kinoshita S. Growth factor mRNA and protein in preserved human amniotic membrane. *Curr Eye Res.* 2000;20(3):173-7.
112. Samandari MH, Yaghmaei M, Ejlali M, Moshref M, Saffar AS. Use of amnion as a graft material in vestibuloplasty: a preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;97(5):574-8.
113. Tuncel U, Ozgenel GY. Use of human amniotic membrane as an interpositional material in treatment of temporomandibular joint ankylosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(6):e58-66.
114. Akhter M, Ahmed N, Arefin MR, Sobhan MU, Molla MR, Kamal M. Outcome of amniotic membrane as an interpositional arthroplasty of TMJ ankylosis. *Oral Maxillofac Surg.* 2016;20(1):63-71.
115. Tejwani S, Kolari RS, Sangwan VS, Rao GN. Role of amniotic membrane graft for ocular chemical and thermal injuries. *Cornea.* 2007;26(1):21-6.