



**FARKLI TROMBOSİT KONSANTRELERİNİN
PALATAL YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Mehmet KIZILTOPRAK

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Özay USLU**

Uzmanlık Tezi 2019

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**

**FARKLI TROMBOSİT KONSANTRELERİNİN PALATAL YARA
İYİLEŞMESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Mehmet KIZILTOPRAK

Periodontoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Özay USLU**

**MALATYA
2019**

İnönü Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı
Periodontoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde
yürütülmüş olan; Dt. Mehmet KIZILTOPRAK'ın
“Farklı Trombosit Konsantrlerinin Palatal Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkilerinin
Karşılaştırılması”

konulu bu çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 29/05 /2019

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Özey USLU

İnönü Üniversitesi

Jüri Başkanı
(Tez Danışmanı)

Doç. Dr. Cüneyt Asım ARAL
İnönü Üniversitesi
Üye

Doç. Dr. Serkan DÜNDAR
Fırat Üniversitesi
Üye

ONAY

Bu çalışma, yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun bulunarak uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Alaadin POLAT
Dekan

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Oral Mukoza	3
2.1.1. Dişeti.....	3
2.1.1.1. Marjinal Gingiva (Serbest Dişeti).....	3
2.1.1.2. Atake Gingiva (Yapışık Dişeti)	3
2.1.1.3. İnterdental Gingiva	4
2.1.2. Dişetin Mikroskopik Yapısı.....	4
2.1.2.1. Dişeti Epiteli	4
2.1.2.3. Dişeti Epitelinin Yenilenmesi	7
2.1.2.4. Dişeti Bağ Dokusu (Lamina Propria)	7
2.1.3. Yapışık Dişeti Genişliği ve Yapışık Dişeti Bandını Artırma Endikasyonları	8
2.1.4. Yapışık Dişeti Genişliğini Artırma Teknikleri	10
2.1.5. Serbest Dişeti Grefti.....	11
2.1.5.1. Serbest Dişeti Grefti Operasyonunun Cerrahi Basamakları	11
2.2. Yara İyileşmesi	13
2.2.1. Yara İyileşme Tipleri	14
2.2.1.1. Primer Yara İyileşmesi	14
2.2.1.2. Gecikmiş Primer Yara İyileşme.....	14
2.2.1.3. Sekonder Yara İyileşme	14
2.2.1.4. Parsiyal Kalınlıktaki Yara İyileşmesi	15
2.2.2. Yara İyileşme Sürecindeki Hücresel ve Moleküler Mekanizmalar	15
2.2.2.1. Koagülasyon ve Haemostaz Fazı	15
2.2.2.2. İnflamatuvar Faz	16
2.2.2.3. Proliferasyon Fazı	18
2.2.2.4. Remodelasyon Fazı.....	21
2.2.3. Yara İyileşmesinde Rol Oynayan Major Mediatörler.....	22

2.2.3.1. Epidermal Büyüme Faktörü Ailesi	22
2.2.3.2. Fibroblast Büyüme Faktörü Ailesi.....	22
2.2.3.3. Transforme Edici Büyüme Faktörü-Beta.....	23
2.2.3.4. Trombosit Türevli Büyüme Faktörü	24
2.2.3.5. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü.....	24
2.2.3.6. Bağ Doku Büyüme Faktörü	24
2.2.3.7. Granülosit Makrofaj-Koloni Uyarıcı Faktör.....	25
2.2.3.8. Proinflamatuvar Sitokinler.....	25
2.2.3.9. Kemokinler	25
2.2.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	26
2.2.4.1. Yara İyileşmesini Etkileyen Lokal Faktörler.....	26
2.2.4.2. Yara İyileşmesini Etkileyen Sistemik Faktörler	27
2.2.5. Palatal Verici Bölgede İyileşme Safhaları	30
2.3. Trombositler ve Trombosit Konsantreleri	31
2.3.1. Platelet Rich Plasma	32
2.3.2. Platelet Rich Fibrin ve Türleri	33
2.3.3. Concentrated Growth Factor.....	36
2.3.4. Autologous Fibrin Glue	37
3. MATERYAL VE METOT	38
3.1. Hasta Seçimi	38
3.2. Çalışma Protokolü.....	39
3.3. Örneklem Sayısının Belirlenmesi	39
3.4. Cerrahi Öncesi Değerlendirme	39
3.5. Cerrahi Aşama	39
3.5.1. Alıcı Bölgenin Hazırlanması	39
3.5.2. Serbest Dişeti Greftinin Elde Edilmesi.....	40
3.6. AFG'nin Elde Edilmesi ve Uygulanması	41
3.7. i-PRF'nin Elde Edilmesi ve Uygulanması.....	43
3.8. Ameliyat Sonrası Bakım.....	44
3.9. Klinik Takipler.....	44
3.9.1. Postoperatif Ağrı Değerlendirilmesi.....	45
3.9.2. H ₂ O ₂ Köpürme Testi.....	45
3.9.3. Modifiye Manchester Skar Skalası.....	46

3.9.4. Landry, Turnbull, Howley Yara İyileşme İndeksi	47
3.9.5. Palpasyonda Kanama	49
3.9.6. Palatal Verici Bölgedeki Doku Kalınlığı	49
3.10. İstatistiksel İncelemeler	52
4. BULGULAR.....	53
4.1. Demografik Veriler.....	53
4.2. Klinik Bulgular	53
4.3. Palatal Doku Kalınlığı Verileri	54
4.4. H ₂ O ₂ Köpürme Testi.....	55
4.5. Modifiye Manchester Skar Skalası Verileri.....	55
4.6. Palpasyonda Kanama Verileri	59
4.7. Landry, Turnbull, Howley Yara İyileşme İndeksi Verileri	59
4.8. Ağrı Değerlendirmesi Verileri	61
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	77
KAYNAKLAR	79
EKLER.....	98
EK - 1. ÖZGEÇMİŞ	98
EK - 2. ETİK KURUL KARARI.....	99

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi birikimi ve tecrübeleriyle bana rehber olan, teorik ve cerrahi açıdan gelişmemde büyük emeği geçen, bütün akademik çalışmalarımda çok değerli katkıları olan, tezimin hazırlanmasından sonlandırılmasına kadar çalışmanın her aşamasında yardım, öneri ve desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam, **Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Özay USLU'** ya

Her fırsatta benimle bilgilerini ve klinik tecrübelerini paylaşan ve desteğini her zaman hissettiğim değerli hocalarım **Doç. Dr. Cüneyt Asım ARAL** ve **Dr. Öğr. Üyesi Arife SABANCI'** ya

Uzmanlık eğitim süresince manevi desteklerini esirgemeyen, huzur ve dostluk ortamı içinde keyifle birlikte çalıştığım **çalışma arkadaşlarıma,**

Gerçek bir arkadaşına sahip olmanın mutluluğunu bana yaşatan ve hep yanımda olan değerli dostlarım **Dr. Öğr. Üyesi Mustafa KARACA, Dt. Nergiz ÇELİK** ve **Dt. Ayhan DOĞAN'** a

Benim bugüne gelmemde şüphesiz ki en fazla emeği olan, bana daima yürekten inanan, başarılı ve iyi bir hekim olmam için maddi, manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen canım **anneme, babama, kardeşlerime** ve tüm eğitim hayatımda bana en büyük desteği ve inancı gösteren abim **Op. Dr. Hasan KIZILTOPRAK'** a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Farklı Trombosit Konsantrasyonlarının Palatal Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması

Amaç: Bu çalışmanın amacı, AFG ve i-PRF'nin palatal bölgedeki yara iyileşmesi ve postoperatif rahatsızlıklar üzerindeki etkilerini karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada, SDG ihtiyacı olan 36 hasta üç gruba ayrıldı. Palatal donör bölgelere AFG (n=12) veya i-PRF (n=12) uygulanarak, kontrol grubuyla (n=12) karşılaştırıldı. 3, 7, 14. gün ve 1. aydaki kontrollerde H₂O₂ testi, VAS, MMS skalası ve LTH indeksi ile yara iyileşmesi değerlendirildi. Kanama 3. ve 7. günlerde değerlendirildi. Palatal doku kalınlığı başlangıç, 1. ay ve 3. ayda ölçüldü.

Bulgular: Epitelizasyon 14. günde test gruplarında kontrol grubuna göre yüksekti(p<0.05). 3. ve 7. günlerdeki MMS skorları, kontrol grubunda test gruplarından yüksek bulundu(p<0.05). 14. gün ve 1. aydaki MMS skorları, AFG grubunda kontrol ve i-PRF grubuna göre düşüktü(p<0.05). AFG grubunun 3, 7, 14.gün ve 1. ayda LTH düzeyi, kontrol ve i-PRF grubundan yüksekti(p<0.05). AFG grubunun operasyon sonrası 7.gün VAS skorları, kontrol ve i-PRF gruplarına göre düşüktü(p<0.05). 3. gündeki Palpasyonda kanama, test gruplarında kontrol grubuna göre düşüktü(p<0.05). Doku kalınlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi(p>0.05).

Sonuç: AFG ve i-PRF yara iyileşmesini hızlandırarak ve postoperatif morbiditeyi azaltarak iyileşmesi sürecinde olumlu etkilere sahiptir. Bu çalışmanın sınırlamaları dahilinde AFG yara iyileşmesinde, i-PRF'ye göre daha üstün özellikler göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Autologous fibrin glue, injectable-platelet rich fibrin, serbest dişeti grefti, yapışık dişeti, yara iyileşmesi.

ABSTRACT

Comparison of the Effects of Different Platelet Concentrates on Palatal Wound Healing

Aim: The aim of this study was to compare the effects of AFG and i-PRF on palatal wound healing and postoperative discomfort.

Material and Method: In this study, 36 patients in need of FGG were divided into three groups. AFG (n=12) or i-PRF (n=12) was applied to donor sites and compared to control group (n=12). Wound healing with H₂O₂ test, VAS, MMS scale and LTH index were evaluated on the 3rd, 7th, 14th day and 1st month. The bleeding status was evaluated on 3rd and 7th days. Palatal tissue thickness was measured at baseline, 1st month and 3rd month.

Results: Epithelialization was higher in the test groups on the 14th day than the control group(p<0.05). MMS scores at 3rd and 7th days were higher in the control group than in the test groups(p<0.05). MMS scores at 14 days and 1 month were lower in the AFG group compared to the control and the i-PRF group(p<0.05). In the AFG group, LTH levels at 3rd, 7th, 14th days and 1 months were higher than control and i-PRF groups(p<0.05). VAS scores of the AFG group were lower than the control and i-PRF groups at the 7th postoperative day(p<0.05). Bleeding was lower in the test groups than in the control group(p<0.05). There was no statistically significant difference between the groups in terms of tissue thickness(p>0.05).

Conclusion: AFG and i-PRF have positive effects on the healing process by accelerating wound healing and reducing postoperative morbidity. Within the limitations of this study, AFG has superior properties in wound healing compared to i-PRF.

Keywords: Attached gingiva, autologous fibrin glue, free gingival graft, injectable-platelet rich fibrin, wound healing.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- AFG** : Autologous fibrin glue
BDG : Bağ doku grefti
dk: Dakika
EGF : Epidermal büyüme faktörü
FGF : Fibroblast büyüme faktörü
FGG: Free gingival graft
g : g kuvveti
IGF : İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL-6: İnterlökin-6
IL-1 : İnterlökin-1
i-PRF : Injectable-platelet rich fibrin
LTH : Landry, Turnbull, Howley
mg : Miligram
mm : Milimetre
MMS : Modifiye manchester skar skalası
PDGF : Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PRF : Platelet rich fibrin
PRP : Platelet rich plasma
RDK: Rezidüel doku kalınlığı
rpm : Revolutions per minute
SDG : Serbest dişeti grefti
TGF- α : Transforming büyüme faktörü- α
TGF- β : Transforming büyüme faktörü- β
TK : Trombosit konsantresi
TNF- α : Tümör nekroze edici faktör- α
T-PRF : Titanium-prepared platelet rich fibrin
VAS: Visual analog scale
VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No

Sayfa No

Şekil 2.1. PRF'nin elde edilmesi.....	34
Şekil 3.1. Alıcı bölgenin hazırlanması.....	40
Şekil 3.2. Palatal bölgeden greftin elde edilmesi.....	41
Şekil 3.3. AFG'nin elde edilmesi.....	42
Şekil 3.4. AFG'nin palatal bölgeye uygulanması.....	42
Şekil 3.5. i-PRF'nin elde edilmesi.....	43
Şekil 3.6. i-PRF'nin palatal bölgeye uygulanması.....	44
Şekil 3.7. Ağrı değerlendirmesinde kullanılan VAS.....	45
Şekil 3.8. H ₂ O ₂ köpürme testi ile epitelizastonun değerlendirmesi.....	46
Şekil 3.9. Doku kalınlığı ölçümü yapılan noktaların tespiti.....	49
Şekil 3.10. Palatal doku kalınlığının ölçümü.....	50
Şekil 3.11. Çalışma planı.....	51
Şekil 4.1. Gruplara ve günlere göre palatal verici bölgeki yara iyileşmesi.....	63

TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 3.1. Modifiye Manchester Skar skalası.....	47
Tablo 3.2. Landry, Turnbull, Howley Yara İyileşme İndeksi	48
Tablo 4.1. Grupların yaş ve cinsiyet açısından değerlendirilmesi	53
Tablo 4.2. Grupların yara yüzey alanı, greft kalınlığı ve rezidüel doku kalınlığı açısından değerlendirilmesi	54
Tablo 4.3. Grupların doku kalınlığı açısından değerlendirilmesi.....	54
Tablo 4.4. Grupların H ₂ O ₂ köpürme testi sonuçları açısından değerlendirilmesi.....	55
Tablo 4.5. Grupların Modifiye Manchester Skar skalası açısından değerlendirilmesi ..	56
Tablo 4.6 Grupların MMS-Toplam skoru açısından değerlendirilmesi.....	58
Tablo 4.7. Grupların palpasyonda kanama sonuçları açısından değerlendirilmesi.....	59
Tablo 4.8. Grupların Landry, Turnbull, Howley yara iyileşme indeksi açısından değerlendirilmesi	60
Tablo 4.9. Grupların VAS açısından değerlendirilmesi.....	61

1. GİRİŞ

Yapışık dişeti, periodontal sağlığın sürdürülmesinde önemli bir role sahiptir. Yetersiz yapışık dişeti varlığında, ilgili bölgede oluşan mukogingival stres ve yeterli derecede sağlanamayan oral hijyene bağlı olarak periodontal dokularda inflamasyon ve kök hassasiyeti, kök çürükleri ve estetik şikayetlere neden olan dişeti çekilmeleri oluşmaktadır (1). Bu gibi durumlarda yetersiz yapışık dişeti genişliğinin mukogingival periodontal plastik cerrahi işlemlerle artırılması gerekmektedir.

Serbest dişeti grefti (SDG), cerrahi sonucun öngörülebilir olması, tekniğinin basitliği ve birçok dişi içeren geniş operasyon alanlarında uygulanabilir olması nedeniyle yapışık dişetini artırmada en sık kullanılan mukogingival cerrahi prosedür olarak kabul edilmektedir (2).

Serbest dişeti grefti operasyonunda yetersiz yapışık dişeti bulunan bölgede alıcı yatak hazırlanmaktadır. Bu alıcı yatağa uygun ebatlarda, donör bölgeden epitel ve bağ doku içeren serbest dişeti grefti uygulanmaktadır (3). Anatomik avantaj, ideal doku kalınlığı ve geniş keratinize band alınabilmesi açısından palatal bölge en çok tercih edilen donör sahadır (4). SDG sonrası donör bölgede oluşan sekonder yara 2-4 haftalık bir süreçte iyileşmekte ve postoperatif dönemde parestezi, herpetik lezyon, mukosel, kanama ve ağrı gibi hasta konforunu olumsuz etkileyen sorunlara neden olabilmektedir (5). Yara iyileşmesinin hızlandırılması ve bu sorunları önlemek amacıyla hemostatik ajanlar, düşük doz lazer uygulamaları, bitkisel ürünler, ozonlanmış yağ, antibakteriyel/antiseptik ajanlar, biyoaktif materyaller ve trombosit konsantreleri gibi farklı ürünler test edilmiştir (6-15). Yara iyileşmesi üzerindeki etkileri bilinen bu gibi ürünlerden, postoperatif hasta konforunu ve yara iyileşmesi en ideal şekilde sağlayacak ürün ve yöntemin belirlenmesi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Palatal yara iyileşmesinde kullanılan trombosit konsantrelerinin, yara iyileşmesini hızlandırabildiği ve postoperatif hasta rahatsızlığını azalttığı bildirilmiştir (6, 10, 14). SDG operasyonu sonrası palatal donör bölgesinde 'platelet rich fibrin' (PRF) kullanımının, yara iyileşme parametreleri ve hastaların postoperatif konforu açısından önemli faydalar sağladığı görülmüştür (14). Farklı bir trombosit konsantrasyonu olan 'platelet rich plasma' (PRP) kullanılan bir çalışmada, PRP'nin yara iyileşme sürecini hızlandırdığı ve iyileşme süresini kısalttığı görülmüştür (6). Yine

palatal yara iyileşmesinde ‘titanium-prepared platelet rich fibrin’nin (T-PRF) kullanıldığı başka bir çalışmada, yara iyileşme sürecini hızlandırdığı ve 6. ayın sonunda donör bölgedeki yumuşak doku kalınlığının başlangıç seviyesine ulaştığı görülmüştür (10).

Literatürde palatal yara iyileşmesinde trombosit konsantrelerinin kullanıldığı çalışmaların az sayıda olduğu ve yalnızca bazı konsantrelerin (PRP, PRF, T-PRF) kullanıldığı görülmüştür. Bu çalışmada, enjekte edilebilir trombosit konsantreleri olan ‘autologous fibrin glue’ (AFG) ve ‘injectable-platelet rich fibrin’nin (i-PRF) palatal yara iyileşmesi üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmaktadır. Çalışmamızdan elde edilecek bulgular, postoperatif hasta konforunu ve yara iyileşmesi en ideal şekilde sağlayacak ürün ve yöntemin belirlenmesinde literatüre katkıda bulunacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Oral Mukoza

Oral mukoza, ağız kavitesini döşeyen çok katlı yassı epitel ve altındaki bağ dokusundan oluşan yapıdır. Oral mukoza aşağıdaki üç bölümden oluşur:

1. Çiğneme mukozası: Dişeti (gingiva) ve sert damağı örten mukozadır.
2. Özelleşmiş mukoza: Dilin dorsumunu örten mukozadır.
3. Oral müköz membran: Oral kavitenin geriye kalan kısmını (yanak ve dudakların iç kısmı, dilaltı bölgesi ve yumuşak damak) kaplayan örtücü mukozadır (1).

2.1.1 Dişeti

Dişeti, oral mukozanın bir parçası olup alveolar kemiğı ve diş kökünü mine-
sement birleşiminin koronal seviyesinde çevreleyen doku bölümüdür. Çiğneme mukozasının bir parçasıdır (1).

Diş eti anatomik olarak 3'e ayrılır:

1. Marjinal gingiva (serbest dişeti)
2. Atake gingiva (yapışık dişeti)
3. İnterdental gingiva

Her tip dişeti, fonksiyonel gereksinimlere göre farklılaşma, histoloji ve kalınlık bakımından önemli çeşitlilik göstermesine rağmen, tüm tipler mekanik ve mikrobiyal hasara karşı uygun cevabı verecek bir yapıya sahiptir (16). Başka bir deyişle, farklı diş eti tiplerinin her birinin spesifik yapısı, mikropların ve zararlı maddelerin derin dokuya penetrasyonuna engel olan bir bariyer etkisi göstermektedir (1).

2.1.1.1 Marjinal Gingiva (Serbest Dişeti)

Dişetin uç kenarı olup, diş yaka biçiminde saran kısımdır. Yapışık dişetinden serbest dişeti oluşu adı verilen sığ bir doğrusal çöküntü ile ayrılmaktadır (17). Dişe bağlı olmayıp, serbest dişeti oluşunun yumuşak dış duvarını oluşturmaktadır. Genellikle 1 mm genişliğindedir ve periodontal sond ile diş yüzeyinden hafifçe ayrılabilir (1).

2.1.1.2 Atake Gingiva (Yapışık Dişeti)

Serbest dişetin devanı niteliğinde olup, koronal kısımdaki serbest dişeti oluğu ile apikalde bulunan mukogingival hat arasında kalan kısımdır. Yoğun ve elastik yapıda olup, alveolar kemiğin periostuna sıkıca bağlıdır (1).

Yapışık dişeti genişliği önemli bir klinik parametredir (16). Mukogingival hat ile dişeti sulkusunun tabanı veya periodontal cep arasındaki mesafe olarak ölçülmektedir. Marjinal gingivayı da içeren keratinize dişeti genişliği ile karıştırlmamalıdır (1).

2.1.1.3 İnterdental Gingiva

İnterdental dişeti, dişlerin kontakt noktasının altındaki interproksimal boşlukta bulunan dişeti embraşürüdür. İnterdental dişeti, piramidal veya "col" şekline sahip olabilmektedir. Piramidal tarzdaki interdental dişetinde papilla ucu, dişlerin kontakt temas noktasının hemen altında bulunur; 'col' biçimindeki interdental dişetinde ise, fasial ve lingual papillayı birbirine bağlayan ve interproksimal temasın şekline uyan vadi benzeri bir çöküntü gözlenmektedir. İnterdental boşluktaki dişetin şekli, komşu dişler arasındaki kontakt noktanın varlığına veya yokluğuna, kontakt nokta ile alveolar kemik kreti arasındaki mesafeye ve bir dereceye kadar çekilmenin varlığına veya yokluğuna bağlıdır (1).

Fasiyal ve lingual yüzeyler interproksimal kontakt alanına doğru incelerken, mezial ve distal yüzeyler hafifçe konkav bir biçimdedir. İnterdental papillanın lateral sınırları ve uç kısımları, komşu dişlerinin marjinal dişetleri tarafından oluşmaktadır. Arada kalan kısım yapışık dişeti içermektedir (1).

2.1.2 Dişetin Mikroskopik Yapısı

Mikroskopik incelemede, dişetin üstte yer alan çok katlı skuamöz epitelden ve altındaki bağ dokusundan oluşmaktadır. Epitel esas olarak hücresel yapıda olsa da, bağ dokusunda hücresel içerik daha azdır ve esas olarak kollajen lifler ve matriksten oluşmaktadır. Epitel ve bağ dokusu, bazal membran ile birbirinden ayrılır ve bunlar iki ayrı doku olarak kabul edilmektedir (1).

2.1.2.1 Dişeti Epiteli

Çok katlı yassı epitelden oluşmaktadır. Morfolojik ve fonksiyonel açıdan üç farklı yapıda bulunmaktadır:

- Oral veya dış epitel,
- Sulkular epitel
- Birleşim epiteli

Dişeti epitelinin ana hücre tipi keratinositlerdir. Epitelde bulunan diğer hücreler:

- Langerhans hücreleri
- Merkel hücreleri
- Melanositlerdir.

Dişeti epitelinin ana işlevi, ağız ortamında seçici geçirgenliğe izin verirken derin dokuları korumaktır. Bu da keratinositlerin proliferasyonu (çoğalması) ve farklılaşması (differansiasyon) ile elde edilmektedir. Keratinositlerin proliferasyonu, bazal tabakada ve daha az sıklıkla suprabazal tabakalarda mitoz ile gerçekleşmektedir; bu hücrelerin küçük bir bölümü proliferatif bölme olarak kalırken büyük bir bölümü ise yüzeye doğru göç etmektedirler (1).

Farklılaşma, bazal tabakadan göç ettikleri sırada hücrede meydana gelen biyokimyasal ve morfolojik olayların ilerlemesini içeren keratinizasyon sürecini içermektedir. Başlıca morfolojik değişimler: (1)

- Hücrenin artan tonofilament prevalansı ile birlikte yassılaşması,
- Keratohyalin granüllerinin üretimi ile hücreler arası bağlantıların oluşumu,
- Nükleusun kaybolmasıdır.

Tam bir keratinizasyon süreci, stratum corneumda ve iyi tanımlanmış bir stratum granulosumda nükleus olmaksızın, deriye benzer bir ortokeratinize yüzeysel tabakanın üretimine yol açmaktadır. Dişeti epitelinin sadece bazı bölgeleri ortokeratinizedir; diğer gingival alanlar parakeratinize veya nonkeratinize epitel ile kaplıdır. Bu alanlar, farklı fizyolojik veya patolojik koşullar altında olgunlaşmaya veya farklılaşmaya gidebilmektedir (1).

Parakeratinize epitelde ise stratum corneum, piknotik çekirdeğini korur ve keratohyalin granülleri, stratum granulosum'da dağılmış durumda bulunmaktadır. Nonkeratinize epitel, (sitokeratinler, tüm epiteliumlarda olduğu gibi ana bileşen olmasına rağmen) ne granulosum ne de corneum tabakasına sahipken, yüzeysel hücreler canlı çekirdeğe sahiptir (1).

Melanositler, dişeti epitelinin bazal ve spinöz tabakalarında bulunan dendritik hücrelerdir. Bunlar melanozom denilen organlarda melanin sentezlemektedir (18).

Langerhans hücreleri, tüm suprabazal seviyelerde keratinositler arasında yer alan dendritik hücrelerdir. Kemik iliğinden elde edilen modifiye monositler olarak mononükleer fagositik sistemin üyeleridir. Uzatılmış granüller içerirler ve olası

antijenik özelliklere sahip makrofajlar olarak kabul edilmektedirler (19). Langerhans hücreleri, lenfositler için antijen sunan hücreler olarak immün reaksiyonda önemli bir role sahiptirler. Bunlar, g-spesifik granüller (Birbeck granülleri) içerir ve adenosin trifosfataz aktivitesinin belirleyicisidirler. Normal gingivanın oral epitelinde ve sulküler epitelyumda daha küçük miktarlarda bulunmakta, birleşim epitelinde ise bulunmamaktadır (1).

Merkel hücreleri, epitelin daha derin katmanlarında bulunmakta; sinir uçlarını barındırmakta ve desmozomlar aracılığıyla komşu hücelere bağlanmaktadır. Dokunma algılayıcıları olarak da tanımlanmaktadır (20).

2.1.2.2 Farklı Alanlardaki Gingival Epitelin Yapısal ve Metabolik Özellikleri

Diş eti epiteli, diş ve alveolar kemiğe doku adaptasyonunu yansıtan bölgesel morfolojik varyasyonlar göstermektedir. Bu varyasyonlar, oral (dış) epitel, sulkular epitel ve birleşim epitelini içermektedir (1).

Oral ya da dış epitel, marjinal diş etinin uç kısmı ve dış yüzeyi ile yapışık diş etini örten epitelidir. Ortalama oral epitelin kalınlığı 0.2 ile 0.3 mm'dir. Keratinize veya parakeratinize olabileceği gibi bu koşulların çeşitli kombinasyonlarını sunabilmektedirler. Yaygın olan yüzey parakeratinizedir (1, 21).

Sulkular epitel dişeti sulkusunu örten epitelidir. Rete-peg içermeyen, non-keratinize skuamöz epitelden oluşur ve birleşim epitelinin koronal sınırından gingival marjin tepesine kadar uzanmaktadır (1).

Birleşim epiteli çok katlı skuamöz non-keratinize epitelden oluşan halka şeklindeki bant benzeri bir yapıya sahiptir. Erken dönemde 3 ila 4 tabakadan oluşmaktadır, ancak yaş arttıkça tabaka sayısı 10 ile 20 tabakaya kadar çıkmaktadır. Sağlıklı dokuda birleşim epitelinin koronal kısmı 10 ile 29 hücre genişliğinde iken mine-sement sınırındaki apikal kısmı 1-2 hücre genişliğinde olacak şekilde incelmektedir. Bağlantı epitelinin uzunluğu 0.25-1.35 mm arasındadır (1).

Oral epitel ve sulkular epitel koruyucu fonksiyonu ile ön planda olsa da, birleşim epiteli doku sağlığının düzenlenmesinde daha fazla role sahiptir (22). Epitel hücreleri metabolik olarak da aktiftirler ve bir dizi sitokin, adhezyon molekülü, büyüme faktörü ve enzimi sentezleyerek dış uyaranlara tepki verebilmektedir (1).

Gingival keratinizasyon derecesi yaş ve menopozun başlangıcı ile azalmaktadır. Oral mukozanın keratinizasyon derecesi, farklı bölgelerde aşağıdaki sıraya göre

değişmektedir: damak (en çok keratinize), dişeti, dilin ventral yönü ve yanak (en az keratinize) (1).

2.1.2.3 Dişeti Epitelinin Yenilenmesi

Oral epitel sürekli yenilenmektedir. Dişeti kalınlığı, bazal ve spinöz tabakalardaki yeni hücre oluşumu ile yüzeydeki eski hücrelerin dökülmesi arasındaki denge ile korunmaktadır. Mitotik aktivite, 24 saatlik periyotta sabah en yüksek ve akşam en düşük orandadır. Önemli cinsiyet farklılıkları olmadığından mitotik hız, non-keratinize bölgelerde daha yüksektir ve gingivite artmaktadır. Mitotik oranın yaşla birlikte artması veya azalması ile ilgili olarak farklı görüşler bulunmaktadır (1).

Deney hayvanlarında mitotik aktivite, oral epitelin farklı bölgelerinde değişiklik göstermektedir. En çoktan en aza olacak şekilde bakıldığında; bukkal mukoza, sert damak, sulkular epitel, birleşim epiteli, marjinal gingivanın dış yüzeyi ve yapışık dişeti şeklinde bir sıralama ortaya çıkmaktadır (23). Yine deney hayvanlarında farklı alanlardaki oral epitelin turn-over hızına bakıldığında; damak, dil ve yanak (5-6 gün); dişeti (10-12 gün); birleşim epiteli (1-6 gün) olduğu görülmektedir (24).

Hücrelerin turn-over hızı, epitel hücrelerine yapışan bakterileri etkili bir şekilde uzaklaştırdığından dentogingival birleşimde antimikrobiyal savunma mekanizmalarının önemli bir parçasıdır (25).

2.1.2.4 Dişeti Bağ Dokusu (Lamina Propria)

Dişeti bağ dokusunun ana bileşenleri kollajen lifler (hacme göre yaklaşık% 60), fibroblastlar (% 5), damarlar, sinirler ve matrikstir (yaklaşık% 35). Dişetin bağ dokusu lamina propria olarak bilinir ve iki tabakadan oluşmaktadır: (1)

1. Papiller tabaka: Epitelyal rete-pegler arasındaki papiller çıkıntılardan oluşan epitelin altındaki tabaka.

2. Retiküler tabaka: Alveolar kemiğin periostumuna komşu tabaka.

Bağ dokusu, hücresel kısım ile lif ve matriks içeren ekstrasellüler kısımdan oluşmaktadır.

Dişeti Bağ Dokusunun Hücresel Bileşenleri

Dişeti bağ dokusunun baskın hücresel elemanı fibroblasttır. Lif demetleri arasında çok sayıda fibroblast bulunmaktadır. Fibroblastlar mezenkimal kökenli olup, dişeti bağ dokusunun gelişimi ve onarımında önemli bir rol oynamaktadır. Fibroblastlar kollajen ve elastik liflerin yanı sıra amorf hücre içi matriksin glikoproteinlerini ve

glikozaminoglikanlarını sentezlemektedir. Ayrıca, fagositoz ve kollajenazların salgılanması yoluyla kollajen yıkımını da düzenlemektedir (1).

Mast hücreleri, tüm vücutta olduğu gibi oral mukoza ve diş etinin bağ dokusunda çok sayıda bulunmaktadır (26). Mononükleer fagositik sistemin (retiküloendotelyal sistem) bileşenleri olarak gingival bağ dokusunda sabit makrofajlar ve histiyositler bulunmakta ve bunlar kan monositlerinden türetilmektedir. Adipoz (yağ) hücreleri ve eozinofiller, nadir de olsa, lamina propriada bulunmaktadır (1).

Normal gingivada, sulkus tabanının yakınındaki bağ dokusunda plazma hücreleri ve lenfositler küçük odaklar halinde bulunmaktadır. Nötrofiller, hem gingival bağ dokusunda hem de sulkusta nispeten yüksek sayılarda görülebilmektedir. Bu enflamatuvar hücreler, genellikle klinik olarak normal diş etinde az miktarda bulunmaktadır (1).

Dişeti Bağ Dokusunun Ekstrasellüler Bileşenleri

Matriks, lifler ve hücreler arasındaki boşluğu doldurur; amorf yapıda olup yüksek bir su içeriğine sahiptir. Proteoglikanlardan (esas olarak hiyaluronik asit ve kondroitin sülfat) ve glikoproteinlerden (esas olarak fibronektin) oluşmaktadır. Fibronektin, fibroblastları liflere ve hücre içi matriksin diğer bileşenlerine bağlar, böylece hücre adhezyonu ve göçüne aracılık etmektedir. Bazal laminada bulunan başka bir glikoprotein olan laminin, epitel hücrelerine bağlanmayı sağlamaktadır (1).

Bağ dokusunda kollajen, retiküler ve elastik lifler olmak üzere üç tip lif bulunmaktadır. Tip I kollajen lamina propria'nın hacmini oluşturur ve dişeti dokusuna gerilme kuvveti sağlamaktadır. Tip I kollajen demetleri arasındaki tip IV kollajenler, bazal membran ve kan damarı duvarlarının lifleri ile devamlıdır (27).

Elastik lif sistemi, kollajen lifleri arasında dağılan oksitalan, elaunin ve elastin liflerinden oluşmaktadır. Bu nedenle, bieleşim epitelinin terminal noktasının hemen altında asellüler semente gömülü bulunan yoğun kollajen demetler bağ dokusu bağlantısını oluşturmaktadır. Bu bağlantının stabilitesi, birleşim epitelinin göçünün sınırlanmasında önemli bir faktördür (1).

2.1.3 Yapışık Dişeti Genişliği ve Yapışık Dişeti Bandını Artırma Endikasyonları

Yapışık dişeti genişliği, ağzın farklı bölgelerinde değişiklik göstermektedir (28). Genellikle en fazla anterior (kesiciler) bölgede (maksillada 3.5-4.5 mm, mandibulada 3.3-3.9 mm), en dar ise posterior (premolarlar) bölgede (maksiller birinci premolarlarda

1,9 mm ve mandibular birinci premolarlarda 1,8 mm) görülmektedir (17). Dişin pozisyonu, komşuluğundaki frenulum ve kas ataçmanına göre dişeti genişliği değişiklik göstermektedir (1).

Yapışık dişeti ile 'keratinize dişeti' karıştırılmamalıdır. Yapışık dişeti genişliği, sulkus veya cep tabanı ile mukogingival bileşim arasındaki mesafedir. Keratinize dişeti ise dişeti kenarı ile mukogingival bileşim arasındaki mesafedir. Yani keratinize dişeti, serbest dişeti ile yapışık dişetin toplamıdır. Keratinize dişeti genişliği 1-9 mm arasında değişmektedir (28, 29).

Mukogingival cerrahi prosedürlerinin ana hedefi, dişlerin ve implantların etrafındaki yapışık dişetin oluşturulması veya artırılmasıdır. Optimal dişeti sağlığı için yapışık dişeti genişliğinin minimal düzeyde de olsa gerekli olduğu varsayılmaktadır. Bu görüşün aksine birçok çalışmada ise iyi bir şekilde, atravmatik olarak ağız hijyeni sağlayan kişilerin, hemen hemen hiç yapışık dişeti olmamasına rağmen dişeti sağlığını koruyabileceği savunulmuştur (1).

Bununla birlikte, ağız hijyeni uygulamaları optimalden az olan bireylerde keratinize dişeti ve vestibül derinliğinin varlığı, oral hijyeni sağlamada yardımcı olabilmektedir. Vestibüler derinlik, diş fırçasının daha kolay yerleştirilmesi için alan sağlamaktadır (1). Lang ve ark., diş hekimliği öğrencilerinde yaptığı çalışmada 2 mm den az keratinize dişeti bulunan bölgelerde yeterli oral hijyene rağmen gingival inflamasyonun görüldüğünü ve periodontal sağlığın devamı için 1 mm'si yapışık dişeti olacak şekilde en az 2 mm keratinize dişeti bandının gerektiğini bildirmişlerdir (29).

Mukogingival hattın yaşamı boyu sabit kalması nedeniyle yapışık dişeti genişliğinde görülen değişiklikler koronal bölümünün pozisyonundaki modifikasyonlardan kaynaklanmaktadır (30). Dişeti çekilmesi nedeniyle kaybolan estetiğin yeniden sağlanması açık kök yüzeyinin kapatılmasıyla mümkündür. Maksiller anterior bölge, özellikle de kanin dişin vestibülünde, geniş dişeti çekilmesi gözlenmektedir. Bu durum özellikle yüksek bir gülümseme çizgisine sahip bireyler için özel estetik kaygılara neden olmaktadır. Bu gibi durumlarda, açıkta kalan kök yüzeyinin kapatılması sadece yapışık dişeti bölgesini genişletmekle beraber gelişmiş bir estetik sonuç oluşturmaktadır (1).

Sabit veya hareketli parsiyel protezler için daynak olan dişlerin ve protezi taşıyan kretin sırt alanlarında da daha geniş bir yapışık diş eti bölgesi gerekmektedir. Keratinize dişeti dar olan subgingival restorasyonlara sahip dişler, keratinize dişeti geniş benzer

restorasyona sahip dişlere göre daha yüksek gingival inflamasyon skorlarına sahiptir (31). Bu gibi durumlarda yapışık dişetin artırılması gerekmektedir.

Yapışık dişetin artırılması ile aşağıdaki dört hedefe ulaşılmış olunur (1):

1. Dişeti kenarı etrafında plak temizliğini kolaylaştırır.
2. Estetiği geliştirir.
3. Restore edilen dişlerin çevresindeki iltihabı azaltır.
4. Dişeti kenarı, yapışık dişetine sahip dişlere ve implantlara daha iyi bağlanır.

Bir dişte yetersiz yapışık dişeti bandı varlığında mukogingival sorunlar ortaya çıkmaktadır. Yapışık dişetin bandının yeterliliği, milimetrik bir sayı olarak kesin ölçülmemektedir, ancak hastanın yaşı, ağız hijyen uygulamaları, dental ihtiyaçları ve geçmiş dental deneyimleri ile diş hekimine ilk gittiğindeki dişeti çekilmelerinin varlığı gibi faktörler ile belirlenmektedir. Dişlerde yeterli yapışık dişeti bandının bulunmaması ve dişlerde görülen malpozisyonlar dişeti çekilmelerine yatkınlığı artırmaktadır. Çekilme, sert diş fırçalama, laserasyon, tekrarlayan minör inflamasyon veya iatrojenik faktörlerle hızlanabilmektedir (32).

Mukogingival problemler diş kaybına doğrudan neden olmasa da önemli bir risk faktörüdür. Gingivitis doğrudan diş kaybına yol açmamakla birlikte, göz ardı edildiğinde periodontitise ve diş kaybına yol açabilmektedir. Yine dişeti çekilmesi göz ardı edildiğinde genellikle kök çürükleri veya inflamatuvar periodontal hastalık ve estetik problemlere neden olabilmektedir (32).

Bir dişte yetersiz yapışık dişeti bandı mevcut olduğunda profilaktik olarak bile, serbest dişeti grefti veya saplı dişeti grefti ile yapışık dişeti bandını artırılması düşünülmelidir. Her hekim, bireysel müdahaleye göre cerrahi müdahale ile ilgili tüm olumlu ve olumsuz faktörleri tartmalıdır. Bu faktörler, hastaya cerrahi öncesi ve sonrası açıklanarak fikir birliğine varılmalıdır (32).

Günümüzdeki görüş, dar yapışık dişeti bandı varlığında eğer hasta ilgili bölgeki oral hijyeni sağlayamıyorsa ve ileriye yönelik prognoz şüpheli görülüyorsa yapışık dişeti bandının artırılması yönündedir.

2.1.4 Yapışık Dişeti Genişliğini Artırma Teknikleri

1. Serbest dişeti grefti
2. Bağ doku grefti
3. Apikale pozisyone flap
4. Fenestrasyon operasyonu (periosteal seperasyon)
5. Edlen-Macher operasyonu

2.1.5 Serbest Dişeti Grefti

Serbest dişeti grefti, yapışık dişeti bandının artırılması amacıyla kullanılmaktadır. İlk başarılı SDG vakası, Björn tarafından 1963 yılında sunulmuştur (33). Nabers tarafından 1966 yılında, mandibular anterior bölgede vestibül derinliği arttırmak için uygulanmış ve günümüzde kullanılan tekniğin çıkış noktası olmuştur (34). Karring ve arkadaşları (35), keratinize dişeti ve alveol mukozanın transfer edildikleri yerde özelliğini koruduğu bilgisine varmasıyla SDG tekniği, Sullivan ve Atkins tarafından yapışık dişeti genişliğini arttırmaya yönelik olarak uygulanmıştır (36).

Serbest dişeti grefti cerrahi sonucun tahmin edilebilir olması, tekniğin basitliği ve birçok diş grubunu içeren geniş operasyon alanlarında uygulanabilir olması nedeniyle, yapışık dişeti genişliğini arttırmada altın standart olarak kabul edilmektedir (2). Sullivan ve Atkins, damaktan elde edilen greftler sığ-dar ve derin-dar diş eti çekilmelerinde kullanıldığında, avasküler kök yüzeylerinde bant şeklinde keratinize doku oluşturulabildiğini bildirmiştir (3). SDG ile kök yüzeyi kapatılmasını değerlendiren çalışmalarda, derin-geniş çekilmelerde başarımın sınırlı olduğu sonucuna varılmıştır (37). Miller, cerrahi tekniği modifiye ederek derin-geniş çekilmelerin SDG kullanılarak kapatılacağını ortaya koymuştur. Ancak, serbest diş eti greftleri ile kök yüzeyi örtülmesinin estetik nedenlerden ötürü daha az tercih edildiğini bildirmiştir (38).

Serbest dişeti grefti endikasyonları:(32, 33, 39)

- Yetersiz yapışık dişeti nedeni ile plak kontrolünün zorlaştığı durumlarda,
- İyi bir plak kontrolüne rağmen çekilme ve iltihabın devam ettiği durumlarda,
- Sığ vestibül sulkus varlığında,
- Dişeti çekilmesinin önlenmesinde,
- Diğer mukogingival operasyonlar (laterale kaydırılan veya çift papil flep operasyonları gibi) yetersiz yapışık diş eti miktarı nedeniyle uygulanamıyorsa,
- Fenestrasyon, dehisens veya kemik rezorbsiyonu nedeniyle diğer teknikler kullanılamıyorsa uygulanır.

2.1.5.1 Serbest Dişeti Grefti Operasyonunun Cerrahi Basamakları

Yetersiz yapışık dişeti bandının bulunduğu bölgede, alıcı yatak hazırlanmakta ve palatinal bölgeden alınan greft, alıcı yatağa dikilerek sabit hale getirilmektedir.

Alıcı Bölgenin Hazırlanması

Bu adımın amacı, greft için sıkı bir bağ dokusu yatağı hazırlamaktır. Öncelikle, 15 numaralı bistüri ile dişeti çekilmesinin apikalinde mukogingival birleşim hizasından, etkilenen dişlere komşu dişleri içeren yatay bir kesi yapılmaktadır. Periost korunarak, parsiyel kalınlıkta bir flep periosta paralel keskin disseksiyonla kaldırılmaktadır. Amaç, düzenli ve kan desteği bozulmamış bir periost bırakmaktır. Epitel, bağ dokusu ve kas lifleri de dahil olmak üzere tüm hareketli yumuşak dokular, mümkün olduğu kadar periosta yakın disseke edilmektedir. Alıcı yatak istenen boyutta hazırlandıktan sonra kanama kontrolünü sağlamak için bölgeye serum fizyolojik emdirilmiş steril gazlı bez ile basınç uygulanmaktadır (1, 40). Bazı araştırmacılar, greftin açık kemik üzerine yerleştirilmesinin daha az büzülme, daha sıkı ve hareketsiz bir greft ile sonuçlanacağını savunmaktadır (41).

Donör Sahadan Greftin Alınması

Verici bölge olarak; dişsiz kret bölgeleri, retromolar bölge ve damak bölgesi tercih edilebilmektedir. Fakat insizyonların kolay yapılabilmesi ve geniş bir keratinize band alınabilmesi açısından damak bölgesi en çok tercih edilen verici sahadır. Damaktan alınacak greft için ideal bölge, kanin dişin distali ile 1. molar dişin palatinal kökü arasındaki alandır. Verici bölgeden greft alınırken; ruga bölgesinden kaçınılmalı, dişeti kenarından 1-2 mm uzakta çalışılmalı, çok fazla posterior bölgelere gidilmeden 1. molar diş hizasında kalmaya dikkat edilmelidir. Ayrıca 1. ve 2. molar dişler arasında bulunan foramen palatinum majus bölgesi de, kanama ve parestezi açısından riskli olduğu için uzak durulması gereken bir diğer bölgedir (42). Reiser ve ark., nörovasküler demetin premolar/molar dişlerin mine-sement sınırına olan uzaklığının 7 ila 17 mm arasında değiştiğini bildirmişlerdir. Bu mesafe, sığ damaklarda 7 mm ye kadar kısalırken, derin damaklarda 17 mm ye kadar çıkmaktadır. Normal damakta bu mesafe, ortalama 12 mm kabul edilmektedir (43, 44).

Damaktan alınacak greftin şekli ve boyutları, alıcı bölge ile aynı olmalıdır. Greftin şeklini belirlemek için steril alüminyum yapraklar kullanılabilir. İlk insizyon bu yaprağın çevresini takip edecek şekilde yapılmaktadır. Alınan greft palatinal epitel, bağ dokusu ve ince bir tabaka submukoza içermektedir. Uygulamanın başarısında greftin kalınlığı çok önemli bir role sahiptir. Palatinal doku kalınlığı, kişiden kişiye değişir ve ideal greft kalınlığı 1,5-2 mm olmalıdır. Greft fazla kalın olduğunda üst tabakaları beslenemez ve canlılığını yitirmektedir. Ayrıca kalın greftler verici bölgede derin bir yara bölgesi oluşmasına neden olmaktadır. Greft çok ince olduğunda

ise hızlı bir büzülme gerekleŖir ve greft doku özelliklerini kaybetmektedir. Palatinal doku kalınlığı, lokal anestezi altında periodontal sond ile ölçülmelidir (45).

YumuŖak doku grefti teknikleri ağız içinde ikinci bir yara yeri oluŖturulması, uzun cerrahi süresi, doku morbiditesinde yüksek risk, operasyon sırasında ve sonrasında yarattığı rahatsızlık sebebiyle hastalar tarafından zor tolere edilen cerrahilerdir. Damakta geniŖ bir alanda bağ dokusu açıkta kaldığı için operasyon sonrası kanama önemli bir sorundur. Kanama özellikle cerrahi sonrası 3-7 günde olmaktadır. Bu sürede yeni damar oluŖumu baŖladığından en ufak irritasyon kanamaya sebep olmaktadır. OluŖan kanama cerrahi prosedürden çok operasyon sonrası irritasyon ve travmaya bağlıdır (46).

Kanama kontrolü için hemostatik ajanlarla birlikte veya tek baŖına süturlar kullanılabilir. Rossmann ve Rees, verici bölgedeki kanama kontrolü ve iyileŖmeyi değerlendirmek için hemostatik ajanlarla, basınçlı gazlı bez uygulamasını karŖılaŖtırmıŖlardır. Hemostatik ajanlarla kanama kontrolünün daha iyi olduğunu ancak yara iyileŖmesinde gecikme olabileceğini rapor etmiŖlerdir (47). Cerrahi öncesinde akrilik ya da plastik palatal stentler yapılarak yara bölgesi travmadan korunmakta ve kan pıhtısının bozulması önlenmektedir. Palatal stent yerine periodontal patlar da verici bölgede kullanılabilir (48).

2.2 Yara İyileŖmesi

Yara, normal anatomik yapı ve iŖlevde, hasar veya bozulma olarak tanımlanmaktadır. Bu, epitelin devamlılığındaki basit bir bozulma olabileceği gibi tendonlar, kaslar, damarlar, sinirler, parankimal organlar ve hatta kemikler gibi derin dokulara zarar verecek Ŗekilde de olabilmektedir (49).

Normal yara iyileŖmesi kanama, koagülasyon, ilk yaralanmaya akut inflamatuvar yanıtın baŖlatılması, bağ dokusu ve parankimal hücrelerin rejenerasyonu, migrasyonu ve proliferasyonu, ayrıca hücre dıŖı matriks proteinlerinin sentezi, yeni parankim ve bağ dokusu ile kollajen birikiminin yeniden Ŗekillenmesi olmak üzere bir dizi koordineli olayı içeren dinamik ve karmaŖık bir süreçtir. Son olarak, yara dayanıklılığın arttırılması düzenli bir Ŗekilde gerekleŖmekte ve yaralanan dokuların onarımı ile sonuçlanmaktadır (50, 51).

Rejenerasyonun tamamlanması için gereken süre bakımından da dokular arasında farklılıklar vardır. Bazı yaraların tamamen iyileŖmesi için bir yıl veya daha fazla süre gerekebilir (52). Çoklu sistemik ve lokal faktörler, iyi dengelenmiŖ onarım

mekanizmalarında bozulmaya neden olarak yara iyileşmesinin seyrini yavaşlatabilir ve kronik yaralara neden olabilir (51).

Yara iyileşmesinde esas amaç, yaranın kapatılması ve iyileşme sürecinde hastanın fonksiyonel ve estetik beklentilerinin karşılanarak hasta konforunun sağlanmasıdır. Bu durum; kanama kontrolü, enfeksiyondan korunma ve yara iyileşmesi için uygun koşulların sağlanmasına bağlıdır (53).

2.2.1 Yara İyileşme Tipleri

- Primer yara iyileşmesi
- Gecikmiş primer yara iyileşmesi
- Sekonder yara iyileşmesi
- Parsiyal kalınlıktaki yara iyileşmesi

2.2.1.1 Primer Yara İyileşmesi

Yara onarımının en basit örneklerinden biri, cerrahi dikişlerle yaklaştırılan temiz, enfekte olmayan cerrahi insizyonun iyileşmesidir. Bu primer iyileşme olarak adlandırılmaktadır. İnsizyon, yalnızca epitelyal bazal membranın devamlılığındaki bozulmaya ve çok az sayıda epitelyal ve bağ dokusu hücresinin ölümüne neden olmaktadır. Sonuç olarak, epitelyal rejenerasyon fibrozise baskın haldedir. Küçük bir skar oluşmaktadır, ancak yara kasılması en azdır (54).

2.2.1.2 Gecikmiş Primer Yara İyileşme

Yara kenarları bir araya getirilmediğinde, gecikmiş primer yara iyileşmesi veya tersiyer yara iyileşmesi denilen durum ortaya çıkmaktadır. Kontamine yaralarda, bu tür iyileşme istenebilmektedir. Dördüncü güne kadar, kontamine dokuların fagositozu devam etmektedir; epitelizasyon, kollajen birikimi ve olgunlaşma süreçleri meydana gelmektedir. Yabancı maddeler, mononükleer lökositler tarafından çevrelenen ve granülömler oluşturan epitelyoid hücrelere metamorfoz yapabilen makrofajlarla kaplanmaktadır. Genellikle, bu noktada yara cerrahi olarak kapatılmaktadır. Eğer yaranın 'temizlenmesi' tamamlanmamışsa kronik iltihapa neden olmaktadır. Bu durum belirgin skar ile sonuçlanabilmektedir (54).

2.2.1.3 Sekonder Yara İyileşme

Üçüncü tip bir iyileşme, sekonder iyileşme olarak bilinmektedir. Bu tip bir iyileşmede, tam kalınlıkta bir yaranın kapanmasına ve iyileşmesine izin verilmektedir. Sekonder iyileşme, primer yara iyileşmesinden daha yoğun olan bir inflamatuvar yanıtla

sonuçlanmaktadır. Ayrıca yara kapanması ihtiyacı nedeniyle daha büyük miktardaki granümatöz doku oluşmaktadır. Sekonder iyileşme yaraların belirgin kasılmasıyla sonuçlanmaktadır. Kontraktil düz kasını andıran miyofibroblastlardaki fibroblastik farklılaşmanın, yara büzülmesine katkıda bulunduğu inanılmaktadır. Bu miyofibroblastlar yarada 10. ila 21. gün arasında maksimum düzeyde bulunmaktadır. Bunu, ekstrasellüler matriksin birikimi ve büyük bir skar oluşumu izlemektedir (54).

2.2.1.4 Parsiyal Kalınlıktaki Yara İyileşmesi

Epitelizasyon epitel hücrelerinin göç ettiği, mitoz yoluyla çoğaldığı ve yaraya geçtiği süreçtir. Bu, yara iyileşmesi yara iyileşmesi aşamalarının bir parçası olarak ortaya çıkmaktadır. Sadece epidermis ve yüzeysel dermis içeren kısmi kalınlıktaki yaralarda, epitelizasyon, iyileşmeyi sağlayan baskın yöntemdir. Kollajen oluşumu çok azdır ve yara büzülmesi yoktur (54).

2.2.2 Yara İyileşme Sürecindeki Hücresel ve Moleküler Mekanizmalar

Yara iyileşmesi, çeşitli immünolojik ve biyolojik sistemler arasındaki koordineli etkileşimleri içeren karmaşık bir süreçtir. İyileşme sürecinin farklı aşamaları sırasında yara yatağındaki çeşitli hücre tiplerinin görünümü ile ilişkili olan dikkatli ve hassas bir şekilde düzenlenmiş basamaklar ve olaylar dizisini içemektedir (55).

Bir yaranın farklı bölümleri herhangi bir zaman aralığında farklı iyileşme aşamalarında olabilmektedir (53). Doku yaralanması ile tetiklenen çeşitli akut doku onarımı süreçleri, zamana bağlı dört fazdan oluşan bir dizi halinde birleştirilebilir: (53, 55, 56)

- Yaralanmadan hemen sonra başlayan koagülasyon ve hemostaz,
- Kısa bir süre sonra başlayan inflamasyon,
- Yaralanmadan günler sonra başlayan ve büyük iyileşme süreçlerini kapsayan proliferasyon,
- Yara dokusu oluşumu ile başlayan bir yıl veya daha fazla sürebilen yaranın yeniden şekillenmesi (remodelasyon).

2.2.2.1 Koagülasyon ve Haemostaz Fazı

Yaralanmadan hemen sonra, yara içinde pıhtılaşma ve hemostaz gerçekleşmektedir (57). Bu mekanizmaların temel amacı, akut yanıtta kanamanın önlenmesidir. İkinci ve uzun süreli amaç ise, daha sonraki iyileşme evrelerinde ihtiyaç

duyulan istilacı hücreler için bir matriks sağlamaktır. Endotelial hücreler, trombositler, koagülasyon ve fibrinoliz arasındaki dinamik denge hemostazı düzenleyerek yara bölgesinde biriken fibrin miktarını belirlemektedir. Böylece onarıcı süreçlerin devamlılığı sağlanmaktadır (58, 59).

Travma, mikrovasküler hasara ve yarada kanamaya neden olmaktadır (59). Nöronal refleks mekanizması sayesinde hasarlı damarlar, yapısındaki düz kas hücrelerinin büzülmesinden dolayı hızla kasılmaktadır. Bu kasılma, 0.5 cm çapındaki bir arteriolden kanamayı önleyebilecek güçtedir. Refleks vazokonstriksiyon, kanama miktarını geçici olarak azaltabilmekte veya durdurabilmektedir. Bununla birlikte vasküler düz kas tonusu, yara duvarındaki hipoksi ve asidozun pasif relaksasyonunda ve kanamayı durdurmada sadece birkaç dakika (dk) kadar etkilidir. Fibrin tıkaç oluşumunu sağlayan hemostatik mekanizmalar uzun vadede etkisizdir (51).

Hemostatik olaylarla birlikte koagülasyon kaskadı, kan kaybını sınırlamak için trombosit agregasyonunu ve pıhtı oluşumunu başlatan ekstrinsik-intrinsik yollarla aktive olmaktadır (59). Kan, yaralanma bölgesini kapladığında kan bileşenleri ve trombositler, açıkta bulunan kollajen ve diğer hücre dışı matriks bileşenleri ile temas etmektedir. Bu temas; trombositlerden pıhtılaştırma faktörlerinin salınmasını, fibronektin, fibrin, vitronektin ve trombospondinden oluşan bir kan pıhtısı oluşumunu tetiklemektedir (58-60). Kan pıhtısı ve içinde hapsolmuş olan trombositler sadece hemostaz için değil, aynı zamanda hemostatik ve inflamatuvar fazların sonraki aşamalarında hücre göçü için geçici bir matriks sağlamaktadır. Trombositlerin sitoplazması trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforming büyüme faktörü- β (TGF- β), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi sitokinlerle dolu α -granülleri içermektedir. Bu moleküller; nötrofilleri, makrofajları, endotelial hücreleri ve fibroblastları aktive ederek yara iyileşme kaskadında düzenleyici olarak görev yapmaktadırlar (58). Trombositler ayrıca serotonin gibi vazoaaktif aminler içermektedir. Bunlar yoğun cisimler içinde depolanıp vazodilatasyona ve artmış vasküler permeabiliteye neden olmaktadır. Bu durum devamındaki iltihaplanma fazı sırasında dokudan sıvı çıkışını artırarak ödeme yol açmaktadır. Eikosanoitler ve diğer araziidonik asit metabolizma ürünleri, hücre membran hasarı sonrası salınırlar ve akut inflamatuvar yanıtta etkili biyolojik işlevlere sahiptirler (51, 58).

2.2.2.2 İnflamatuvar Faz

Hümmoral ve hüccresel inflammatuar faz, zararlı mikroorganizmalara karşı immün bariyer kurmayı amaçlayan bir sonraki adımdır. İki ayrı faza ayrılır: Erken inflammatuar faz ve geç inflammatuar faz (61).

Erken İnflammatuar Faz

Koagülasyon fazından sonra başlayan erken inflammatuar yanıtın birçok işlevi vardır. Bu aşamada kompleman kaskadı aktive edilir ve ana işlevi infeksiyonu önlemek olan nötrofillerin yara bölgesine infiltrasyonunu sağlayan moleküler olaylar başlatılmaktadır (57). Nötrofiller bakterileri, yabancı cisimleri ve hasarlı dokuyu ortadan kaldıran fagositoz görevi ile olaya dahil olmaktadır. Fagositotik aktivite, sonraki süreçler için çok önemlidir, çünkü bakteriyel dengesizliği olan akut yaralar da iyileşme görülmemektedir (61, 62).

Nötrofiller TGF- β , kompleman bileşenleri, bakteriler ve trombositler tarafından üretilen çeşitli kemotaktik ajanlar tarafından uyarılarak yara bölgesine 24-36 saat içerisinde ulaşmaktadır. Yüzey adezyon moleküllerinin düzenlenmesindeki değişiklikler nedeniyle, nötrofiller yapışkan hale gelmekte ve bir marjinsasyon süreci ile yarayı çevreleyen kılcal damarların endotel hücrelerine yapışmaktadır (58, 61). Daha sonra nötrofiller endotelyumun yüzeyi boyunca yuvarlanarak (rolling) kan akışı ile ileriye doğru itilmektedir. Bu yapışma ve yuvarlanma mekanizmalarına selektine bağlı etkileşimler aracılık etmektedir (60, 61). Endotel hücreleri tarafından salgılanan kemokinler, integrinlerin aracılık ettiği daha güçlü bir yapışma sistemini hızla aktive etmektedir (52, 60). Hücreler yuvarlanmayı durdurmakta ve diyapedez olarak bilinen bir süreçle endotelial hücreler arasından geçerek venül dışına göç etmektedir (52, 60, 61). Bundan sonraki göç, kemokinlere ve diğer kemotaktik ajanlara bağlıdır. Yara ortamındaki nötrofiller yabancı madde ve bakterileri proteolitik enzimler ve serbest oksijen radikallerini serbest bırakarak fagositoz ile yok etmektedir (52, 60).

Nötrofil aktivitesi, kontamine bakterilerin tümü ortadan kaldırıldıktan sonra, birkaç gün içinde yavaş yavaş değişmektedir. Görevini tamamlayan nötrofiller, bir sonraki iyileşme safhasına kadar yaradan elimine edilmektedir. Gereksiz hücreler, yara yüzeyinden apoptozla atılarak nötrofillerin doku hasarı ya da inflammatuar yanıtı artırması önlenmektedir. Hücre kalıntıları ve apoptotik cisimler daha sonra makrofajlar tarafından fagositoze edilmektedir (55, 61).

Geç İnflammatuar Faz

Geç enflammatuar fazda ise yaralanmadan 48 - 72 saat sonra makrofajlar yara bölgesine gelerek fagositoz sürecine devam etmektedir (56, 61). Bu hücreler, doku

makrofajları haline gelmek üzere yaraya girişte fenotipik değişikliklere uğrayan orijinal kan monositleridir. Makrofajlar pıhtılaşma faktörleri, kompleman bileşenleri, PDGF, TGF- β , lökotrien B4 ve trombosit faktör IV gibi sitokinlerin yanı sıra elastin ve kollajen parçalanma ürünleri de dahil olmak üzere sayısız kemoatraktan madde tarafından yaralanan bölgeye gelmeleri için uyarılmaktadır. Makrofajlar, nötrofillerden daha uzun ömürlü olup daha düşük pH'larda çalışmaya devam etmektedir (63). Bu hücreler, özellikle TGF- β 'nin yanı sıra transforming büyüme faktörü-alfa (TGF- α), heparin bağlayan epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü (FGF), kollajenaz gibi güçlü doku büyüme faktörlerine bol miktarda rezervuar sağlayan keratinositleri, fibroblastları ve endotelial hücrelerin aktivasyonunda düzenleyici anahtar hücreler olarak davranarak inflamatuvar yanıtın geç temelini oluşturmaktadır (55, 56, 63, 64).

Monositlerin ve makrofajların yarada az bulunması durumunda; zayıf yara debridmanı, gecikmiş fibroblast proliferasyonu ve matürasyonuna sebep olmaktadır. Bunun yanında gecikmiş anjiyogenezden bağlı yetersiz fibrozis ve daha zayıf onarılmış bir yara ile sonuçlanan ciddi iyileşme bozukluklarına neden olmaktadır (60, 64).

Geç enflamatuvar fazda yara bölgesine gelen son hücreler lenfositlerdir. Bu hücreler interlekin-1 (IL-1), kompleman bileşenleri ve immüoglobulin G parçalanma ürünleri ile yaralanmadan 72 saat sonra ilgili bölgeye gelmektedir (55, 56). IL-1 kollajenaz regülasyonunda, kollajen remodelasyonunda, hücre dışı matriks bileşenlerinin üretimi ve bunların parçalanması için önemli bir rol oynamaktadır (61).

2.2.2.3 Proliferasyon Fazı

Proliferatif faz, yaralanmadan sonraki 3. günde başlar ve yaklaşık 2 hafta sürmektedir. Fibrin ve fibronektinden oluşan geçici ağın yerini, fibroblast migrasyonu ve yeni sentezlenmiş hücre dışı matriks birikiminin almasıyla karakterizedir. Makroskopik düzeyde yara iyileşmesinin bu fazı, bol miktarda granülasyon dokusu olarak görülebilmektedir (56). Proliferatif fazda yer alan çeşitli süreçler aşağıda kısaca anlatılmıştır:

Fibroblast Göçü

Yaralanmadan sonra çevre dokudaki fibroblastlar ve miyofibroblastlar ilk 3 gün çoğalmaya başlamaktadır. Daha sonra, inflamatuvar hücreler ve trombositler tarafından salınan TGF- β ve PDGF gibi büyüme faktörleri tarafından uyarılarak yaraya göç etmektedir (65). Fibroblastlar ilk kez, yaralanmadan sonraki üçüncü günde yaranın içinde görülmekte ve toplanmaları fenotipik modülasyon gerektirmektedir. Yarada

bolca çoğalmakta ve matriks proteinleri, hyaluronan, fibronektin, proteoglikanlar, Tip I ve Tip III prokollajen üretmektedirler. Bu ürünleri yara bölgesine bırakmaktadırlar (63, 64).

Birinci haftanın sonunda, hücre göçünü daha da destekleyen ve onarım süreci için gerekli olan bol miktarda ekstraselüler matriks birikmektedir. Daha sonra fibroblastlar, miyofibroblast fenotiplerine dönüşmektedir. Bu aşamada, plazma membranının altında kalın aktin demetleri içermekte, ekstraselüler matriksteki fibronektin ve kollajene bağlanarak psödopodiyi (yalancı ayak) aktif olarak genişletmektedirler (63, 65). Yara kenarlarının bir araya gelmesine yardımcı bir olay olan yara kontraksiyonu, bu hücre uzantıları geri çekildikçe gerçekleşmektedir. Bu görevi yerine getirdikten sonra, gereksiz fibroblastlar apoptoz ile ortadan kaldırılmaktadır (66, 67).

Kollajen Sentezi

Kollajen, yara iyileşmesinin tüm aşamalarında önemli bir bileşendir. Fibroblastlar tarafından sentezlenmekte, tüm dokulara bütünlük ve güç kazandırmaktadır. Özellikle onarımın proliferatif ve yeniden şekillenme aşamalarında önemli bir rol oynamaktadır (67). Kollajenler, yarıdaki hücre içi matriks oluşumu için bir temel görevi görmektedir. Sağlam deri % 80 Tip I ve % 25 Tip III kollajen içerirken yara granülasyon dokusu % 40 Tip III kollajen içermektedir (53).

Anjiyogenez Ve Granülasyon Dokusu Oluşumu

Yeni kan damarlarının oluşumu, yara iyileşmesinde kritik öneme sahiptir ve onarım sürecinin tüm aşamalarında eş zamanlı olarak gerçekleşmektedir. Nötrofil ve makrofajların uyarılarına ek olarak, hemostatik faz sırasında salgılanan çok sayıda anjiyojenik faktör de anjiyogenezin gelişmesine katkıda bulunmaktadır (66, 68). Yara bölgesindeki endotelial hücreler FGF, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), PDGF, anjiyogenin, TGF- α ve TGF- β dahil olmak üzere bir dizi anjiyojenik faktöre duyarlıdır. Anjiyostatin ve steroidler gibi inhibitör faktörlerin etkisi ile iyi bir denge sağlanmaktadır (53, 69). İnhibitör ve uyarıcı maddeler; mitozun aktivasyonunda, hareket yeteneğinin desteklenmesinde ve konak hücrelerin endotelial büyüme faktörlerini serbest bırakmasında doğrudan veya dolaylı olarak, proliferen olan endotelial hücreler üzerinde etkilidir (70).

Hipoksik koşullar altında, moleküller komşu dokudan salgılanır ve endotelial hücrelerin çoğalmasını ve büyümesini teşvik etmektedir. Cevap olarak, dört aşamalı bir süreç gerçekleşmektedir:

1. Hücre dışı matriksin içinden geçebilmek için ana damardaki bazal laminanın bozulmasını sağlayacak proteazların endotel hücreler tarafından üretilmesi;
2. Kemotaksis;
3. Çoğalma; ve
4. Yeniden şekillenme ve farklılaşma.

Büyüme faktörlerinden olan FGF ve VEGF, tüm bu süreçlerde düzenleyici rol oynamaktadır (69, 70).

Başlangıçta, yara merkezinde damar desteği yoktur. Bu yüzden yara kenarlarındaki hasar görmemiş damarlardan ve interstisyumdan difüzyonla perfüze edilir ve birkaç gün içinde yeni kılcallardan oluşan bir mikrovasküler ağ oluşmaktadır (56).

Kemotaksis, hücrelerin kimyasal bir eğilim boyunca hareket etme kabiliyetidir. Bu biyokimyasal mekanizma; hücrelerin çoğalma, farklılaşma ve göçünü belirleyen çevresel uyarılara uygun şekilde cevap vermesini sağlamaktadır. Kemotaktik ajanlar, yara iyileşmesi sırasında anjiyogenezde yer alan hücre göçünü yönlendirmede hücre yüzey reseptörleri üzerinde etkilidirler (71). Ayrıca yaralanma yerinde neovaskülerizasyon ve damar onarımı için aracı rol oynamaktadırlar. Bunlar aynı zamanda hücre büyümesi ve farklılaşmasının önemli modülatörleri olup endotel hücre büyüme faktörü, TGF- α , VEGF, anjiyopoyetin-1, fibrin ve lipid büyüme faktörlerini içermektedir (72). Migrasyon (göç) kemotaktik aktivitenin bir sonucudur ve anjiyogenez için gereklidir.

Makrofajlar, proliferatif fibroblastlar ve vaskülarize stroma, kollajen matriks, fibrinojen, fibronektin ve hyaluronik asit ile birlikte fibrin esaslı geçici matriksin yerini alan akut granülasyon dokusunu oluşturur. Kollajen birikimi ile kan damarlarının yoğunluğu azalmakta ve granülasyon dokusu skar oluşturmak üzere yavaş yavaş olgunlaşmaktadır (64).

Epitelizasyon

Epitelyal hücrelerin göçü, yaralardan birkaç saat sonra yara kenarlarından başlamaktadır. Başlangıçta defekt üzerinde tek bir hücre tabakası meydana gelir ve yara kenarları etrafında epitelyal hücrelerin mitotik aktivitesinde belirgin bir artış görülmektedir. Göç eden hücreler, alttaki geçici matrikse bağlanmaktadır. Gelişen epitel hücreleri birleştiğinde, göç durmakta ve bazal membran oluşmaya başlamaktadır (56).

2.2.2.4 Remodelasyon Fazı

Yara iyileşmesinin son aşaması olan yeniden şekillenme fazı; yeni epitel ve skar dokusu oluşumundan sorumludur. Proliferatif ve yeniden şekillenme fazlarında hücre dışı matriksin sentezi, granülasyon dokusu gelişimi ile uyumlu olarak başlatılmaktadır. Bu aşama 1-2 yıl kadar sürebileceği gibi daha uzun sürebilmektedir (63, 64). Normal bir iyileşmede akut bir yaranın yeniden şekillenmesi bozulma ve sentez arasında hassas bir dengenin sağlanması amacıyla düzenleyici mekanizmalar tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Hücre içi matriks olgunlaşması ile birlikte kollajen demetleri çap olarak artmakta, hyaluronik asit ve fibronektin azalmaktadır (56). Yaranın gerilme kuvveti kollajen yoğunluğuna paralel olarak giderek artmaktadır. Kollajen lifler, normal dokuya kıyasla orijinal gücün yaklaşık % 80'ini geri kazanabilmektedir. Elde edilen son gerilme kuvveti onarımın lokalizasyonuna ve süresine bağlıdır, ancak dokunun asıl gücü asla geri kazanılmamaktadır (73).

Kollajenin yanı sıra, hücre dışı matriksin yeniden oluşması aşamalarında yapım ve yıkım sürekli olarak gerçekleşmektedir. Yaralanmadan yaklaşık 3 hafta sonra yapım-yıkım dengelenmektedir. Yaradaki nötrofiller, makrofajlar ve fibroblastlar tarafından üretilen matriks metalloproteinaz enzimleri kollajenin yıkımından sorumludur. Aktiviteleri, inhibitör faktörler tarafında düzenlenmektedir. Metalloproteinazların doku inhibitörlerinin aktivitesinin artması, metalloproteinaz enzimlerinin aktivitesinde bir düşüşle sonuçlanmaktadır. Böylece yeni matriks birikimini teşvik etmektedir. Kollajen demetlerinin ilk birikimi oldukça dağınık olmasına rağmen, yeni kollajen matriksi zamanla daha da yönlendirilmekte ve çapraz bağlanmaktadır. Bu organizasyon büyük ölçüde proliferatif fazda başlamış olan ve yeniden şekillenme evresinin son aşamalarında devam eden yara kasılması ile elde edilmektedir. Altta yatan bağ dokusu boyutu küçülmekte ve ekstraselüler matriks ile fibroblast etkileşimleri nedeniyle yara kenarları birbirine yaklaşmaktadır (73). Süreç PDGF, TGF- β ve FGF'nin en önemli olduğu bir dizi faktör tarafından düzenlenmektedir (68). Yara iyileştikçe, fibroblast ve makrofajların yoğunluğu apoptoz ile daha da azalmaktadır (67). Zamanla, kılcal damarların büyümesi durmakta, yara bölgesindeki kan akışı ve metabolik aktivite azalmaktadır. Sonuç olarak az sayıda hücre ve kan damarları ile yüksek gerilme kuvvetine sahip tamamen olgunlaşmış bir skar oluşmaktadır (52, 74).

2.2.3 Yara İyileşmesinde Rol Oynayan Major Mediatörler

Yara iyileşmesi için gerekli olan hücresel faaliyetleri stimüle veya inhibe eden mediatörler doku bütünlüğünün sağlanmasında anlamlı etkiye sahiptirler.

2.2.3.1 Epidermal Büyüme Faktörü Ailesi

Yara iyileşmesinde rol oynayan ana üyeleri şunlardır: EGF ve TGF- α .

Epidermal büyüme faktörü trombositler, makrofajlar ve fibroblastlar tarafından salgılanmakta ve keratinositlerde parakrin tarzda davranmaktadır (75). Akut hasar sonrası EGF'nin up-regülasyonu reepitelizasyonu hızlandırmakta ve yaralarda gerilme gücünü arttırmaktadır (76, 77). EGF proliferatif sinyalleme yolunda yer alan keratin K6 ve K16'nın ekspresyonunu artırmaktadır (78). TGF- α , trombositler, keratinositler, makrofajlar, fibroblastlar ve lenfositler tarafından salgılanır ve keratinositler üzerinde otokrin tarzda çalışmaktadır (75). TGF- α 'nın keratinosit migrasyonunu ve proliferasyonu arttırmakta ve K6 ve K16'nın ekspresyonunu indüklemektedir (78, 79). Ayrıca parsiyel kalınlıktaki yara epitelizasyonunun erken uyarılmasında ve sürdürülmesinde rol oynamaktadır (80). Reepitelizasyonda önemli rolü olmasına rağmen, bu büyüme faktörünün yokluğu yara iyileşmesini engellemektedir.

2.2.3.2 Fibroblast Büyüme Faktörü Ailesi

Fibroblast büyüme faktörü (FGF) ailesinin yara iyileşmesinde rol oynayan en önemli üç üyesi; FGF-2, FGF-7 ve FGF-10'dur. FGF'ler keratinositler, fibroblastlar, endotelial hücreler, düz kas hücreleri, kondrositler ve mast hücreleri tarafından üretilmektedir (81, 82). FGF-2 veya bazik FGF, akut yarada artar; granülasyon dokusu oluşumu, reepitelizasyon ve dokunun yeniden şekillenmesinde rol oynamaktadır (83). FGF-2 çeşitli ekstraselüler matriks bileşenlerinin sentezini ve birikimini düzenlemekte, reepitelizasyon sırasında keratinosit motilitesini arttırmakta ve fibroblastların göçünü destekleyerek kollajenaz üretimini artırmaktadır (84). FGF-2 seviyeleri kronik yaralarda azalmaktadır (85). FGF-7 ve FGF-10, reepitelizasyonda önemli bir rol oynayan keratinositlerin proliferasyonunu ve göçünü uyarmaktadır. Ayrıca reaktif oksijen türlerinin detoksifikasyonunda rol oynayan faktörlerin transkripsiyonunu arttırmaktadır (86).

2.2.3.3 Transforme Edici Büyüme Faktörü-Beta

Transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β) ailesi üyeleri; TGF- β 1-3, kemik morfojenik proteinleri (BMP) ve aktivinlerdir.

Bu ailenin ana üyeleri TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3 olup TGF- β 1, yara iyileşmesinde baskındır. Makrofajlar, fibroblastlar, keratinositler ve trombositler tarafından üretilmektedir (87-90). Yara iyileşmesinde, TGF- β 1 inflamasyon, anjiyogenez, reepitelizasyon ve bağ dokusu rejenerasyonunda önemlidir (91). TGF- β 1, ihtiyaç halinde ilave enflamatuar hücrelerin olaya dahil edilmesini kolaylaştırmakta ve makrofaj aracılı doku debridmanını arttırmaktadır (92). Yara alanı sterilize edildikten sonra, TGF- β 1'in makrofajlardan in vitro ortamda süperoksit üretimini deaktive edebildiği görülmüştür (93). Bu durum, yarayı çevreleyen sağlıklı dokunun korunmasına yardımcı olmakta ve granülasyon dokusu oluşumu için yarayı hazırlamaktadır (94). In vitro çalışmalar, TGF- β 1'in fibronektin, fibronektin reseptörü ve kollajen ve proteaz inhibitörleri dahil olmak üzere ekstraselüler matriks oluşumu ile ilişkili genlerin ekspresyonunu arttırarak granülasyon dokusu oluşumunu başlatmaya yardımcı olduğunu göstermektedir (95, 96). Ayrıca anjiyojenik büyüme faktörü olan VEGF'nin up-regülasyonunda da rol oynamaktadır (97). Ayrıca, in vitro çalışmalar, kollajen matriksinin fibroblast kasılmasını kolaylaştırarak TGF- β 1'in yara büzülmesinde rol oynadığını göstermektedir (98).

Aktivinler fibroblastlar ve keratinositler tarafından üretilir. Yara onarımı sırasında, aktivinin up-regülasyonu reepitelizasyonda rol oynamaktadır. In vitro çalışmalarda, aktivinlerin dermal fibroblastlarda büyüme faktörlerinin ekspresyonunu indüklediği ve böylece keratinosit proliferasyonunu dolaylı olarak etkiledikleri bildirilmiştir (99).

Kemik morfojenik proteinler, TGF- β ailesinin üyeleridir. BMP-2, -4, -6 ve -7'nin hepsi, yara dokusunda bulunmaktadır (100). Özellikle BMP-6, rejenere keratinositlerde ve aynı zamanda akut yaradaki fibroblastlarda yüksek oranda görülmektedir. Yara kapanmasından sonra, BMP-6 yeni oluşan epidermisin suprabazal tabakasında birikmektedir (101). In vitro çalışmalar, BMP-6'nın keratinosit farklılaşmasında önemli olduğunu göstermektedir (102). Ayrıca, BMP-6'nın aşırı ekspresyonunun, in vivo reepitelizasyonun ciddi şekilde geciktirdiği bildirilmektedir (101).

2.2.3.4 Trombosit Türevli Büyüme Faktörü

Trombosit Türevli Büyüme Faktörü (PDGF) trombositler, makrofajlar, vasküler endotelyum, fibroblastlar ve keratinositler tarafından üretilmektedir (81). PDGF, yara iyileşmesinin her aşamasında rol oynamaktadır. Yaralanmada PDGF, trombositlerden salınmakta ve yara sıvısında bulunmaktadır (103). Böylece nötrofil, makrofajlar, fibroblastlar ve yara bölgesindeki düz kas hücrelerinin mitotik aktivitesini ve kemotaksisini uyarmaktadır (104). Ayrıca makrofajların TGF- β gibi büyüme faktörlerinin üretilmesini ve salgılanmasını da uyarmaktadır. PDGF, TGF- β gibi makrofaj aracılı doku debridmanı ve granülasyon dokusu oluşumunu arttırmaktadır (105). PDGF angiogenezi indüklemekte ve kan damarlarının olgunlaşmasında önemli rol oynamaktadır. PDGF, IGF-I ve trombospondin-I in vitro üretimini up-regüle ederek reepitelizasyonda da rol oynamaktadır (106). PDGF'nin fibroblastların çoğalmasını ve dolayısıyla ekstraselüler matris üretimini arttırdığı da bildirilmektedir (107).

2.2.3.5 Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ailesinin üyeleri şunlardır: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve plasenta büyüme faktörü. VEGF-A endotel hücreleri, keratinositler, fibroblast düz kas hücreleri, trombositler, nötrofiller ve makrofajlar tarafından üretilmektedir (108, 109). VEGF-A yara iyileşmesinin anjiogenez, proliferasyon ve endotelial hücre migrasyonu aşamalarında önemli rol oynamaktadır (110, 111). Akut yara ortamında metabolik bozulmalara bağlı hipoksi varlığı, VEGF-A salınımı için önemli bir uyarıcıdır. Özellikle hipoksi monositler, fibroblastlar, keratinositler, miyositler ve endotelial hücrelerde VEGF-A ekspresyonunu arttırmaktadır. Ortaya çıkan anjiyogenez doku perfüzyonunu geri kazandırmakta, mikro sirkülasyonu yeniden oluşturmakta ve yara bölgesindeki oksijeni arttırmaktadır (112). Anjiyojenik etkilerine ek olarak VEGF-A, yara iyileşmesi sırasında lenfanjiyogenezde de rol oynamaktadır. Bir in vitro çalışmada VEGF-A'nın lenfatik vaskülarizasyon oluşumunu teşvik ettiği öne sürülmüştür (113).

2.2.3.6 Bağ Doku Büyüme Faktörü

Bağ doku büyüme faktörü (CTGF), doğrudan integrinlere bağlanan ekstraselüler matris ile ilişkili heparin bağlayıcı proteindir. Fibroblastlar tarafından sentezlenmekte ve bu hücrelerin proliferasyonunu ve kemotaksisini uyarmaktadır. Yaralanma sonrası

artmakta olan CTGF granülasyon dokusu oluşumu, reepitelizasyon ile matriks oluşumu ve remodelasyonunda rol oynamaktadır (114).

2.2.3.7 Granülosit Makrofaj-Koloni Uyarıcı Faktör

Granülosit makrofaj-koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), yaralanmış ciltte epidermiste artmaktadır (115). Yara iyileşmesinin inflamatuvar aşamasında nötrofillerin sayısını ve fonksiyonlarını arttırmada önemlidir (116). In vitro çalışmalar, GM-CSF'nin keratinosit proliferasyonunu ve dolayısıyla reepitelizasyonu arttırdığını göstermiştir (115). Ayrıca bu çalışmalarda bu büyüme faktörünün endotel hücrelerin göçünü ve çoğalmasını artırarak anjiyogeneze rol oynadığı bildirilmiştir (117).

2.2.3.8 Proinflamatuvar Sitokinler

Proinflamatuvar sitokinler, özellikle IL-1, interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- α), yara iyileşmesinin inflamatuvar fazı sırasında up-regüle etmektedir (118). IL-1 nötrofiller, monositler, makrofajlar ve keratinositler tarafından üretilmektedir. Parakrin etkisine ek olarak, keratinosit migrasyonunu ve proliferasyonunu artıran otokrin tarzda da çalışmaktadır (86). IL-1'in, keratinositlerin migrasyonunda K6 ve K16'nin ekspresyonunu indüklemektedir (119). IL-1 fibroblastları aktive eder ve FGF-7'nin sekresyonunu arttırmaktadır (120). IL-6, nötrofiller ve monositler tarafından üretilmektedir ve iyileşme yanıtının başlatılmasında önemli olduğu gösterilmiştir. Yaralanmadan sonra ekspresyonu artmakta ve eski yaralarda devam etme eğilimi göstermektedir (121). Keratinositler üzerinde mitojenik ve proliferatif etkiye sahip olup nötrofiller için kemo-attraktivdir (122, 123). TNF- α 'nın yara reepitelizasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Ancak TNF- α , IL-1 gibi, FGF-7'nin üretimini indükleyerek dolaylı olarak reepitelizasyonu sağlayabilmektedir (124). TNF- α , düşük seviyelerde, inflamasyonu dolaylı olarak stimüle ederek ve makrofajın ürettiği büyüme faktörlerini arttırarak yara iyileşmesini desteklerken; yüksek seviyelerde iyileşme üzerinde zararlı etkisi bulunmaktadır (125).

2.2.3.9 Kemokinler

Kemokinler yara bölgesinde enflamatuvar hücreler başta olmak üzere çoklu hücre tiplerinin göçünü uyardıklarından yara iyileşme sürecinin aktif katılımcıdır. Ayrıca yara bölgesinde bulunan hücreler üzerindeki kemokin reseptörlerinin varlığı aynı

zamanda reepitelizasyon, doku remodelasyonu ve anjiyogenezin düzenlenmesine katkıda buldukları düşünülmektedir (86).

2.2.4 Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Yara iyileşmesini olumsuz etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Genel anlamda, onarımı etkileyen faktörler lokal ve sistemik faktörler olarak kategorize edilebilir. Lokal faktörler, yaranın özelliklerini doğrudan etkileyen faktörler iken, sistemik faktörler, bireyin iyileşme kabiliyetini etkileyen genel sağlık veya hastalık halidir. Bu faktörlerin birçoğu birbiri ile ilişkilidir ve sistemik faktörler yara iyileşmesini etkileyen lokal etkilerde sahiptir.

2.2.4.1 Yara İyileşmesini Etkileyen Lokal Faktörler

- **Oksijenasyon:** Oksijen, hücre metabolizması için, özellikle ATP ile enerji üretimi için önemlidir ve neredeyse tüm yaralanma süreçleri için kritik öneme sahiptir. Yaraları enfeksiyondan önlemekte, anjiyogenezi indüklemekte; keratinosit farklılaşmasını, migrasyonunu ve re-epitelizasyonunu artırmakta; fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini arttırmakta ve yara kontraksiyonunu desteklemektedir (126).

- **Enfeksiyon:** Enflamasyon, yara iyileşme sürecinin normal bir parçasıdır ve kontamine edici mikroorganizmaların uzaklaştırılması için önemlidir. Ancak etkin dekontaminasyon olmadığında, mikrobiyal klirens eksik olduğundan inflamasyon uzayabilmektedir. Hem bakteriler hem de endotoksinler, IL-1 ve TNF- α gibi pro-inflamatuar sitokinlerin yükselmesine yol açarak inflamatuvar fazı uzatabilmektedir. Bu devam ederse, yara kronik duruma dönüşerek yara iyileşmesinde gecikmeye neden olmaktadır (127).

- **Postoperatif Kanama:** Postoperatif kanama granülasyon dokusu oluşumunu bozar ve iyileşme sürecini yavaşlatmaktadır (128).

- **Ödem:** Ödem, difüzyon mesafesini artırdığından yaraya yeterli oksijen ve besin takviyesinin ulaşmasını kısıtlamaktadır (129).

- **Yabancı cisimler:** Yabancı cisimler inflamatuvar evreyi uzatarak yara iyileşmesinde gecikmeye ve kronik enfeksiyona neden olmaktadır

- **Yara lokalizasyonu:** Damarlanmanın fazla olduğu bölgelerde bulunan yaralar, damarlanmanın daha az olduğu bölgelere göre daha hızlı iyileşmektedir (130).

- Uygunsuz örtü ve sargılar: İdeal yara örtücüler aşırı eksüdayı absorbe eden, mekanik koruma sağlayan, yaraya yapışmayan, gaz değişimine izin veren ancak mikroorganizmalar için geçirgen olmayan, kullanımı kolay ve uygun maliyetli olan nemli bir yara ortamı sağlayarak yara iyileşmesini destekleyen özelliklere sahip olmalıdır (131).

2.2.4.2 Yara İyileşmesini Etkileyen Sistemik Faktörler

- Yaş: Hücrelerin rejenerasyon kapasitesindeki azalmaya bağlı olarak, yaşlı bireylerdeki yara iyileşmesi genç bireylere oranla daha geç tamamlanmaktadır. Yaşlı bireylerde iyileşmenin her aşamasını etkileyen bir takım değişiklikler görülmektedir. Bunlar; artmış trombosit agregasyonu, inflamatuvar mediatörlerin salgılanmasının artış, makrofajların ve lenfositlerin infiltrasyonunda gecikme, bozulmuş makrofaj fonksiyonu, büyüme faktörlerinin sekresyonunda azalma, gecikmiş re-epitelizasyon, anjiyogenez ve kollajen birikimi, azalmış kollajen sentezi ve remodelasyonudur (132). Bu değişiklikler yara iyileşmesinin genç bireylere kıyasla daha geç tamamlanmasına neden olmaktadır.

- Cinsiyet Hormonları: Cinsiyet hormonları yaşa bağlı yara iyileşmesinde önemli rol oynamaktadır. Östrojen, rejenerasyon, matriks üretimi, proteaz inhibisyonu, epidermal fonksiyon ve enflamasyon ile ilişkili çeşitli genleri düzenleyerek yara iyileşmesini etkilemektedir (133).

- Stres: Stres, glukokortikoidleri up-regüle ederek yara bölgesindeki proinflamatuvar sitokin IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerini azaltmaktadır. Stres aynı zamanda yara bölgelerindeki IL-1 α ve interlökin-8 ekspresyonunu da azaltmaktadır. Bunlar yara iyileşmesinin ilk inflamatuvar fazı için gerekli olan kemoatraktanlardır (134). Ayrıca glukokortikoidler, farklılaşma ve proliferasyonu baskılayarak, gen transkripsiyonunu düzenleyerek ve hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak bağışıklık hücrelerini etkilemektedir (135).

- Stres anksiyete ve depresyon gibi olumsuz duygusal durumlara yol açabilmektedir. Stres altındaki bireylerin alkol, sigara ve uyuşturucu madde gibi kötü alışkanlıklara sahip olma olasılıkları daha fazladır. Bu durumlar, iyileşme yanıtını olumsuz etkileyebilmektedir (136).

- Diyabet: Diyabetli bireylerde meydana gelen hipoksi, fibroblastlarda ve epidermal hücrelerde disfonksiyon, anjiyojenez ve neovaskülarizasyonda bozulma görülmektedir. Ayrıca metalloproteaz seviyelerinde artış, reaktif oksijen türleri ve

AGE'lere (advanced glycation end-products) bağlı hasar, konak immün direncinin azalması ve nöropati gibi değişikler yara iyileşmesini kötü yönde etkilemektedir (136).

- İlaçlar: Birçok ilaç pıhtı oluşumu, trombosit fonksiyonu, enflamatuar yanıtı ve hücre çoğalmasını engellediğinden yara iyileşmesini kapasitesini olumsuz etkilemektedir. Anti-enflamatuar ajanlar olarak sıklıkla kullanılan sistemik glukokortikoidlerin anti-enflamatuar etkileri, fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezi dahil olmak üzere hücresel yanıtın bastırılması yoluyla yara onarımını inhibe etmektedir. Sistemik steroidler, tamamlanmamış granülasyon dokusu ile yaraların iyileşmesine ve yara kontraksiyonunun azalmasına neden olmaktadır (137). Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİ) iyileşme üzerinde olumsuz etkisi olduğunu gösteren çok az veri vardır. Hayvan modellerinde; ibuprofenin sistemik kullanımı, yara iyileşmesi üzerine anti-proliferatif bir etki göstermiştir, bu da azalmış fibroblast sayısı, azalmış yara kasılması, gecikmiş epitelizasyon ve bozulmuş anjiyogenez ile sonuçlanmıştır (138). Kemoterapötik ilaçların çoğu hücresel metabolizmayı, hızlı hücre bölünmesini ve anjiyogenezini inhibe etmek için tasarlanmıştır. Bu nedenle uygun yara onarımı için kritik olan yolların çoğunu inhibe etmektedir. Bu ilaçlar DNA, RNA veya protein sentezini inhibe ederek fibroplazi ve yaraların neovaskularizasyonunu azaltmaktadır (137). Kemoterapötik ilaçlar yaraya hücre göçünü geciktirmekte, matriks oluşumunu ve kollajen üretimini azaltmakta, fibroblastların proliferasyonunu bozmakta ve yara kontraksiyonunu inhibe etmektedir (137). Ayrıca, bu ajanlar immün sistemi zayıflattığından iyileşmenin inflamatuvar safhasını engellemekte ve yara enfeksiyon riskini arttırmaktadır.

- Obezite: Obez hastalarda yüksek oranda cerrahi alan enfeksiyonu oluşmaktadır. Bu komplikasyonların çoğu, subkütanöz yağ dokusunda ortaya çıkan hipoperfüzyon ve iskeminin bir sonucudur (139). Bu durumlar yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir.

- Alkol ve Sigara: Alkol, konak direncini azaltan ve enfeksiyona karşı duyarlılığı artıran bir risk faktörüdür. Ayrıca erken inflamatuvar yanıtı bozarak, anjiyojenezi ve kollajen üretimini engelleyerek yara iyileşmesine zarar verebilmektedir (140).

- Ameliyat sonrası sigara içenlerde yara iyileşmesinde gecikme, enfeksiyon, yara rüptürasyonu, flep nekrozu, epidermolizis gibi çeşitli komplikasyonlarda artış ve yaraların gerilme gücünde azalma görülmektedir.

İnflamatuvar fazda sigara içme, yara bölgesine beyaz kan hücresi göçünü bozmakta ve nötrofillerin bakterisidal aktivitesini azaltmaktadır. Bu etkiler, zayıf yara iyileşmesi ve fırsatçı enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Yara iyileşmesinin proliferatif fazı sırasında sigaraya maruz kalma, fibroblast migrasyonunu, proliferasyonunu ve yara kontraksiyonunu azaltmakta, epitelyal rejenerasyonu engellemekte, ekstraselüler matriks üretimini azaltmakta ve proteaz dengesini bozmaktadır (141).

- Beslenme: Yetersiz beslenme veya spesifik besin yetersizlikleri travma ve cerrahi sonrası yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir (142). Karbonhidratlar yara iyileşme sürecindeki birincil enerji kaynağıdır. Glikoz, anjiyogenez ve yeni dokuların oluşumu için enerji sağlayan hücresel ATP'nin başlıca enerji kaynağıdır. ATP sentezi için bir kaynak olarak glikoz kullanımı, diğer amino asit ve protein substratlarının tükenmesini önlemektedir (142). Protein, yara iyileşmesini etkileyen en önemli besin faktörlerinden biridir. Protein eksikliği kılcal damar oluşumu, fibroblast proliferasyonu, proteoglikan sentezi, kollajen sentezi ve remodelasyonunu bozabilmektedir (143). Lipidler, enerji gereksiniminin karşılanmasında, yara iyileşmesi ve doku onarımında önemli bir yere sahiptirler. Özellikle hücre membranı sentezinde önemli rol oynamaktadır. Memeliler tarafından de-novo sentezlenemeyen çoklu doymamış yağ asitlerinden olan omega-3'ün yaralanma bölgelerinde proinflamatuvar sitokin üretimini, hücre metabolizmasını, gen ekspresyonunu ve anjiyogenezini etkiledikleri bildirilmiştir (144, 145). A (retinol), C (L-askorbik asit) ve E (tokoferol) vitaminleri güçlü anti-oksidan ve anti-inflamatuvar etkiler göstermektedir. C vitamini eksiklikleri bozulmuş iyileşme, azalmış kollajen sentezi, fibroblast proliferasyonu, anjiyogenez ve artan kılcal damar kırılabilirliği ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, C vitamini eksikliği bozulmuş bağışıklık yanıtı ve yara enfeksiyonuna duyarlılığın artmasına yol açmaktadır (142, 143). Benzer şekilde, A vitamini eksikliği bozuk yara iyileşmesine yol açmaktadır. A vitamininin biyolojik özellikleri arasında antioksidan aktivite, artmış fibroblast proliferasyonu, hücresel farklılaşma ve proliferasyonunun modülasyonu, artmış kollajen ve hyaluronat sentezi ile azalmış matriks metalloproteaz aktivitesi yer almaktadır. Antioksidan olan E vitamini, oksidasyon ile yıkıma karşı koruma sağlayarak hücre zar bütünlüğünü korumakta ve stabilize etmektedir. E vitamini anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir. Kronik yaralarda fazla skar oluşumunu azaltmaktadır (142). Eser element eksikliği yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen bir diğer faktördür. Magnezyum, protein ve kollajen sentezinde yer alan birçok enzim için kofaktör olarak görev almaktadır. Çinko, hem RNA hem de DNA polimeraz için bir

kofaktördür ve çinko eksikliğinde yara iyileşmesinde önemli bozukluklar görülmektedir. Demir, prolin ve lizinin hidrosilasyonu için gereklidir ve ciddi demir eksikliği kollajen üretimini olumsuz etkilemektedir (142).

2.2.5 Palatal Verici Bölgede İyileşme Safhaları

Ağız içi yaralarda iyileşme süreci diğer bölgelerden daha hızlı olup, daha az skar dokusu ile sonuçlanmaktadır. Mukozal yaralarda proinflamatuvar ve pro-fibrotik sitokinlerin daha düşük seviyelerde olması bu durumun açıklaması olarak kabul edilebilmektedir (146). Ayrıca ağızda bulunan tükürük ve çok sayıda mikroorganizmaların varlığı da iyileşme sürecini etkilemektedir (147).

Bukkal mukozadan farklı olarak palatal mukoza, mukoza ve periostun birleşip palatal kemiğe tutunduğu bir mukoperiost şeklindedir. Palatal mukoperiost bukkal mukozadan daha sert olup keratinize yapıdadır ve daha az elastin lifler içermektedir. Palatal mukoza bukkal mukozadan daha kalındır. Palatal dokudaki bu fizyolojik ve mekanik farklılıklar yara iyileşmesi sürecinde de farklılıklara da sebep olmaktadır. Ancak temelde palatal bölge yara iyileşmesi derideki yara iyileşmesine benzemektedir (148).

Yara iyileşmesi, çeşitli immünolojik ve biyolojik sistemler arasındaki koordineli etkileşimleri içeren karmaşık bir süreçtir. Bu iyileşme sürecinde inflamatuvar faz, yaralanma anında başlayan ve 4 ila 6 güne kadar devam eden homeostaz ve inflamasyonu içerir. Proliferasyon fazı epitelizasyon, anjiyogenez, granülasyon dokusu oluşumu ve kollajen birikimini içerir ve yaralanmadan 4 ila 14 gün sonra gerçekleşmektedir. Epitelyal hücre migrasyonu 24 saat sonra başlar. Olgunlaşma ve yeniden biçimlenme fazı, hasardan sonraki 8. günde başlar ve yaklaşık bir yıl devam etmektedir (55, 56, 128). Palatal bölgedeki yara iyileşmesinin diğer ağız içi bölgelerdeki iyileşmeden farkı remodelling aşamasında görülmektedir. Bu aşamada hücre sayısı ve kollajen miktarı normal mukoperiosttakinden daha fazla olup Tip I kollajenler sıkışık vaziyette ve transvers olarak dizilmektedir. Ayrıca damar miktarıda azalmaktadır. Klinik olarak da gözlenebilen skar dokusu da oluşmaktadır (149).

Palatal verici alanla ilgili merak edilen bir diğer konuda iyileşme sonrası yumuşak doku kalınlığındaki değişimlerdir. Bu konuda yapılan güncel bir çalışmada SDG sonrası palatal rezidüel doku kalınlığının kantitatif değişikliği incelenmiş ve ≥ 2 mm rezidüel palatal doku kalınlığı olan vakalarda, < 2 mm rezidüel palatal doku

kalınlığına sahip bireylere göre daha hızlı bir iyileşme ve doku dolumu gerçekleştiği bildirilmiştir (150).

Serbest dişeti grefti operasyonları sonrası sekonder iyileşmeye bırakılan verici bölgedeki rahatsızlıklar birkaç hafta sürmektedir. Normalde verici bölge iyileşmesi 2-4 haftada gerçekleşmektedir (151). Genellikle reepitelizasyonun tamamlandığı 3. haftada bu rahatsızlıklar son bulmaktadır (47).

Bu iyileşme sürecinde hastanın yaşadığı rahatsızlıkları en aza indirmek ve yara iyileşmesini hızlandırmak için hemostatik ajanlar, bioaktif materyaller, antibakteriyel ve antiseptik ajanlar, bitkisel ürünler, trombosit konsantreleri (PRP, PRF, T-PRF) ve düşük doz lazer uygulaması gibi pek çok yöntem kullanılmıştır (8, 9, 12, 13, 15, 152-154). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, trombosit zengin otojen kan ürünlerinin yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (155, 156). Bu ürünler etkilerini içeriğindeki trombositlerin α -granüllerinde bulunan FGF, PDGF, VEGF, TGF- β gibi büyüme faktörleriyle göstermektedir. Bu büyüme faktörleri indüksiyon, proliferasyon, farklılaşma, kemotaksis, hücre dışı matriks sentezi, hızlanan mitoz, osteoblast proliferasyonu, vasküler doku ve kollajen sentezi gibi hücrel olayların düzenlenmesinde önemli rol oynayarak daha iyi doku rejenerasyonu ve iyileşme sağlayarak göstermektedir. Ayrıca oluşan fibrin nötrofil aktivitesini düzenlemekte ve yara alanına epitel hücre göçünü arttırmaktadır. Yara iyileşmesine olumlu katkısı sadece büyüme faktörleri ile olmayıp, ayrıca stabil fibrin çatısı ile de hemostazı sağlamaktadır (157).

2.3 Trombositler ve Trombosit Konsantreleri

İnsanlarda ortalama trombosit sayısı, $200000 \pm 75000/\text{ml}$ olup yarılanma ömrü 7-10 gündür. Trombositler, öncül megakaryositlerin fragmantasyonundan elde edilen, düzensiz şekilli, küçük (2-4 μm) ve çekirdeksiz hücrelerdir. Birkaç mitokondri, birçok granül, iki belirgin membran, yoğun tübüler sistem ve yüzeye bağlı kanaliküler sistem içermektedirler. Aktive olduklarında yapısındaki üç farklı granülde bulunan maddeler tarafından ana etkilerini gösterirler. Bu granüller α -granülleri, yoğun granüller ve lizozomlardır. Alfa granülleri en bol bulunan türdür ve birçok farklı biyoaktif mediatör içermektedir. Birim membranla çevrili küresel veya oval (200 ila 500 nm) yapılarıdır. Doku veya yarada hasar nedeniyle açıkta kalan endotel ile temas halinde trombositler aktive olmakta ve yara iyileşmesinde rol oynayan anahtar faktörleri serbest

birakmaktadır. Bu faktörler PDGF, VEGF, TGF- β ve EGF'dir. Trombositler, pıhtılaşma sonrası 10 dk içerisinde aktif olarak proteinlerini salgılamaya başlamakta ve önceden sentezlenmiş büyüme faktörlerinin % 95'inden fazlasını 1 saat içinde salgılamaktadır. Yaşamlarının dengesi için (5-10 gün), trombositler ek proteinler sentezlemekte ve salgılamaktadır. Doğrudan trombosit etkisi azalmaya başladığında, trombositler tarafından uyarılan makrofajlar, kendi faktörlerini salgılayarak yara iyileşmesinin düzenlemesindeki görevlerine başlamaktadır. Böylece, yara bölgesindeki trombositler yara onarımına yönelik adımı belirlemektedir (158).

Trombosit konsantreleri, otolog doğası sayesinde periodontal rejeneratif tedavide popülerlik kazanmıştır. Rejeneratif potansiyelleri, trombositlerin aktive edildiklerinde α -granüllerinde salınan çeşitli büyüme faktörlerinin varlığı ile ilişkilidir. Bu durum cerrahi periodontal tedaviden sonra yara iyileşmesini desteklemekte, anti-inflamatuar özellikleri ile postoperatif ağrı ve şişliği azaltmaktadır (159). Ayrıca antibakteriyel potansiyellerinin olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (160).

Fabbro ve ark. (161) trombosit konsantrasyonlarının ideal rolünü şöyle özetlemektedir:

1. Doku iyileşmesinin artırılması: Fibroblast ve osteoblast aktivitesini uyararak ve osteogenezi artıran bağ dokusu progenitörlerinin çoğalmasıyla (162).

2. Anti-mikrobiyal aktivite: Oral enfeksiyonlara neden olan bakteri türlerine karşı (160, 163).

3. Konak savunma mekanizmasının modifikasyonu: Makrofaj hücrelerini uyararak sinyal peptitlerinin salınımı (157).

4. İmmün reaksiyonun modifikasyonu: Lökositler tarafından sentezlenen interlökinlerin salınımı (164).

PRP, PRF ve türleri (Leucocyte and-PRF (L-PRF), Advanced-PRF (A-PRF), T-PRF, i-PRF), CGF (concentrated growth factor) ve AFG farklı trombosit konsantrasyonu ürünleridir. Bu ürünler araştırmacılar tarafından tam kanın farklı devirlerde farklı sürelerde santrifüje edilmesiyle oluşmaktadır.

2.3.1 Platelet Rich Plasma

İlk olarak 1997'de diş hekimliği literatüründe kullanılması iyi olarak belgelendirilen PRP, oral yaraların iyileşmesi dahil olmak üzere birçok prosedürde iyileşmeyi arttırmak için kullanımı tavsiye edilen birinci kuşak trombosit konsantrasyonudur.

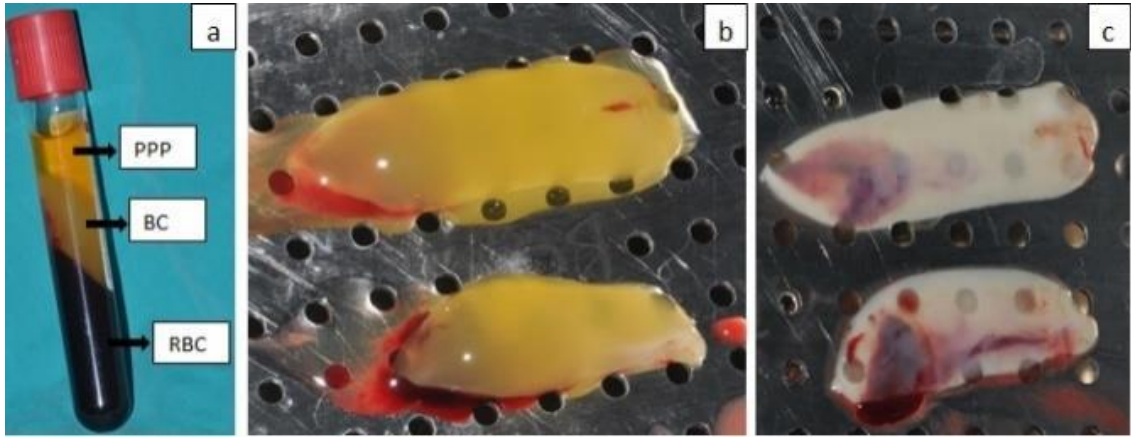
(165, 166). Doğal bir kan pıhtısı % 95 kırmızı kan hücresi, % 5 trombosit, % 1'den daha az beyaz kan hücresi bulunurken, bir PRP kan pıhtısı % 4 kırmızı kan hücresi,% 95 trombosit ve % 1 beyaz kan hücresi içermektedir (167). Bu otolog trombosit konsantresi içeriğindeki otolog trombosit ve büyüme faktörleri aracılığıyla cerrahi işlemlerde kanamayı azaltıp yara iyileşmesini ve kemik rejenerasyonunu arttırmaktadır (159). PRP ilk uygulama gününde pik seviyeye ulaşan 7 günlük büyüme faktörü salımını göstermektedir (168).

Platelet rich plasma, tek başına veya greft materyalleri ile karıştırılarak kullanılmaktadır (169). PRP kullanımının, diş çekimi sonrası alveol socketinde yumuşak doku iyileşmesini geliştirdiği ve çenenin inatçı bifosfanat ile ilişkili osteonekroz tedavisinde, kemik debridmanı ile birlikte kullanıldığında başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Ayrıca periodontal ve implant ameliyatlarında ümit verici sonuçlar göstermiştir (170). PRP kullanımının, dental implantların etrafındaki kemik oluşumunu pozitif etkilediği bildirilmiştir (171). PRP'nin kemik greftleri ile birlikte kullanılması greftlerin kullanım özelliklerinin iyileştirilmesi ve yeni oluşturulan kemiğin miktarının ve kalitesinin artırılması açısından olumlu sonuçlar vermiştir (172).

Büyüme faktörleri içermesine rağmen PRP'nin yara bölgesinde büyüme faktörü salımını hızlı ve kısa sürelidir. Aynı zamanda sığır trombinini ve diğer biyokimyasal ajanların kullanımını içeren karmaşık üretim protokolü PRP kullanımını sınırlamıştır (173). PRP'nin potansiyel yararları literatürde değişken olmuştur. Bazı yazarlar PRP kullanımının doku iyileşmesinde ve kemik oluşumunda belirgin iyileşmeler bildirmiş olsalar da (162, 174), bazı yazarlar bu iyileşmeyi gözlemlememişlerdir (175). Bu nedenle, PRP'deki teknik ve rejeneratif sınırlamalar, PRF adı verilen daha yeni, tamamen otolog bir fibrin matriksinin keşfedilmesine neden olmuştur.

2.3.2 Platelet Rich Fibrin ve Türleri

Choukroun ve ark.(176) tarafından 2001 yılında Fransa'da geliştirilen ikinci nesil trombosit konsantresi olup venöz kanın antikoagülan içermeyen steril cam tüplerde veya cam kaplı plastik tüplerde 2700-3000 rpm'de (yaklaşık olarak 400g kuvveti) 10-12 dk santrifüje edilmesiyle elde edilen fibrin pıhtıdır. Santrifüjlenen kanda tüpün ortasında bulunan PRF pıhtının üstünde asellüler plazma tabakası (trombositten zayıf plazma) ve altında kırmızı kan hücreleri tabakası yer almaktadır (Şekil 2.1.a). PRF pıhtı doğrudan kullanılabilirliği gibi dikkatli kompresyondan sonra membran olarak da kullanılabilir (Şekil 2.1.b ve c) (177).



Şekil 2.1. PRF'nin elde edilmesi. a) Santrifüj işleminden sonra tüpte oluşan katmanların görünümü. b) PRF pıhtının görünümü. c) PRF membranının görünümü.

Platelet rich fibrin pıhtı, % 97 trombosit ve >% 50 lökosit içeren üç boyutlu bir yapıda olup doku rejenerasyonu ve yara iyileşmesinde rol oynayan sitokinler ve büyüme faktörlerine (TGF- β 1, IGF-1 ve 2, PDGF, VEGF, IL-1, 4 ve 6) sahiptir (178). Yavaşça polimerize olan fibrin ağı içine hapsolmuş sitokinlerin, glikanik zincirlerin ve yapısal glikoproteinlerin homojen bir şekilde birleşmesinden oluşmaktadır (164).

Trombositten zengin fibrinin avantajları: (164, 179-181)

- Tamamen otojen
- 7.günde pik seviyeye ulaşan 21 gün süren büyüme faktörü salınımı
- Basit ve hızlı teknik
- Ucuz
- Sıgır trombini gibi herhangi bir ilave bileşene gerek yok
- Biyokimyasal işlem yok
- İlişkili immün reaksiyon yok
- İlişkili enfeksiyon yok
- “Bağışıklık düzenleyici düğüm” olarak işlev görür.
- Anti-inflamatuvar etkisi var.

Trombositten zengin fibrinin osteoblastların ve gingival/periodontal ligament fibroblastlarının hücre proliferasyonunu uyarabildiği ve oral epitel hücrelerinin büyümesini baskılayarak periodontal rejenerasyonu kolaylaştırdığı bildirilmiştir (182). Periodontolojide kemik-içi defektlerde, furkasyon tutulumunda, yönlendirilmiş doku

rejenerasyonunda, kök kapama prosedürlerinde ve ataşman kazanımında kemik greftlerine ilave olarak kullanılmaktadır (183-186). Ayrıca PRF alveoler kret augmentasyonunda, sinüs lifting prosedürlerinde ve diş çekim sonrası soket koruma işlemlerinde de kullanılabilir (187, 188).

2009 yılında trombosit konsantreleri fibrin ve lökosit içeriğine göre 4 kategoriye ayrılmıştır (168).

1. Saf-PRP (P-PRP) veya Lökosit içermeyen PRP

- Lökositleri içermez ve aktivasyondan sonra düşük yoğunlukta fibrin ağ oluşumu gözlenir.

- Sıvı solüsyon veya aktive edilmiş jel formunda kullanılabilir.

2. Saf-PRP (P-PRP) veya Lökosit içermeyen PRF

- Lökositleri içermez ve aktivasyondan sonra yüksek yoğunlukta fibrin ağ oluşumu gözlenir.

- Güçlü aktive edilmiş jel formunda kullanılır.

- Geleneksel fibrin yapıştırıcılar gibi enjekte edilemez.

3. Lökosit ve Platelet Rich Plasma (L-PRP)

- Aktivasyondan sonra düşük yoğunlukta fibrin ağ oluşumu ve lökosit içeriği gözlenir.

- Sıvı solüsyon veya aktive edilmiş jel formunda kullanılabilir

4. Lökosit ve Platelet Rich Fibrin (L-PRF)

- Aktivasyondan sonra yüksek yoğunlukta fibrin ağ oluşumu ve lökosit içeriği gözlenir.

- Güçlü aktive edilmiş jel formunda kullanılır.

- Geleneksel fibrin yapıştırıcılar gibi enjekte edilemez.

Monositler vaskülarizasyon, kemik büyümesi ve VEGF üretiminde önemli bir rol oynamaktadır. Monositlerin BMP reseptörlerine sahip olduğu bilinmektedir ve yakın zamanda BMP-2 ürettikleri keşfedilmiştir. Bu gelişmeler ışığında 2014 yılında PRF'in geliştiricisi olan Choukroun, venöz kanı daha düşük devirlerde santrifüje ederek A-PRF adı verilen ileri bir PRF formunu geliştirmiştir (189). Burdaki amaç PRF'nin daha fazla sayıda monosit içermesini sağlamaktır. A-PRF'in geleneksel PRF'e göre daha erken vaskülarizasyon, daha hızlı yumuşak doku büyümesi, daha fazla sitokin ve BMP salınımına sahip olduğu bulunmuştur (158).

2014 yılında Tunali ve arkadaşları trombositleri daha aktif hale getirebilmek amacıyla Choukroun yönteminde kullanılan cam veya cam kaplı plastik tüplerin neden olduğu olumsuz etkilerin, titanyum tüpler kullanılarak önlenmesini amaçlamışlardır. Bu amaçla, venöz kanın 10 ml'lik Grade IV titanyum tüplerde antikoagülan olmadan toplanıp 12 dk süreyle 2800 rpm'de santrifüjleyerek farklı bir trombosit konsantresi olan T-PRF'yi elde etmişlerdir. Titanyumla aktive olan trombosit agregasyonu cama benzer, ancak titanyum tüplerde elde edilen fibrin daha kalın, daha belirgin ve daha sıkı ağ yapısına sahip olup dokudaki rezorpsiyon süresi ise daha uzundur (190, 191).

Son yıllarda PRF'nin pıhtılaşma önleyici maddeler kullanmak zorunda kalmadan PRP gibi tek başına veya çeşitli biyomalzemelerle kombine kullanılabilen sıvı (enjekte edilebilen) formülasyonuna ihtiyaç duyulmuştur. Bu ihtiyaç 2014 yılında Joseph Choukroun tarafından yeni bir trombosit konsantresi olan i-PRF'nin tanıtılmasıyla son bulmuştur. İ-PRF'de, PRP'nin aksine herhangi bir antikoagülan veya ilave katkı maddesi gerekmeden kanın düşük devirde (700 rpm, 60 G) santrifüj edilmesiyle elde edilmektedir. Bu konsantre, PRF'nin enjekte edilebilen formu olup enjeksiyondan bir kaç dk sonra pıhtılaşmaktadır. Sadece beyaz kan hücrelerin ve trombositlerin değil aynı zamanda dolaşımdaki kök hücreleri ve endotel hücreleri içerdiğine inanılmaktadır. Bu nedenle, sadece bir trombosit konsantresi olarak değil, bir "kan konsantresi" olarak da kabul edilmektedir (189, 192).

2.3.3 Concentrated Growth Factor

ilk olarak 2006 yılında Sacco tarafından geliştirilmiş olan CGF, venöz kanın PRF'de olduğu gibi santrifüjlenmesi ile üretilmektedir. Bununla birlikte teknik santrifüjleme hızına göre değişmektedir. PRF'den farklı olarak CGF, venöz kandaki hücreleri ayırmak için özel bir santrifüj cihazında (Medifuge, Silfradent, İtalya) dönüşümlü ve kontrollü hızlarda (2700 rpm de 2 dk, 2400 rpm de 4 dk, 2700 rpm de 4 dk, 3000 rpm de 3 dk) santrifüj edilmesiyle elde edilmektedir. Bu santrifüj işlemi PRF'den daha büyük, daha yoğun, daha zengin fibrin blok oluşturduğu için daha iyi bir rejeneratif kapasite sağlamaktadır (193). CGF, PRF gibi erken nesil trombosit konsantrasyonlarından daha yüksek gerilme dayanımı, daha fazla büyüme faktörü, daha yüksek viskozite ve adheziv özellik göstermektedir (194, 195). CGF'nin histolojik analizinin yapıldığı bir çalışmada, anjiyogenez ve doku remodelasyonunda yer alan fibroblast ve endotel hücrelerin göçü için bir çeşit iskelet sağlayabilen; trombositleri,

lökositleri ve dolayısıyla büyüme faktörlerini içeren fibrin ağ yapısında olduğu görülmüştür (196).

2.3.4 Autologous Fibrin Glue

Autologous fibrin glue, büyüme faktörleriyle zenginleştirilmiş kemik grefti matriksi (“yapışkan kemik” ‘sticky bone’ olarak da bilinir) elde edilmesinde kullanılan bir trombosit konsantresidir. 2010 yılında Sohn tarafından tanıtılmıştır (197). AFG eldesi için 20-60 cc'lik venöz kan, antikoagülan içermeyen tüplerde özel bir santrifüj cihazında (Medifuge, Silfradent, İtalya) 2400-2700 rpm'de 2 dk boyunca santrifüjlenmesiyle elde edilmektedir ve bunun sonucunda iki katman oluşmaktadır: Alttaki katman kırmızı kan hücreleri ve üstteki katman AFG. AFG bir şırınga kullanılarak toplanmakta ve partiküllü kemik grefti ile karıştırılarak polimerizasyon için 5-10 dk dinlendirilmektedir. Bu da greftin defektlerde daha stabil kalmasını sağlayan ‘Sticky Bone’ denilen sarı renkli kütleli oluşumu ile sonuçlanmaktadır. AFG içeriği sayesinde fibrin ağına hapsolmuş biyolojik olarak katılmış kemik grefti olan sticky bone, titanyum mesh ve blok kemik prosedürlerine alternatif olarak tanıtılmıştır (198).

3. MATERYAL VE METOT

Bu randomize, kontrollü, klinik çalışma; Mayıs 2018-Şubat 2019 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na yetersiz yapışık dişeti/dişeti çekilmesi gibi mukogingival problemler ile başvuran ve bu problemlerin tedavisi için SDG operasyonu planlanan hastalarda gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan yazılı onam alındı. Helsinki Bildirgesi'ne uygun olacak şekilde tasarlanan çalışmamız için Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2018/46 protokol kodu ile onay alındı.

3.1 Hasta Seçimi

Çalışma yaşları 18 ile 53 arasında değişmekte olan, 27'si (%75) kadın ve 9'u (%25) erkek olmak üzere toplam 36 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların yaş ortalaması 31.42±9.94 yıldır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaşından büyük hastalar
- İyi oral hijyen
- Yara iyileşmesini etkileyen herhangi bir ilaç kullanmama
- Sistemik olarak sağlıklı olması,
- Sigara kullanmaması
- Pıhtılaşma bozukluğu olmayanlar
- Mide bulantısı olmayanlar
- Anti-inflamatuar ilaç alerjisi olmayanlar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

• Sistemik rahatsızlığı bulunan hastalar (diabet, hipertansiyon, radyoterapi/kemoterapi vb.)

- Yara iyileşmesini etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullananlar
- Pıhtılaşma bozukluğu olanlar
- Sigara ve alkol kullananlar
- Hamilelik ve emzirme
- Kötü oral hijyen
- Mide bulantısı olanlar

- Anti-inflamatuar ilaç alerjisi olanlar
- Düzenli şekilde kontrollere gelmeyen hastalar

3.2 Çalışma Protokolü

Bu çalışma randomize, kontrollü klinik çalışma olarak tasarlandı. Bir kontrol ve 2 test grubu olmak üzere rastgele 3 grup oluşturuldu. Her grupta 12 hasta olmak üzere toplam 36 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubundaki bireylerde, palatinal verici alana greft alındıktan sonra sadece nemli steril tampon uygulaması yapıldı. Test gruplarında ise verici alana polimerize AFG veya polimerize i-PRF uygulaması yapıldı.

3.3 Örneklem Sayısının Belirlenmesi

Bu konuyla ilgili daha önce yapılmış benzer çalışmalar değerlendirilip power analizi yapılmıştır. Yapılan power analizinde $\alpha = 0.05$, $1-\beta$ (güç) = 0.80 alındığında, SDG hastalarında palatinal verici bölgedeki tedaviye başlangıç ve bitişteki ortalama iyileşme oranının %64 olması için her bir gruptan en az 12 hasta bulunması gerektiği hesaplanmıştır (6).

3.4 Cerrahi Öncesi Değerlendirme

Operasyon öncesi tüm hastalara başlangıç periodontal tedavisi; ultrasonik aletlerle diş yüzeylerinin temizliği, gerekli görülen durumlarda Gracey küretler kullanılarak kök yüzeyi düzleştirilmesi yapıldı. Sonrasında her hastaya ağız bakımı eğitimi ve motivasyonu verildi. Faz-I periodontal tedavisini takiben, hastaların plak skoru %20'nin altında olduğunda cerrahi aşamaya geçildi.

3.5 Cerrahi Aşama

3.5.1 Alıcı Bölgenin Hazırlanması

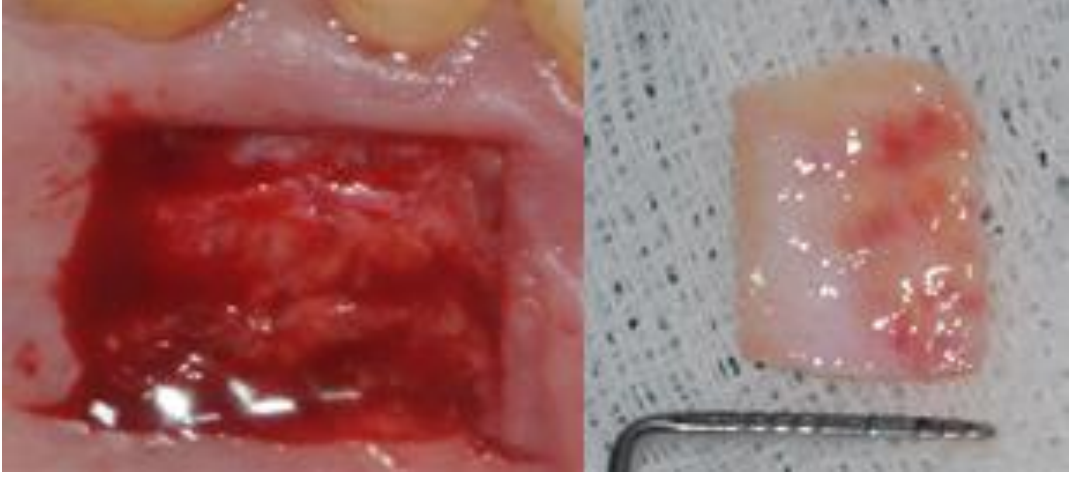
Operasyon bölgesine anestezi (Maxicaine Fort; Artikain hidroklorür 80 mg + epinefrin 0.020 mg/ampul) yapıldıktan sonra, 15 nolu bistüri (Broche Medikal) yardımıyla mukogingival birleşim boyunca horizontal insizyon yapıldı. Daha sonra kemik üzerinde periost korunarak ve ince bir tabaka bağ dokusu bırakılacak şekilde keskin disseksiyonla apikale doğru yarım kalınlık flep kaldırılarak alıcı bölge hazırlandı (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. Alıcı bölgenin hazırlanması.

3.5.2 Serbest Dişeti Greftinin Elde Edilmesi

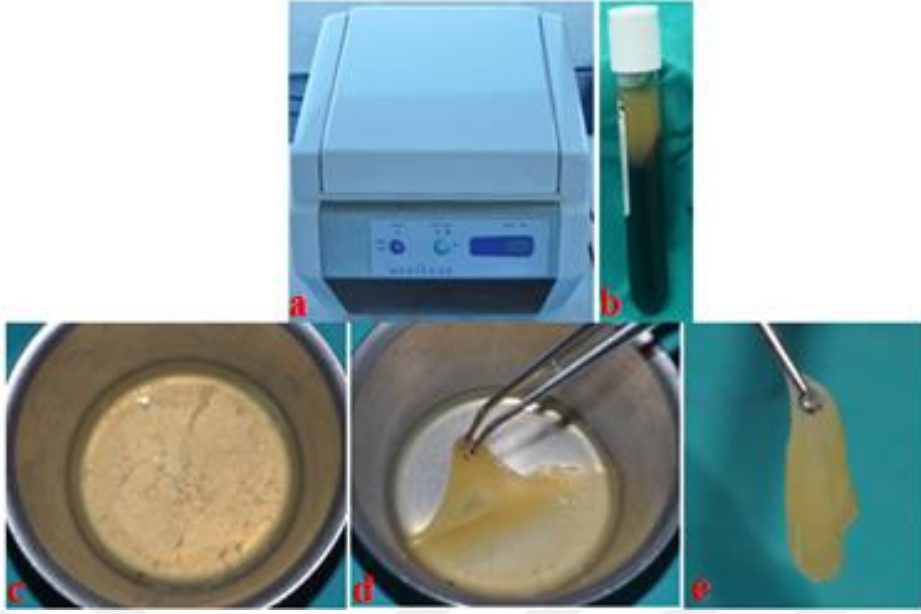
SDG sert damaktan, kanin dişin distali ile 1. molar dişin palatinal kökü arasındaki alandan, foramen palatinum majus'tan kaçınarak ve serbest dişeti kenarından en az 3 mm mesafe bırakılacak şekilde alındı. Çalışmamızda greft boyutları, alıcı bölgenin ölçülerine göre steril alüminyum folyo şablonlar kullanılarak belirlendi. İlk insizyon 15 nolu bistüri yardımıyla bu şablonun çevresini takip edecek şekilde yapıldıktan sonra bistüri damağa paralel tutularak ve verici bölgedeki doku kalınlığındaki farklılıktan dolayı ortalama greft kalınlığı 1,5-2 mm olacak şekilde greft alındı (Şekil 3.2). Test gruplarına verici damak bölgesine AFG veya i-PRF uygulandı. Kontrol grubunda, verici damak bölgesinde steril spanç yardımıyla kanama kontrolü sağlandı. Bu uygulamalardan sonra her 3 grupta da verici damak bölgesi steril alüminyum folyo ve periodontal pat ile kapatıldı.



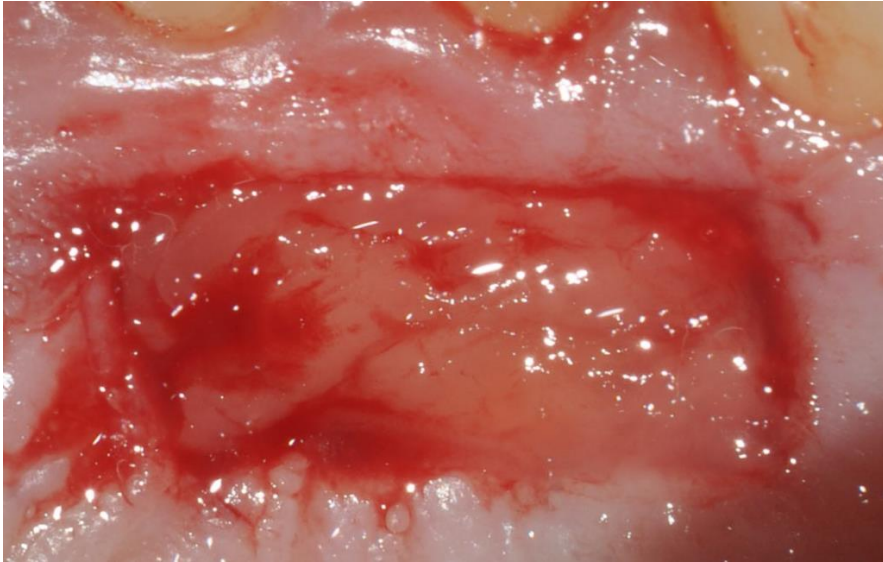
Şekil 3.2. Palatal bölgeden greftin elde edilmesi.

3.6 AFG'nin Elde Edilmesi ve Uygulanması

Hastadan alınan 9 ml venöz kan herhangi bir antikoagülan içermeyen tüpe aktarıldı. Sohn ve ark. tavsiye ettiği protokolde, tüpte toplanan venöz kan özel bir santrifüj cihazında (Medifuge, Silfradent, İtalya) 2700 rpm'de (yaklaşık 692 g) 2 dk boyunca santrifüjlenerek iki katman elde edildi: alttaki katman kırmızı kan hücreleri ve üstteki katman AFG (198). Tüpün üst kısmında bulunan AFG bir enjektör yardımıyla toplandı ve metal godeye aktarıldı. Polimerizasyon için 15-20 dk bekletildi (Şekil 3.3). Polimerizasyon oluştuğundan sonra metal godedeki polimerize AFG verici bölgedeki yara yüzeyine uygulandı (Şekil 3.4). Sonrasında steril alüminyum folyo ve periodontal pat ile palatal verici bölge kapatıldı.



Şekil 3.3. AFG'nin elde edilmesi. a) Medifuge (Silfradent, İtalya) santrifüj cihazı. b) Tam kanın santrifüj sonrası görünümü. c) Tüpün üst kısmında toplanan AFG'nin metal godeye aktarıldığındaki görünümü. d) 15-20 dk bekleme sonrası oluşan polimerize AFG'nin görünümü. e) Polimerize AFG'nin donör bölgeye uygulanmadan önceki görünümü.



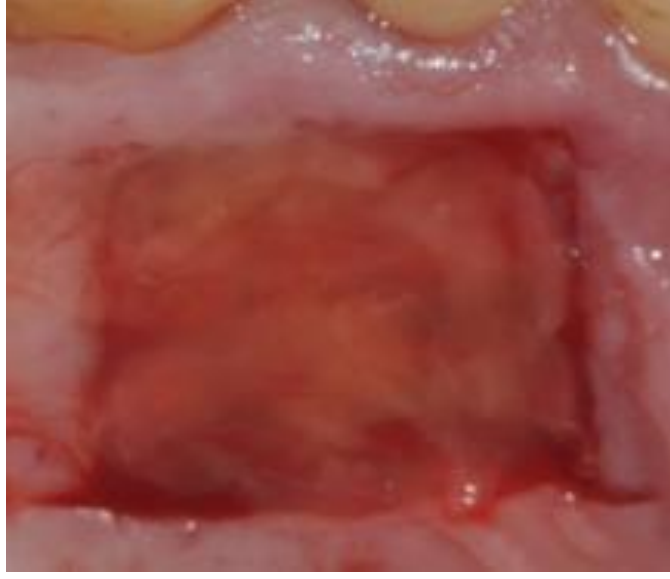
Şekil 3.4. AFG'nin palatal bölgeye uygulanması.

3.7 i-PRF'nin Elde Edilmesi ve Uygulanması

Hastadan alınan 10 ml venöz kan herhangi bir antikoagulan içermeyen tüpe aktarıldı. Toplanan venöz kan Wend ve ark. kullandığı protokoldeki G kuvveti baz alınarak 2300 rpm'de (yaklaşık 241 g) 3 dk boyunca santrifüj cihazında (PC-O2, Process for PRF, Nice, France) santrifüjlenerek iki katman elde edildi: alttaki katman kırmızı kan hücreleri ve üstteki katman i-PRF (199). Tüpün üst kısmında bulunan i-PRF bir enjektör yardımıyla toplandı ve metal godeye aktarıldı. Polimerizasyon için 20-25 dk bekletildi (Şekil 3.5). Polimerizasyon oluştuktan polimerize i-PRF verici bölgedeki yara yüzeyine uygulandı (Şekil 3.6). Sonrasında steril allüminyum folyo ve periodontal pat ile palatal verici bölge kapatıldı.



Şekil 3.5. i-PRF'nin elde edilmesi. a) PC-O2 (Process for PRF, Nice, France) santrifüj cihazı. b) Tam kanın santrifüj sonrası görünümü. c) Tüpün üst kısmında toplanan i-PRF'nin metal godeye aktarıldığındaki görünümü. d) 20-25 dk bekleme sonrası oluşan polimerize i-PRF'nin görünümü. e) Polimerize i-PRF'nin donör bölgeye uygulanmadan önceki görünümü.



Şekil 3.6. i-PRF'nin palatal bölgeye uygulanması.

3.8 Ameliyat Sonrası Bakım

Cerrahi sonrasında hastalara ihtiyaç halinde kullanmaları için parasetamol içerikli analjezik ve % 0.12 klorheksidin glukonat içerikli gargara bir hafta süre ile kullanılmak üzere reçete edildi. Yalnızca ağrı varlığında analjezik kullanımı önerildi. Ayrıca hastalara operasyon sonrasında dikkat edilmesi gereken hususlar (yeme içme önerileri vb.) sözlü ve yazılı olarak anlatıldı. Operasyon sonrası oluşabilecek herhangi bir olumsuz durum varlığında (periodontal patın düşmesi, palatal bölgede anormal kanama vb.) erken müdahale için hastanın hekime kolayca ulaşabileceği iletişim numaraları verildi.

3.9 Klinik Takipler

Hastalar postoperatif 3, 7, ve 14. günler ve 1, ve 3. aylarda kontrollere çağırılarak klinik takipler yapıldı. Bu takiplerde değerlendirilen klinik parametreler:

- Ağrı değerlendirilmesi
- H₂O₂ Köpürme Testi (Yara epitelizasyonunun değerlendirilmesi)
- Modifiye Manchester Skar Skalası (yaranın renk, kontur ve distorsiyon açısından değerlendirilmesi için)
- Landry, Turnbull, Howley İndeksi (yumuşak doku iyileşmesini değerlendirmek için)
- Palpasyonda Kanama

- Palatal verici bölgedeki doku kalınlığı

3.9.1 Postoperatif Ağrı Değerlendirilmesi

Postoperatif ağrı değerlendirilmesi için VAS kullanıldı. 100 mm lik bir çizginin iki ucuna 'ağrım yok' ve 'hayatımın en şiddetli ağrısı' şeklinde iki uç tanımı yazıldı ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun uygun olduğu yeri işaretlemesi istendi (Şekil 3.7). 'Ağrım yok' uç kısmından hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin uzunluğu milimetre cinsinden ölçülerek hastanın ağrısı belirlendi (200). Ağrı değerlendirilmesi 3. 7. 14. gün ve 1. aydaki kontrollerde yapıldı.

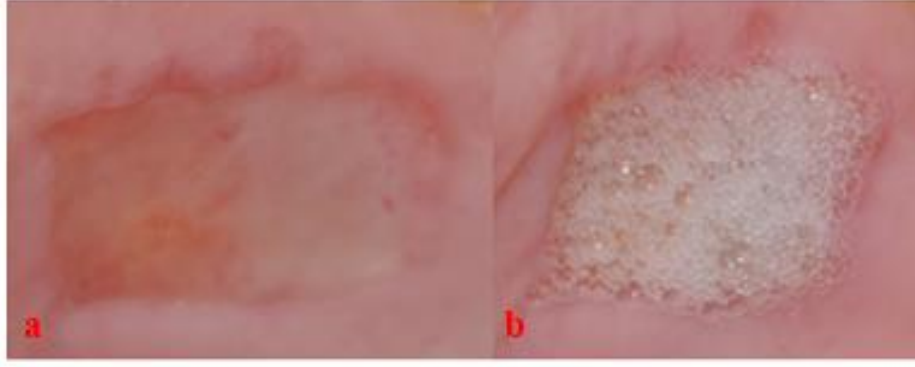


Şekil 3.7. Ağrı değerlendirmesinde kullanılan VAS.

3.9.2 H₂O₂ Köpürme Testi

Yara epitelizasyonunun tamamlanması, H₂O₂ kabarcık/köpürme testi kullanılarak klinik olarak değerlendirildi. Yara bölgesi gazlı bez ile kurulandıktan sonra yaraya % 3 hidrojen peroksit (H₂O₂) enjektör ile uygulandı. Bu testte epitelizasyon tamamlanmamışsa; H₂O₂ bağ dokusuna yayılır, katalaz enziminin su ve oksijeni serbest bırakarak klinik olarak yarada köpürme gözlenir. Epitelizasyon tamamlanmışsa; H₂O₂ bağ dokusuna yayılmaz, katalaz enzimi oksijeni serbest bırakamayacağından köpürme oluşumu gözlenmez (Şekil 3.8) (10, 201).

Bu testte H₂O₂ uygulamasının sonucu damakta köpürme var/yok şeklinde değerlendirildi. Köpürmenin olmaması epitelizasyonun tamamlandığını göstermektedir. H₂O₂ kabarcık/köpürme testi ile epitelizasyonun değerlendirilmesi 3. 7.ve 14. gün ile 1. aydaki kontrollerde yapıldı.



Şekil 3.8. H₂O₂ köpürme testi ile epitelizasyonun değerlendirilmesi. a) Uygulama öncesi görünüm. b) Köpürmenin görünümü.

3.9.3 Modifiye Manchester Skar Skalası

Modifiye Manchester Skar (MMS) skalası yaranın rengini, konturunu ve distorsiyonunu değerlendirmek için kullanıldı (202). Komşu mukoza ile karşılaştırıldığında yaranın rengi mükemmel bir eşleşme (skor 0), hafif uyumsuzluk (skor 1) veya bariz uyumsuzluk (skor 2) olarak sınıflandırıldı. Yaranın konturu, çevre dokularla karşılaştırıldığında benzer (skor 0), hafifçe kabarık veya girintili (skor 1) ve hipertrofik (skor 2) olarak değerlendirildi. Yara distorsiyonu da distorsiyon yok (skor 0), hafif distorsiyon (skor 1) ve bariz distorsiyon (skor 2) olarak kabul edildi (Tablo 3.1). Buna göre, üç kategorideki skorların toplamı yaradaki onarımın skorunu göstermekte olup toplam skor 0 ile 6 arasında değişmektedir, düşük skorlar daha iyi bir onarımı göstermektedir (6). MMS skalası ile yapılan değerlendirme 3. 7.ve 14. gün ile 1. aydaki kontrollerde yapıldı.

Tablo 3.1. Modifiye Manchester Skar skalası

Modifiye Manchester Skar Skalası	
Renk	Yaranın rengi komşu mukoza ile karşılaştırıldığında; <ul style="list-style-type: none">• Mükemmel (skor 0)• Hafif uyumsuzluk (skor 1)• Bariz uyumsuzluk (skor 2)
Kontur	Yaranın konturu, çevre dokularla karşılaştırıldığında; <ul style="list-style-type: none">• Benzer (skor 0)• Hafifçe kabarık veya girintili (skor 1)• Hipertrofik (skor 2)
Distorsiyon	<ul style="list-style-type: none">• Distorsiyon yok (skor 0),• Hafif distorsiyon (skor 1)• Bariz distorsiyon (skor 2)

3.9.4 Landry, Turnbull, Howley Yara İyileşme İndeksi

İyileşme sürecini kızarıklık, kanama varlığı, granülasyon dokusu, epitelizasyon ve süpürasyona göre sınıflandıran Landry, Turnbull, Howley (LTH) indeksi (203) kullanılarak yara iyileşmesi değerlendirildi. Bu indekste iyileşme 1 (çok kötü iyileşme) ile 5 (mükemmel iyileşme) arasında skorlanır (Tablo 3.2) (204). LTH indeksi ile yapılan yara iyileşme sürecinin değerlendirilmesi 3. 7.ve 14. gün ile 1. ve 3. aydaki kontrollerde yapıldı.

Tablo 3.2. Landry, Turnbull, Howley Yara İyileşme İndeksi

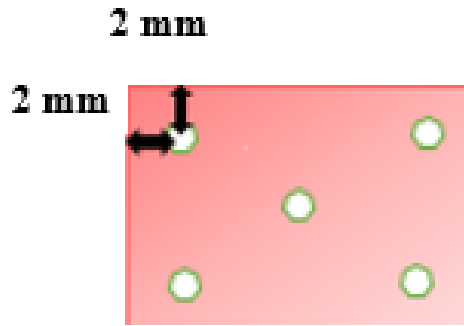
LTH YARA İYİLEŞME İNDEKSİ	
1- ÇOK KÖTÜ	<ul style="list-style-type: none">• Doku rengi gingiva kırmızısından %50 veya daha fazla• Palpasyonda kanama• Granülasyon doku varlığı• İnsizyon marjinde epitel kaybı• Süpürasyon varlığı
2- KÖTÜ	<ul style="list-style-type: none">• Doku rengi gingiva kırmızısından %50 veya daha fazla• Palpasyonda kanama• Granülasyon doku varlığı• Konnektif doku ekspoze ve insizyon marjini epitelize olmamış• Süpürasyon yok
3- İYİ	<ul style="list-style-type: none">• Doku rengi %25-50 arası gingiva kırmızı• Palpasyonda kanama yok• Granülasyon doku yok• İnsizyon marjinde konnektif doku ekspoze değil• Süpürasyon yok
4- ÇOK İYİ	<ul style="list-style-type: none">• Doku rengi gingiva kırmızısından %25 daha az• Palpasyonda kanama yok• Granülasyon doku yok• İnsizyon marjinde konnektif doku ekspoze değil• Süpürasyon yok
5- MÜKEMMEL	<ul style="list-style-type: none">• Tüm doku rengi pembe• Palpasyonda kanama yok• Granülasyon doku yok• İnsizyon marjinde konnektif doku ekspoze değil• Süpürasyon yok

3.9.5 Palpasyonda Kanama

Kanama durumu postoperatif 3. ve 7. günlerde ıslak steril gazlı bezin yara yüzeyine teması ile var/yok şeklinde değerlendirildi.

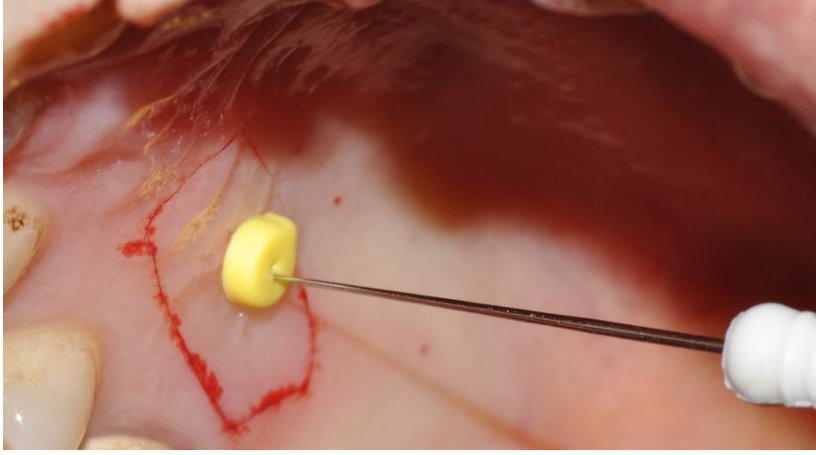
3.9.6 Palatal Verici Bölgedeki Doku Kalınlığı

Verici bölgesindeki doku kalınlığı, 5 spesifik noktadan (alınacak greftin sınırlarına 2'şer mm uzaklıktan 4 köşe noktası ve orta noktası olacak şekilde) anestezi uygulanmış dokuda 15 nolu endodontik spreader ile ölçüldü (Şekil 3.9 ve 3.10). Dokuya dik tutulan endodontik spreader, kemik yüzeyine temas edene kadar palatal dokuda ilerletildi, plastik stoper ile sabitlenen penetrasyon derinliği 0.01 mm hassasiyete sahip dijital kumpas (Loyka, KMP100, Çin) kullanılarak ölçüldü ve ortalaması alınarak cerrahi öncesi verici palatal bölgedeki başlangıç doku kalınlığı belirlendi. Ölçüm yapılan noktaların komşu diş marjinlerine uzaklığı periodontal sond yardımıyla ölçülerek kaydedildi. Aynı prosedür ameliyattan sonraki 1. ve 3. ay tekrarlandı ve verici bölgesindeki ameliyat sonrası doku kalınlığı olarak kaydedildi.



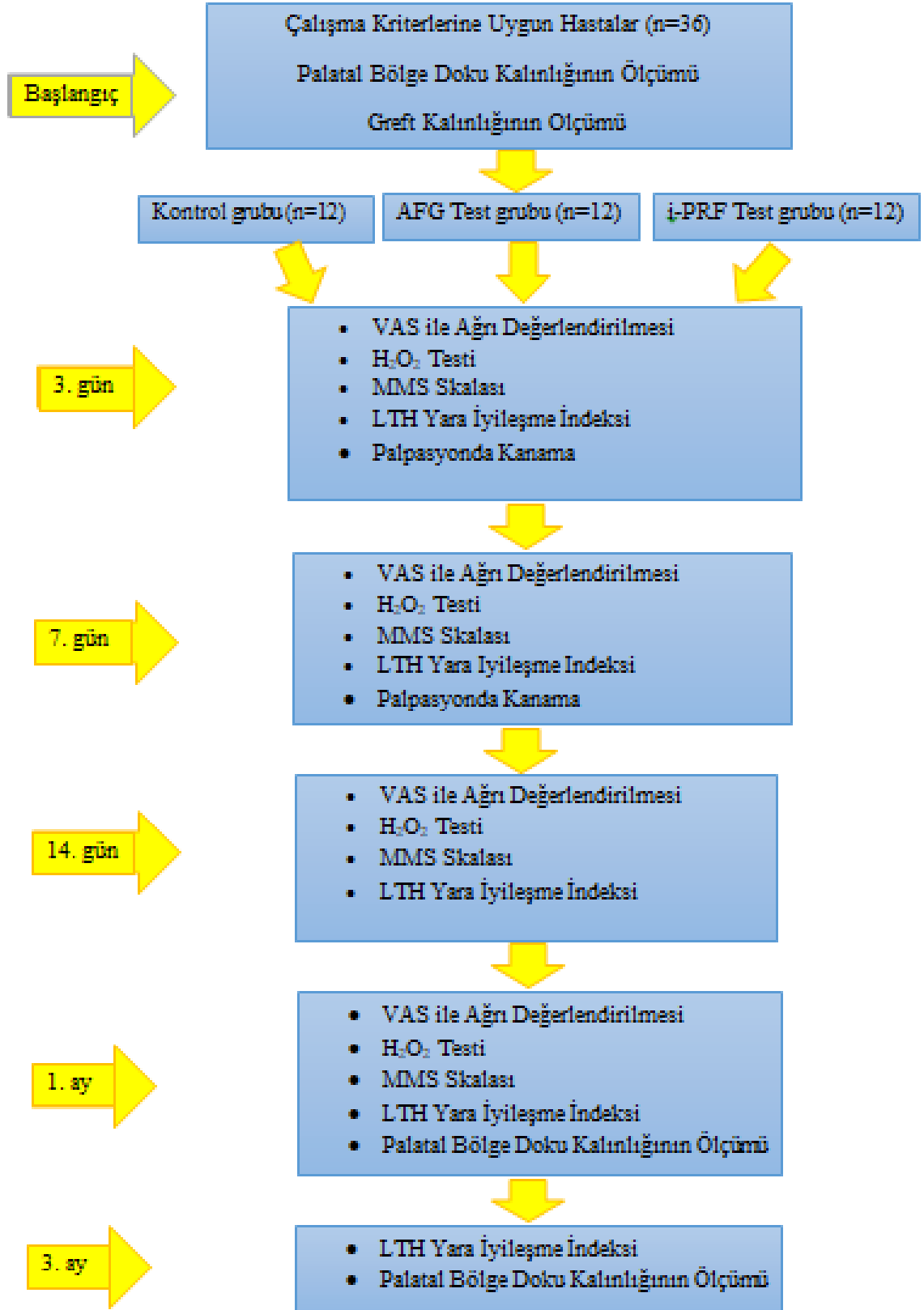
Şekil 3.9. Doku kalınlığı ölçümü yapılan noktaların tespiti

Operasyon esnasında greft kalınlığının tespiti için greftin 5 noktasından (greft kenarlarına 2'şer mm uzaklıktan 4 köşe noktası ve orta noktası olacak şekilde) ölçüm yapılarak ortalaması alındı.



Şekil 3.10. Palatal doku kalınlığının ölçümü

Greft elde edildikten sonra palatal bölgede rezidüel doku kalınlığı (RDK), başlangıç doku kalınlığından greft kalınlığının çıkarılmasıyla hesaplandı. Palatal bölgedeki yara yüzey alanı, alınan greftin uzunluğu ve genişliğinin çarpımı ile elde edildi. Greft boyutları, periodontal sond (PCP-UNC15, Hu-Friedy) yardımıyla ölçüldü.



Şekil 3.11. Çalışma planı

3.10 İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Fisher Freeman Halton testi kullanıldı.



4. BULGULAR

Çalışma yaşları 18 ile 53 arasında değişmekte olan, 27'si (%75) kadın ve 9'u (%25) olmak üzere toplam 36 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların yaş ortalaması 31.42 ± 9.94 yıldır. Sonuçlar “Kontrol”, “AFG” ve “i-PRF” olmak üzere 12’şer kişilik üç grup altında değerlendirilmiştir.

4.1 Demografik Veriler

Demografik veriler Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Gruplar arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p: 0.020$; $p < 0.05$). i-PRF grubundaki erkek olgu oranı (%50), AFG grubundan (%0) anlamlı şekilde yüksektir ($p: 0.014$; $p < 0.05$). Diğer gruplar arasında cinsiyet dağılımları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Tablo 4.1. Grupların yaş ve cinsiyet açısından değerlendirilmesi

	Kontrol	AFG	i-PRF	p
Yaş $_{Ort \pm ss}$	$32,08 \pm 9,46$	$33,25 \pm 10,97$	$28,92 \pm 9,66$	¹ 0,556
Cinsiyet $_{n, \%}$				
Kadın	9 (%75)	12 (%100)	6 (%50)	² 0,020*
Erkek	3 (%25)	0 (%0)	6 (%50)	

¹Oneway ANOVA test

²Fisher Freeman Halton Test

* $p < 0.05$

4.2 Klinik Bulgular

Gruplar arasında yara yüzey alanı, greft kalınlığı ve RDK ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$)(Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Grupların yara yüzey alanı, greft kalınlığı ve rezidüel doku kalınlığı açısından değerlendirilmesi

	Kontrol	AFG	i-PRF	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Yara yüzey alanı	91,5±27,37	97,5±21,58	79,67±18,9	0,168
Greft Kalınlığı	1,66±0,12	1,68±0,12	1,74±0,09	0,203
RDK	2,65±0,46	2,4±0,49	2,52±0,53	0,485

Oneway ANOVA Test RDK: Rezidüel doku kalınlığı

4.3 Palatal Doku Kalınlığı Verileri

Gruplar arasında başlangıç, 1.ay ve 3.ay doku kalınlığı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Grupların doku kalınlığı açısından değerlendirilmesi

Doku Kalınlığı	Kontrol	AFG	i-PRF	¹p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Başlangıç	4,31±0,38	4,09±0,42	4,26±0,52	0,439
1.ay	4,01±0,41	3,66±0,33	4,08±0,58	0,066
3.ay	4,22±0,33	4,16±0,44	4,33±0,52	0,625
² p	0,001*	0,000*	0,004*	
Başlangıç-1.ay ³ p	0,001*	0,000*	0,042*	
Başlangıç-3.ay ³ p	0,071	0,128	0,790	
1.ay-3.ay ³ p	0,002*	0,000*	0,002*	

Oneway ANOVA Test

Kontrol grubunda; başlangıç, 1.ay ve 3.ay doku kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.05$). Başlangıç doku kalınlığına göre 1.ayda görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0.05$); başlangıca göre 3.ayda anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$). 1.ay doku kalınlığına göre 3.ayda görülen artış da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

AFG grubunda; başlangıç, 1.ay ve 3.ay doku kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.000$; $p<0.05$). Başlangıç doku kalınlığına

göre 1.ayda görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0.05$); başlangıca göre 3.ayda anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$). 1.ay doku kalınlığına göre 3.ayda görülen artış da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

i-PRF grubunda; başlangıç, 1.ay ve 3.ay doku kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.004$; $p<0.05$). Başlangıç doku kalınlığına göre 1.ayda görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0.05$); başlangıca göre 3.ayda anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$). 1.ay doku kalınlığına göre 3.ayda görülen artış da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

4.4 H₂O₂ Köpürme Testi

H₂O₂ köpürme testi sonuçları Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Operasyon sonrası 3.gün ve 7.günde tüm olgularda H₂O₂ köpürme testi sonucunda köpürme görülmüştür. Operasyon sonrası 14.günde köpürme görülme oranları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.005$; $p<0.05$). Kontrol grubunda 14.günde köpürme görülme oranı (%100), AFG grubundan (%41.7) ve i-PRF grubundan (%58.3) anlamlı şekilde yüksektir ($p_1:0.005$; $p_2:0.037$; $p<0.05$). AFG ve i-PRF grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.4. Grupların H₂O₂ köpürme testi sonuçları açısından değerlendirilmesi

H ₂ O ₂ köpürme testi	Kontrol	AFG	i-PRF	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Operasyon sonrası 3.gün	12 (%100)	12 (%100)	12 (%100)	-
Operasyon sonrası 7.gün	12 (%100)	12 (%100)	12 (%100)	-
Operasyon sonrası 14.gün	12 (%100)	5 (%41,7)	7 (%58,3)	0,005*
Operasyon sonrası 1.ay	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	-

Fisher Freeman Halton Test

**p<0.05*

4.5 Modifiye Manchester Skar Skalası Verileri

Modifiye Manchester Skar skalası ile değerlendirme sonuçları Tablo 4.5 ve Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Grupların Modifiye Manchester Skar skalası açısından değerlendirilmesi

		Kontrol	AFG	i-PRF	p
MMS-Renk		n (%)	n (%)	n (%)	
Operasyon sonrası 3.gün	Hafif uyumsuzluk	0 (%0)	3 (%25)	1 (%8,3)	¹ 0,294
	Bariz uyumsuzluk	12 (%100)	9 (%75)	11 (%91,7)	
Operasyon sonrası 7.gün	Hafif uyumsuzluk	2 (%16,7)	9 (%75)	7 (%58,3)	² 0,013*
	Bariz uyumsuzluk	10 (%83,3)	3 (%25)	5 (%41,7)	
Operasyon sonrası 14.gün	Hafif uyumsuzluk	8 (%66,7)	12 (%100)	9 (%75)	¹ 0,124
	Bariz uyumsuzluk	4 (%33,3)	0 (%0)	3 (%25)	
Operasyon sonrası 1.ay	Mükemmel	5 (%41,7)	12 (%100)	6 (%50)	² 0,005*
	Hafif uyumsuzluk	7 (%58,3)	0 (%0)	6 (%50)	
MMS-Kontur					
Operasyon sonrası 3.gün	Hafif kabarık veya girintili	1 (%8,3)	11 (%91,7)	10 (%83,3)	¹ 0,000*
	Hipertrofik	11 (%91,7)	1 (%8,3)	2 (%16,7)	
Operasyon sonrası 7.gün	Hafif kabarık veya girintili	8 (%66,7)	12 (%100)	10 (%83,3)	¹ 0,131
	Hipertrofik	4 (%33,3)	0 (%0)	2 (%16,7)	
Operasyon sonrası 14.gün	Benzer	0 (%0)	12 (%100)	0 (%0)	¹ 0,000*
	Hafif kabarık veya girintili	10 (%83,3)	0 (%0)	12 (%100)	
	Hipertrofik	2 (%16,7)	0 (%0)	0 (%0)	
Operasyon sonrası 1.ay	Benzer	11 (%91,7)	12 (%100)	12 (%100)	¹ 1,000
	Hafif kabarık veya girintili	1 (%8,3)	0 (%0)	0 (%0)	
MMS-Distorsiyon					
Operasyon sonrası 3.gün	Hafif distorsiyon	2 (%16,7)	7 (%58,3)	9 (%75)	² 0,013*
	Bariz distorsiyon	10 (%83,3)	5 (%41,7)	3 (%25)	
Operasyon sonrası 7.gün	Hafif distorsiyon	7 (%58,3)	11 (%91,7)	11 (%91,7)	¹ 0,165
	Bariz distorsiyon	5 (%41,7)	1 (%8,3)	1 (%8,3)	
Operasyon sonrası 14.gün	Yok	0 (%0)	8 (%66,7)	1 (%8,3)	¹ 0,000*
	Hafif distorsiyon	10 (%83,3)	3 (%25)	11 (%91,7)	
	Bariz distorsiyon	2 (%16,7)	1 (%8,3)	0 (%0)	
Operasyon sonrası 1.ay	Yok	11 (%91,7)	12 (%100)	10 (%83,3)	¹ 0,758
	Hafif distorsiyon	1 (%8,3)	0 (%0)	2 (%16,7)	

¹Fisher Freeman Halton²Ki-kare Test

*p<0.05

Gruplar arasında operasyon sonrası 3.gün ve 14.gün MMS-renk değerlendirmeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplar arasında operasyon sonrası 7.gün MMS-renk değerlendirmeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.013; p<0.05). Kontrol grubunda bariz uyumsuzluk görülme oranı (%83.3), AFG grubundan (%25) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p:0.014; p<0.05). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplar arasında operasyon sonrası 1.ay MMS-renk değerlendirmeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.005; p<0.05). AFG grubunun mükemmel olma oranı (%100), Kontrol grubundan (%41.7) ve i-PRF grubundan (%50) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p₁:0.005; p₂:0.014; p<0.05). Kontrol ve i-PRF grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplar arasında operasyon sonrası 3.gün MMS-kontur değerlendirmeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.000; p<0.05). Kontrol grubunun hipertrofik olma oranı (%91.7), AFG grubundan (%8.3) ve i-PRF grubundan (%16.7) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p₁:0.001; p₂:0.000; p<0.05). AFG ve i-PRF grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplar arasında operasyon sonrası 14.gün MMS-kontur değerlendirmeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.000; p<0.05). AFG grubunun benzer olma oranı (%100), Kontrol grubundan (%0) ve i-PRF grubundan (%0) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p₁:0.000; p₂:0.000; p<0.05). Kontrol ve i-PRF grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplar arasında operasyon sonrası 7.gün ve 1.ay MMS-kontur değerlendirmeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplar arasında operasyon sonrası 3.gün MMS-distorsiyon değerlendirmeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.013; p<0.05). Kontrol grubunda bariz distorsiyon görülme oranı (%83.3), i-PRF grubundan (%25) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p:0.014; p<0.05). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplar arasında operasyon sonrası 14.gün MMS-distorsiyon değerlendirmeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.000; p<0.05). AFG grubunda hafif distorsiyon görülme oranı (%25), Kontrol grubundan (%83.3) ve i-PRF grubundan (%91.7) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p₁:0.002; p₂:0.003; p<0.05). Kontrol ve i-PRF grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplar arasında operasyon sonrası 7.gün ve 1.ay MMS-distorsiyon değerlendirmeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında operasyon sonrası 3.gün MMS-Toplam skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.000$; $p<0.05$). Anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonrasında; Kontrol grubunun operasyon sonrası 3.gün MMS-Toplam skorları, AFG ve i-PRF gruplarından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p_2:0.000$; $p<0.05$). AFG ve i-PRF grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında operasyon sonrası 7.gün MMS-Toplam skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.005$; $p<0.05$). Anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonrasında; Kontrol grubunun operasyon sonrası 7.gün MMS-Toplam skorları, AFG ve i-PRF gruplarından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.002$; $p_2:0.019$; $p<0.05$). AFG ve i-PRF grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.6. Grupların MMS-Toplam skoru açısından değerlendirilmesi

MSS-Toplam	Kontrol	AFG	i-PRF	P
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Operasyon sonrası 3.gün	5,75±0,62 (6)	4,17±0,83 (4)	4,33±0,78 (4)	0,000*
Operasyon sonrası 7.gün	4,58±0,9 (4,5)	3,33±0,65 (3)	3,67±0,98 (3)	0,005*
Operasyon sonrası 14.gün	3,75±1,06 (3)	1,5±0,67 (1)	3,17±0,39 (3)	0,000*
Operasyon sonrası 1.ay	0,83±0,72 (1)	0±0 (0)	0,5±0,52 (0,5)	0,002*

Kruskal Wallis Test

* $p<0.05$

Gruplar arasında operasyon sonrası 14.gün MMS-Toplam skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.000$; $p<0.05$). Anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonrasında; AFG grubunun operasyon sonrası 14.gün MSS-Toplam skorları, Kontrol ve i-PRF gruplarından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p_2:0.000$; $p<0.05$). Kontrol ve i-PRF grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında operasyon sonrası 1.ay MMS-Toplam skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.002$; $p<0.05$). Anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonrasında; AFG grubunun operasyon sonrası 1.ay MMS-Toplam skorları, Kontrol ve i-PRF gruplarından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p_1:0.001$; $p_2:0.006$; $p<0.05$). Kontrol ve i-PRF grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

4.6 Palpasyonda Kanama Verileri

Palpasyonda kanama verileri Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Operasyon sonrası 3.günde palpasyonda kanama görülme oranları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.000$; $p<0.05$). Kontrol grubunda 3.günde kanama oranı (%75), AFG grubundan (%0) ve i-PRF grubundan (%16.7) anlamlı şekilde yüksektir ($p_1:0.000$; $p_2:0.004$; $p<0.05$). AFG ve i-PRF grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.7. Grupların palpasyonda kanama sonuçları açısından değerlendirilmesi

Palpasyonda Kanama	Kontrol	AFG	i-PRF	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Operasyon Sonrası 3.gün	9 (%75)	0 (%0)	2 (%16,7)	0,000*
Operasyon Sonrası 7.gün	1 (%8,3)	0 (%0)	0 (%0)	1,000

Fisher Freeman Halton Test

* $p<0.05$

Operasyon sonrası 7.gün Kontrol grubunda sadece 1 olguda palpasyonda kanama görülürken, AFG ve i-PRF gruplarında kanama görülmemiştir ($p>0.05$).

4.7 Landry, Turnbull, Howley Yara İyileşme İndeksi Verileri

Yara iyileşme indeksi verileri Tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Operasyon sonrası 3.gün LTH düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.000$; $p<0.05$). AFG grubunun 3.gün LTH düzeyinin iyi olma oranı (%100), Kontrol grubundan (%8.3) ve i-PRF grubundan (%25) anlamlı şekilde yüksektir ($p_1:0.000$; $p_2:0.000$; $p<0.05$). Kontrol ve i-PRF grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Operasyon sonrası 7.gün LTH düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.000$; $p<0.05$). AFG grubunun 7.gün LTH düzeyinin çok iyi olma oranı (%91.7), Kontrol grubundan (%0) ve i-PRF grubundan (%0) anlamlı şekilde yüksektir ($p_1:0.000$; $p_2:0.000$; $p<0.05$). Kontrol ve i-PRF grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.8. Grupların Landry, Turnbull, Howley yara iyileşme indeksi açısından değerlendirilmesi

	LTH	Kontrol	AFG	i-PRF	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Operasyon sonrası 3. gün	Kötü	11 (%91,7)	0 (%0)	9 (%75)	² 0,000*
	İyi	1 (%8,3)	12 (%100)	3 (%25)	
Operasyon sonrası 7. gün	Kötü	1 (%8,3)	0 (%0)	1 (%8,3)	¹ 0,000*
	İyi	11 (%91,7)	1 (%8,3)	11 (%91,7)	
	Çok iyi	0 (%0)	11 (%91,7)	0 (%0)	
Operasyon sonrası 14. gün	İyi	10 (%83,3)	0 (%0)	7 (%58,3)	¹ 0,000*
	Çok iyi	2 (%16,7)	6 (%50)	5 (%41,7)	
	Mükemmel	0 (%0)	6 (%50)	0 (%0)	
Operasyon sonrası 1.ay	Çok iyi	10 (%83,3)	0 (%0)	7 (%58,3)	² 0,000*
	Mükemmel	2 (%16,7)	12 (%100)	5 (%41,7)	
Operasyon sonrası 3.ay	Mükemmel	12 (%100)	12 (%100)	12 (%100)	-

¹Fisher Freeman Halton

²Ki-kare Test

* $p<0.05$

Operasyon sonrası 14.gün LTH düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.000$; $p<0.05$). AFG grubunun 14.gün LTH düzeyinin mükemmel olma oranı (%50), Kontrol grubundan (%0) ve i-PRF grubundan (%0) anlamlı şekilde yüksektir ($p_1:0.000$; $p_2:0.000$; $p<0.05$). Kontrol ve i-PRF grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Operasyon sonrası 1.ay LTH düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.000$; $p<0.05$). AFG grubunun 1.ay LTH düzeyinin mükemmel olma oranı (%100), Kontrol grubundan (%16.7) ve i-PRF grubundan (%41.7) anlamlı şekilde yüksektir ($p_1:0.000$; $p_2:0.005$; $p<0.05$). Kontrol ve i-PRF grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Operasyon sonrası 3.ayda tüm grupların LTH düzeyleri mükemmeldir.

4.8 Ağrı Değerlendirmesi Verileri

Ağrı değerlendirme verileri Tablo 4.9’da verilmiştir.

Gruplar arasında operasyon sonrası 3.gün VAS skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında operasyon sonrası 7.gün VAS skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.005$; $p<0.05$). Anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonrasında; AFG grubunun operasyon sonrası 7.gün VAS skorları, kontrol ve i-PRF gruplarından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p_1:0.005$; $p_2:0.005$; $p<0.05$). Kontrol ve i-PRF grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.9. Grupların VAS açısından değerlendirilmesi

VAS	Kontrol	AFG	i-PRF	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Operasyon Sonrası 3.gün	33,67±20,99 (30)	16,08±16,37 (17)	27,92±14,38 (25)	0,065
Operasyon Sonrası 7.gün	33,33±18,42 (33)	11,67±15,34 (3)	32,42±16,27 (35,5)	0,005*
Operasyon Sonrası 14.gün	16,67±16,48 (15,5)	1,08±3,75 (0)	6,33±9,31 (0)	0,009*
Operasyon Sonrası 1.ay	0±0 (0)	0±0 (0)	0,83±2,89 (0)	0,368

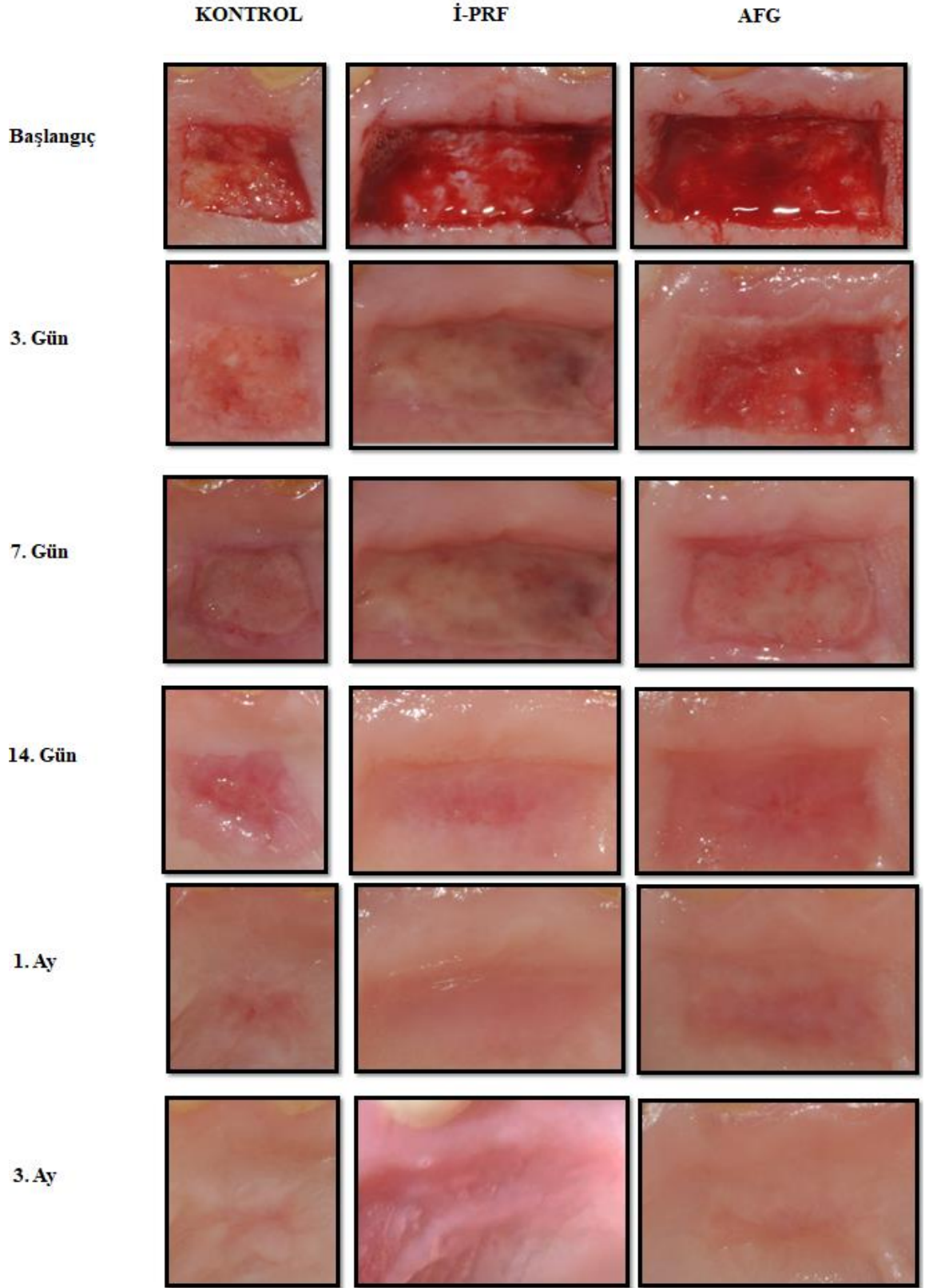
Kruskal Wallis Test * $p<0.05$

Gruplar arasında operasyon sonrası 14.gün VAS skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.009$; $p<0.05$). Anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonrasında; Kontrol grubunun operasyon sonrası 14.gün VAS skorları, AFG grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p:0.003$; $p<0.05$). Kontrol ve i-PRF grupları arasında anlamlı bir farklılık

bulunmamaktadır ($p>0.05$). AFG ve i-PRF grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında operasyon sonrası 1.ay VAS skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).





Şekil 4.1. Gruplara ve günlere göre palatal verici bölgeki yara iyileşmesi.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, enjekte edilebilir trombosit konsantrelerinden olan i-PRF ve AFG'nin, SDG sonrası palatal yara iyileşmesi üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar, SDG operasyonlarında donör bölgede postoperatif hasta rahatsızlığını azaltılması ve yara iyileşmesini hızlandırması açısından AFG ve i-PRF kullanımının yararlı olduğunu göstermektedir.

Serbest dişeti grefti, yapışık dişetini arttırmada en güvenilir yöntem olarak kabul edilir ve en sık kullanılan tekniklerden biridir. Verici bölge olarak dişsiz kret bölgeleri, retromolar bölge ve damak bölgesi tercih edilebilirken insizyonların kolay yapılabilmesi, geniş bir keratinize band alınabilmesi ve ideal doku kalınlığı açısından damak bölgesi en çok tercih edilen optimal verici sahadır (4, 205).

Serbest dişeti greftinde donör bölgede açık bir yara bölgesi kalmakta ve iyileşmesi yaklaşık 2-4 hafta sürmektedir (151). Sekonder iyileşmeye bırakılan bu açık yara bölgesinde kanama, ağrı, yanma, parestezi, mukosel, herpetik lezyon, enfeksiyon ve yara iyileşmesinde gecikme en sık karşılaşılan komplikasyonlar olup hasta konforunu olumsuz etkilemektedir (5, 206).

Del Pizzo ve ark. (2002), bağ doku grefti (BDG) eldesi için üç farklı cerrahi prosedür olan tek insizyon tekniği, SDG tekniği ve trap-door tekniğini karşılaştırarak palatal yaranın erken iyileşme sonuçlarını değerlendirdiği çalışmada; SDG hastalarında operasyon sonrası donör bölgede, birinci haftadaki kanama ve rahatsızlık skorlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (207). 2006 yılında Griffin ve ark., SDG veya subepitelyal BDG prosedürlerinden sonra komplikasyon oluşma sıklığını karşılaştırdıkları çalışmada; SDG prosedürleri uygulanan hastalarda, subepitelyal BDG prosedürleri uygulananlara kıyasla cerrahi sonrası ağrı veya kanama gelişme olasılığı üç kat daha fazla olduğunu raporlamışlardır (46). 2008 Wessel ve Tatakis, SDG ve BDG operasyonları sonrası ağrı ve analjezik kullanımı gibi hasta bazlı sonuçları karşılaştırdıkları çalışmada; postoperatif 3. gündeki ağrının SDG donör alanda, BDG donör alana göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, analjezik kullanımı SDG grubunda daha yüksek olup ağrı düzeyiyle ilişkili bulunmuştur (208).

Serbest dişeti grefti sonrası, donör bölge komplikasyonlarını azaltmanın en iyi yolunu belirlemeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda hemostatik ajanlar, mekanik bariyerler, ozonlanmış yağ, bitkisel ürünler, antibakteriyel ve

antiseptik ajanlar, biyoaktif maddeler, düşük doz lazer terapisi ve trombosit konsantrasyonları test edilmiştir (7, 8, 11-13, 47, 151, 153, 209-212).

Rossmann ve Rees, otojen yumuşak doku greftleri için donör dokusu alındıktan sonra damakta hemostaz sağlamada 3 yöntemin (okside rejenere selüloz, rezorbe olabilen jelatin sünger, basınçlı steril gazlı bez uygulaması) etkinliğini değerlendirmişlerdir. Serbest yumuşak doku greftlerinde palatal yaraların tedavisi için hemostatik ajanların kullanımının tercih edilebileceği sonucuna varılmıştır (47). Kim ve ark., topikal hemostatik ajan olarak bizmut subgallat kullandıkları çalışmada, köpeklerin palatal yaralarının erken iyileşme sürecini değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda bizmut subgallatın köpeklerde palatal mukozanın doku tamirine katkı sağlamadığını bildirmişlerdir (11).

Shanmugam ve ark. yaptıkları çalışmada, öjenolsüz örtücü (dressing) (Coe-Pak™) ve kollajen örtücünün (Colla Cote®) palatal yara iyileşmesinde etkinliğini ağrı, yanma hissi, renk, doku kıvam, mukoza kalınlığı parametreleri ve histolojik inceleme yönünden karşılaştırmışlardır. Kollajen örtücü grubunda öjenolsüz örtücü grubuna göre subjektif ve objektif parametrelerde anlamlı düzelme görülmüştür. Histolojik incelemede kollajen oluşumu ve turn-overının, kollajen örtücü grubunda daha fazla olduğu bulunmuştur (153). Thoma ve ark. yaptıkları hayvan çalışmasında, kollajen matrisin palatal bölgede erken yara iyileşmesi, yara hassasiyeti ve estetik üzerindeki etkilerini spontan iyileşmeyle karşılaştırmışlardır. Kollajen matris kullanımı, ilk haftadaki spontan iyileşmeyle karşılaştırıldığında yara iyileşmesini artırdığı hızlı re-epitelizasyon ile belgelenmiştir. Renk uyumu ve yara hassasiyeti ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (13).

Kozlowsky ve ark. yaptıkları hayvan çalışmasında, topikal olarak uygulanan antimikrobiyal ajanların (% 0.12 klorheksidin diglukonat solüsyonu, % 1 klorheksidin diglukonat jel, fenolik bileşik solüsyonu (Listerine®), amin/stanoz florür solüsyonu (Meridol®) ve serum fizyolojik) sıçanlarda palatal yara üzerine etkisini değerlendirmişlerdir. Test edilen antimikrobiyal ajanlar yara kapanma oranı üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olmazken, en iyi sonuçların %1 klorheksidin diglukonat jel ve Listerine® ile elde edildiği bildirilmiştir (7). Hammad ve ark., topikal klorheksidin, hyaluronan ve allantoin kullanımının ratlarda palatal bölgedeki eksizyonel yaraların iyileşmesi üzerindeki etkilerini karşılaştırmışlardır. Test edilen ajanların hiçbiri yara iyileşme oranını olumsuz etkilemediği, pozitif sonuçların klorheksidin ve hyaluronan gruplarında elde edildiğini raporlamışlardır (211).

Patel ve ark., topikal ozonlanmış yağın SDG cerrahi bölgelerde erken iyileşme üzerindeki terapötik etkilerini değerlendirmişlerdir. Sitolojik bulgular; ozon grubunda kontrol grubuna göre, postoperatif 7, 14. ve 21. günlerde ve 2, 3. ve 8. ayda epitelizasyonda anlamlı bir iyileşme olduğunu göstermiştir (12).

2013 yılında Fırat ve ark. düşük doz lazer tedavisinin palatal mukoperiostal yara iyileşmesi ve oksidatif stres durumu üzerine etkilerini araştırmışlardır. 940 nm dalga boyunda bir diyot lazeri ve 10 J/cm²'lik doz kullanımının fibroblastların indüklenmesi yoluyla palatal mukoperiostal yaralar üzerinde pozitif iyileştirici etki ortaya çıkardığı ve oksidatif stres durumunun düşük doz lazer tedavisinden etkilenmediğini bildirmişlerdir (8).

Yara iyileşmesi farklı hücre tipleri, sitokin mediatörleri ve hücre dışı matris bileşenleri arasındaki karmaşık bir dizi etkileşimi içerir. Çalışmalar, yara iyileşme sürecinin inflamatuvar hücreler tarafından kontrol edilen organize bir olay olduğunu ortaya koymuştur (213-215). Bu hücreler birbirleriyle ve çevreleri ile olan iletişimi trombositlerden salınan PDGF, FGF, EGF, TGF- β ve IGF-I büyüme faktörlerindeki polipeptidler aracılığıyla sağlamaktadır (209).

İyileşme sürecini hızlandırmanın yanı sıra, yan etkileri azaltabilecek ve daha az invaziv olan yeni tedavi yöntemleri bulmak için sürekli araştırmalar yapılmaktadır. SDG prosedürünün en büyük sorunlarından biri, donör bölgede iyileşme için uzun zaman gerektiren büyük bir yara alanına neden olmasıdır. İyileşme sürecini hızlandırmak için büyüme faktörleri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Robson ve Phillips, topikal PDGF'nin insan diyabetik ve dekübit ülserlerinin tedavisinde etkinliğini araştırdıkları çalışmada; PDGF'nin yalnızca plaseboya göre daha hızlı ve tam yara kapanması ile sonuçlandığını bildirmişlerdir. (216). Brown ve Nanney, EGF'nin yaralara topikal uygulanmasının epidermal rejenerasyon hızını 1,5 gün hızlandırdığını bildirmişlerdir (217). 2011 yılında Ayvazyan ve ark. köpeklerde palatal yara iyileşmesinde b-FGF emdirilmiş kollajen-jelatin süngerin etkinliğini; yara alanında yeni oluşan epitelin uzunluğu ve kalınlığı, rejenere submukozal doku alanı ve yeni oluşan kılcal damarların sayısı bakımından değerlendirmişlerdir. b-FGF emdirilmiş kollajen-jelatin süngerin palatal mukozanın yenilenmesini hızlandırmak için umut verici bir tedavi olduğunu bildirmişlerdir (210).

Son yıllarda PRP, PRF türleri ve CGF gibi trombosit konsantrasyonlarının otojen doğaları nedeniyle periodontal rejeneratif tedavide kullanımı artmaktadır. Rejeneratif potansiyelleri, trombositlerin α -granüllerinden salınan TGF- β , PDGF, VEGF, EGF

ve IGF-1 büyüme faktörleri ile ilişkilidir. Bu faktörler anjiogenez hücre proliferasyonu ve matris remodelasyonu için potansiyel uyarılara sahiptirler (178). Çalışmamızda, yara iyileşmesinin hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve remodelasyon aşamalarında kritik rol oynayan bu büyüme faktörlerinin etkilerinden faydalanmak için trombosit konsantrasyonlarından olan i-PRF ve AFG kullanılmıştır.

Diş hekimliğinde PRP, PRF, CGF gibi trombosit konsantrasyonları; sinüs lifting prosedürü, alveol kret ogmenasyonu soket koruma, kemik-içi ve furkasyon defektlerin tedavisi, dişeti çekilmelerinin tedavisi, kistik kaviterin doldurulması, yönlendirilmiş doku rejenerasyonunda ve sekonder yara iyileşmesi gibi farklı prosedürlerde kullanılarak başarılı sonuçlar elde edilmiştir (172, 182-187, 193, 194, 197, 198, 218).

Yakın zamanda PRF'nin yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir. PRF, trombositlerin alfa granüllerinde bulunan büyüme faktörleri aracılığıyla anjiyogenezi de içeren çeşitli mekanizmaları modüle etmektedir. Ayrıca, pıhtı oluşumu ile nötrofil aktivitesini düzenleyerek yara bölgesine daha hızlı epitel hücre göçü sağlamaktadır. Bu pozitif etkiler, büyüme faktörlerine ve stabil fibrin yapıya cevap olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, literatürde “iyileştirici bir biyomateryal” olarak adlandırılmıştır. Açık yara yüzeyinin kapatılmasında bir PRF membranının kullanılması, kan pıhtısından daha stabil bir fibrin ağ sağlaması, sürekli bir büyüme faktörü salımı ve kanama durdurucu özelliği ile yara iyileşme sürecini hızlandırabileceği bildirilmiştir (157, 219, 220).

Yen ve ark. 2007 yılında yaptıkları çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışmada, trombosit konsantrasyonunun (TK), BDG'nin yara iyileşmesini hızlandırıp hızlandırmadığını ve donör bölgedeki doku kalınlığını koruyup korumadığını belirlemeyi amaçlamışlardır. Çift taraflı dişeti çekilmesine sahip 20 sağlıklı yetişkin deneklerin alıcı bölgeleri, yalnızca BDG ve BDG birlikte TK ile; palatal donör bölgeleri ise TK ve plasebo ile tedavi edilmiştir. TK ile tedavi edilen palatal donör bölgelerdeki doku kalınlığı kontrol bölgelerine göre 1.10 mm daha yüksek bulunmuştur. TK ile tedavi edilen alıcı bölgelerde kontrol grubuna kıyasla hızlandırılmış klinik iyileşme bulunurken, TK ile tedavi edilen donör bölgelerde klinik iyileşmede hızlanma görülmemiştir. Kontrol ve TK ile tedavi edilen bölgeler arasında komplikasyon oluşumunda ve ağrı düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (209). Jain ve ark., BDG ile kök kapama yaptıkları bir vakada; palatal bölgede arter yaralanmasına bağlı nabızsal kanamayı sütur kullanarak durdurmuş ve donör bölgeyi periodontal pat ile kapattıkları vakada, postoperatif 10. gündeki kontrolde yara

iyileşmesinde gecikme ve kemik ekspoza gözlemlemişlerdir. Palatal yara bölgesine PRF ve sığır kaynaklı kollajen membran uygulamışlardır. 14 gün sonra herhangi bir enfeksiyon bulgusu olmadan palatal yaranın tamamen epitelize olduğu ve PRF ile kollajenin tamamen rezorbe olduğunu bildirmişlerdir (152). Aravindaksha ve ark. SDG sonrası palatal donör bölgede PRF membranı ‘palatal bandaj’ olarak kullanarak iyileşmeyi değerlendirmişlerdir. 4 hastaya PRF membran uygularken, bir hastaya iyileşme farkını değerlendirmek için geleneksel bir şekilde herhangi bir uygulama yapmamışlardır. İyileşme 12, 13, 18, 19, 24, 25, 30 ve 31. günlerde H₂O₂ testiyle görsel olarak değerlendirilmiştir. PRF uygulanan hastalarda epitelizasyon 18. günde tamamlanırken, PRF uygulanmayan hastada 4. haftada tamamlanmıştır. PRF membran uygulanan palatal donör bölgeleri, PRF membranının uygulanmadığı bölgeye kıyasla oldukça daha hızlı iyileşme gösterdiği bildirilmiştir (221). 2015 yılında yapılan benzer bir çalışmada Reddy ve ark. SDG yaptıkları 2 hastadan birinin palatal donör bölgesini ‘palatal bandaj’ olarak PRF membranı ile kapatırken diğer hastanın donör bölgesi, iyileşmedeki farkı değerlendirmek için PRF membran uygulamadan spontan iyileşmeye bırakmışlardır. Epitelizasyonu 12, 13, 18, 19, 24, 25, 30. ve 31. günlerde hidrojen peroksit testi ile değerlendirmişlerdir. Hidrojen peroksit testi ile yapılan epitelizasyon değerlendirmesinde; PRF uygulanan bölgede 18. günde epitelizasyon tamamlanırken, PRF uygulanmayan bölgede 4. haftada epitelizasyonun tamamlandığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada, PRF membranının ‘palatal bandaj’ olarak kullanımının iyileşme sürecini hızlandırarak donör bölgeki daha uzun iyileşme süresini azalmasını sağladığı bildirilmiştir (222). PRF membranın ‘palatal bandaj’ olarak kullanıldığı bu iki çalışmaya benzer şekilde, çalışmamızda 14. günde AFG grubundaki hastaların %59,3’ünde, i-PRF grubundaki hastaların %41,7’sinde epitelizasyon tamamlanırken, kontrol grubundaki hiçbir hastada epitelizasyon tamamlanmamıştır.

Femminella ve ark. PRF ve jelatin süngerin palatal donör bölgelerinin iyileşmesi ve hasta morbiditesi üzerindeki etkilerini karşılaştırmışlardır. Test grubundaki 20 hastada palatal yaralar PRF membran, kontrol grubundaki 20 hasta ise rezorbe olabilen jelatin süngerle tedavi edilmiştir. Hastalar palatal yaranın tam epitelizasyonu, ameliyat sonrası rahatsızlık ve beslenme alışkanlıklarında değişiklikler için 1., 2., 3. ve 4. hafta takip edilmiştir. Ayrıca, postoperatif 1. haftada analjezik kullanımı değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına bakıldığında, test grubunda anlamlı olarak daha hızlı epitelizasyon görülmüştür. Test hastalarının % 35’inde 2. haftanın sonunda epitelizasyon görülürken kontrol grubunda bu oran % 10 olarak bildirilmiştir. 3. haftanın sonunda ise test

grubundaki hastaların tüm palatal yaralar tamamen epitelize olurken, kontrol grubunda bu oran % 25 olduğu raporlanmıştır. Benzer şekilde, test hastalarında rahatsızlık ve beslenme alışkanlıklarındaki değişikliğin daha az olduğu ve önemli ölçüde daha düşük bir analjezik dozu aldıkları bildirilmiştir (212). Bizim çalışmamızda 14. gündeki kontrolde, AFG grubundaki hastaların yarısından çoğunda (% 58,3) ve i-PRF grubundaki hastaların % 41,7'sinde epitelizasyonun tamamlandığı görülmüştür.

Kulkarni ve ark. 2013 yılında yaptıkları çalışmada, SDG sonrası palatal yara iyileşmesini PRF membran kullanarak değerlendirmişlerdir. 18 hastanın dahil edildiği çalışmada; 10 hastanın palatal donör bölgesi PRF membran ve periodontal pat uygulanırken, 8 hastada ise yalnızca periodontal pat uygulaması yapılmıştır. Hastalar 7., 14., ve 21. günlerdeki kontrollerde yara iyileşmesi açısından değerlendirilmiştir. PRF uygulanan hastalarda 7. günde kısmi, 14. günde tamamen yara kapanmasının sağlanıp herhangi bir inflamasyon bulgusuna rastlanmazken; PRF uygulanmayan hastalarda ise 7. günde herhangi bir değişikliğin olmadığı, 14. günde tam olmayan yara kapanması ile beraber inflamasyon bulgularına rastlanmıştır. (220). Çalışmamızda bu çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde 14. günde test gruplarımızda kontrol grubuna göre epitelizasyonun tamamlanması açısından anlamlı fark bulunmuştur.

Birçok klinik çalışmada PRF başarılı sonuçlar vermesine rağmen, 2007 yılında O'Connell PRF eldesi için kullanılan cam tüplerdeki silikanın, kan ile aktivasyonu sonucu olumsuz etkilere neden olabileceğini bildirmiştir (223). Bu olumsuzlukların eliminasyonu için 2014 yılında Tunali ve ark. tam kanı, cam tüpler yerine Grade IV titanyum tüplerde santrifüje ederek rezorpsiyon süresi PRF 'den daha uzun olan ve daha stabil bir ağ yapısına sahip T-PRF'yi elde etmişlerdir (191). Tavşanlarda yapılan çalışmada rezorpsiyonu 5. günde başlayan T-PRF membranının, 10 gün boyunca dokuda kaldığı bildirilmiştir (190).

Ustaoglu ve ark. 2016 yılında yaptıkları çalışmada; SDG sonrası donör bölgede T-PRF membran kullanımının, palatal yara iyileşmesi ve yumuşak doku kalınlığı üzerindeki etkisini değerlendirmişlerdir. Hastalar T-PRF kullanılarak tedavi edilen test grubu (20 hasta) ve spontan iyileşmeye bırakılan kontrol grubu (20 hasta) olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Renk uyumu ve H₂O₂ köpürme testi ile epitelizasyon değerlendirilmesi 3, 7, 14, ve 21. günlerde; ağrı seviyesi, kullanılan analjezik sayısı ve kanama durumu ilk 7 gün boyunca kaydedilmiştir. Palatinal yumuşak doku kalınlığı başlangıçta, 1. ve 6. ayda dijital bir kumpas yardımıyla ölçülmüştür. Çalışma sonuçlarına bakıldığında; T-PRF grubunda 7. ve 14. günlerde kontrol grubuna göre daha

iyi renk uyumu görülürken, 21. günde gruplar arasında fark bulunmamıştır. Her iki grupta da 3. ve 7. günlerde epitelizasyonun tamamlanmadığı görülmüştür. 14. günde ise T-PRF grubundaki hastaların % 68,7'sinde, kontrol grubundaki hastaların ise % 16,7'sinde epitelizasyon tamamlanmış olup, istatistiksel olarak farklılık bulunmuştur. Her iki grupta 21. günde tüm hastalarda epitelizasyon tamamlanmıştır (10). Yapmış olduğumuz çalışmada bu çalışmadaki bulgulara benzer şekilde; 3. ve 7. günlerde hiçbir hastada epitelizasyon tamamlanmamışken, 14. günde test gruplarımızda (AFG grubu (%58,3), i-PRF (%41,7)) kontrol grubuna (%0) göre epitelizasyonun tamamlanması açısından anlamlı fark bulunmuştur. Test grupları arasında ise anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Özcan ve ark. SDG sonrası PRF membranının palatal yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada hastaları 3 gruba ayırmışlardır. PRF grubuna (42 hasta), PRF membran uygulayarak butil-siyanoakrilat (BS) yapıştırıcı ile stabilize etmişlerdir. BS grubuna (42 hasta) yalnız BS yapıştırıcısı ve kontrol grubuna steril nemli gazlı bez ile basınç uygulamışlardır. Epitelizasyon, operasyon sonrası ilk 7 gün ve 2, 3. ve 4. haftalarda klinik olarak renkli fotoğraflar ve H₂O₂ köpürme testi ile değerlendirilmiştir. Hastaların hiçbirinde 1. haftada epitelizasyon tamamlanmazken, tüm donör bölgelerde 4. haftada epitelizasyonun tamamlandığı gözlenmiştir. 2. haftada PRF grubundaki hastaların % 85,7'sinde epitelizasyonun tamamlandığı saptanırken, bu oran BS grubunda % 26,1 ve kontrol grubunda % 12,2 bildirilmiştir. 2. ve 3. haftalarda PRF ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılıklar bulunurken, 2. haftada BS ile kontrol grubu arasında veya 3. haftada BS ile PRF grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (14). Çalışmamızda bu çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde 1. haftada hiçbir hastada epitelizasyonun tamamlanmadığı, 1. ayda ise tüm donör bölgelerde epitelizasyonun tamamlandığı görülmüştür. Operasyon sonrası 14. günde ise AFG grubundaki hastaların %58,3'ünde ve i-PRF grubundaki hastaların % 41,7'sinde epitelizasyon tamamlanırken, kontrol grubundaki hiçbir hastada epitelizasyonun tamamlanmadığı görülmüştür. 14. günde AFG ile kontrol grubu ve i-PRF ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılıklar bulunurken, AFG ile i-PRF grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Büyük miktarda büyüme faktörü içeren bir diğer kan ürünü de PRP'dir. Hücre çoğalmasını, kemotaksisini, farklılaşmasını ve matris sentezini olumlu yönde etkileyerek iyileşme ve doku rejenerasyonunun başlangıç aşamalarında önemli rol oynamaktadır (224). 2017 yılında Samani ve ark. yaptıkları randomize, split-mouth, kontrollü çalışmada; iki taraflı SDG ihtiyacı olan 10 hastanın donör bölgelerine PRP

uygulayarak veya doğal iyileşmeye bırakarak palatal yara iyileşmesini karşılaştırmışlardır. Yara kapanması 2, 4, 7, 10, ve 14. günlerde değerlendirilmiş ve tüm zaman aralıklarında PRP grubunda kontrol grubuna göre anlamlı farklılık bulunmuştur. Ortalama olarak, PRP grubundaki yara kapanmasının % 90'ından fazlası bir haftada olurken, aynı miktarda yara kapanması kontrol grubunda 2 haftada gerçekleşmiştir. PRP'nin yaranın kapanması için gereken zamanı önemli ölçüde azalttığı ve iyileşme sürecini hızlandırdığı bildirilmiştir (6). Bizim çalışmamızda, epitelizasyonun tamamlanması açısından test gruplarıyla (AFG grubu (%58,3), i-PRF (%41,7)) kontrol grubu (%0) arasındaki anlamlı farklılık yalnızca 14. günde bulunmuştur. Bulgular arasındaki bu farklılık, değerlendirmenin farklı metodlarla yapılmış olması ve farklı trombosit konsantrasyonunun kullanımından kaynaklanmış olabilir. Samani'nin çalışmasında yara kapanması, fotoğraflar üzerinden yazılım programı kullanılarak ve epitelizasyon gösteren yüzey alanları hesaplanarak değerlendirilmiştir. Biz ise çalışmamızda epitelizasyonu, H₂O₂ köpürme testi ile epitelizasyon var/yok şeklinde hasta sayısını ele alarak değerlendirdik.

Reddy ve ark., SDG sonrası palatal donör bölgeye PRF membran uygulamasının yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini LTH indeksi ile değerlendirmişlerdir. LTH iyileşme indeksi skorlarının, PRF'nin yerleştirildiği donör bölgede daha yüksek olduğunu ve daha üstün bir iyileşme görüldüğünü bildirmişlerdir (222). Ustaoglu ve ark. T-PRF'nin palatal donör bölgede yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini 3, 7, 14 ve 21. günlerde LTH indeksi ile değerlendirmişlerdir. LTH iyileşme skorları, tüm zaman aralıklarında T-PRF grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olmasına rağmen, anlamlı farklılık 14. ve 21. günlerde bulunmuştur (225). Samani ve ark. yaptıkları split-mouth çalışmada, SDG sonrası palatal donör bölgede PRP'nin yara iyileşmesi üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Yara iyileşmesini operasyon sonrası 2, 4, 7, 10 ve 14. günlerde LTH indeksi ile değerlendirmişlerdir. PRP grubunda 2, 4. ve 7. günlerde daha iyi iyileşme skorları görülmüş olup tüm zaman aralıklarında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık bulunmuştur (6). Yara iyileşmesini LTH indeksi ile değerlendirdiğimiz çalışmamızda, LTH indeksi kullanılan çalışmalara benzer sonuçlar elde ettiğimiz görülmektedir. Çalışmamızda LTH düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır. AFG grubunun 3, 7, 14. gün ve 1. ayda LTH düzeyi, kontrol ve i-PRF grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunurken, kontrol ve i-PRF grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Operasyon sonrası 3.ay tüm grupların LTH düzeyleri mükemmel bulunmuştur. Çalışmamızdaki AFG grubu ile Reddy'nin PRF,

Ustaoğlu'nun T-PRF ve Samani'nin PRP grubu LTH indeksi skorları açısından benzer sonuçlar sergilemiştir.

Samani ve ark., aynı çalışmada iyileşme sürecini MMS skalasıyla da değerlendirmişlerdir. MMS skorları PRP grubunda tüm zaman aralıklarında (özellikle 1. haftada) anlamlı derecede daha iyi olduğu görülmüştür (6). Bu çalışmaya benzer şekilde, çalışmamızda iyileşme sürecini değerlendirmesi MMS skalası ile yapıldı. 3. ve 7. günlerdeki MMS skorları, AFG ve i-PRF gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha iyi olduğu bulundu. AFG ve i-PRF grupları arasında anlamlı farklılık görülmedi. 14. gün ve 1. aydaki MMS skorlarına bakıldığında, AFG grubundaki iyileşmenin kontrol ve i-PRF grubuna göre daha anlamlı olduğu görüldü. Kontrol ve i-PRF grupları arasında ise anlamlı farklılık bulunmadı. Her iki çalışmanın bulguları ele alındığında, çalışmamızdaki AFG grubu ile Samani'nin çalışmasındaki PRP grubu, MMS skalasına göre benzer iyileşme göstermektedir.

Aravindaksha ve ark. yaptıkları çalışmada palatal donör bölgeye PRF membran uygulamasının hastalarda görülen postoperatif rahatsızlıkları azalttığını bildirmiştir (221). PRF membranın palatal donör bölgede postoperatif ağrı üzerindeki etkisini araştıran Kulkarni ve ark., Wong Baker yüz skalası ile yaptıkları postoperatif ağrı değerlendirilmesinde PRF uygulanan hastaların daha düşük ağrı skorlarına sahip olduğu bildirilmiştir (220). Özcan ve ark., çalışmasında palatal donör bölgede PRF membran kullanımını postoperatif ağrı üzerindeki etkisini, birinci hafta hergün olmak üzere 14, 21 ve 28. günlerde VAS ile değerlendirmişlerdir. 14. güne kadar olan kontrollerdeki VAS skorları, PRF grubunda anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (14). Femminella ve ark. yaptıkları benzer bir çalışmada da, PRF membran kullanımının postoperatif rahatsızlığı önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (9). Samani ve ark., yaptıkları çalışmada SDG sonrası PRP'nin palatal donör bölgedeki ağrı üzerine etkisini VAS ile değerlendirdiklerinde, tüm zaman aralıklarında PRP grubunda kontrol grubuna göre anlamlı farklılık bulmuşlardır. PRP'nin postoperatif hasta konforunu arttırdığını raporlamışlardır (6). Ustaoğlu ve ark, T-PRF membranın palatal donör bölgede postoperatif ağrı üzerindeki etkisini VAS ile değerlendirmişlerdir. Operasyon sonrası ilk 7 günde VAS skorları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (10). Yen ve ark. yaptıkları çalışmada, palatal donör bölgede TK kullanımının postoperatif ağrı üzerindeki etkisini, operasyon sonrası ilk 7 gün VAS ile araştırmışlardır. TK'nın kontrol grubuna göre donör bölgedeki ağrı seviyesini etkilemediği bildirilmiştir (209).

Çalışmamızda ağrı değerlendirmesi VAS (0-100) ile yapıldı ve farklı bulgular elde edildi. Çalışmamızda 7. gündeki VAS skorları, AFG grubunda kontrol ve i-PRF gruplarından anlamlı şekilde düşük bulunurken, kontrol ve i-PRF grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. 14. gündeki VAS skorları, kontrol grubunda AFG grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunurken, kontrol ile i-PRF grupları veya AFG ile i-PRF grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Elde ettiğimiz bu bulgular, Yen ve Ustaoglu'nun çalışmalarının aksine, bir trombosit konsantrisi olan AFG' nin postoperatif ağrıyı azaltmada etkili olduğunu göstermektedir.

Özcan ve ark., çalışmasında postoperatif ilk 7 gündeki kanama varlığını değerlendirdikleri çalışmalarında, PRF uygulanan hastalarda postoperatif kanama görülmediğini ve gruplar arasında kanama açısından anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir (14). Bizim çalışmamızda da AFG grubundaki hiçbir hastada kanama görülmemiştir. Ustaoglu ve ark., çalışmasında postoperatif ilk 7 gündeki kanama varlığını hastalardan kendilerine bildirilmesini istemişlerdir. T-PRF uygulanan grupta; 1. günde hastaların % 87.5'inde ve 2. günde % 12.5'inde kanama olduğu görülmüştür. 1. ve 2. gündeki kanama, T-PRF grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha az olduğu bildirilmiştir (10). Çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak postoperatif kanama durumu; 3 ve 7. günlerde steril nemli gazlı bez ile hekim tarafından değerlendirildi. Sonuçlara bakıldığında; AFG grubunda hiçbir hastada postoperatif kanama görülmemiştir. 3. günde i-PRF grubunda hastaların % 16,7'sinde (2 hasta) ve kontrol grubundaki hastaların % 75'inde (9 hasta) kanama görülmüştür. 3. günde AFG ve i-PRF grubundaki kanama oranı, kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Operasyon sonrası 7. günde, sadece kontrol grubundaki bir hastada kanama görülürken, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızdaki test gruplarında kanama oranının bu denli düşük olmasının nedeni; AFG ve i-PRF 'nin polimerize halinin yara yüzeyiyle olan uyumunun daha iyi hemostaz sağlaması olabileceği gibi fibrin ağ içeriğinden de kaynaklanabilir.

Samani ve ark., palatal donör bölgeye PRP uyguladıkları çalışmada, palatal donör bölgedeki doku kalınlığını periodontal sond ile spesifik 3 noktadan operasyon öncesi ve operasyon sonrası 2. ayda ölçerek karşılaştırmışlardır. PRP grubu ile kontrol grubu arasında, başlangıç ve 2. ayda doku kalınlığındaki değişiklikler açısından anlamlı farklılık görülmediğini bildirmişlerdir (6). Samani ve ark. çalışmasına benzer şekilde çalışmamızda başlangıç, 1. ve 3. ayın sonunda doku kalınlığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Ustaoglu ve ark., donör bölgedye T-PRF uyguladıkları

çalışmada, palatal donör bölgedeki doku kalınlığını spesifik bir noktadan endodontik spreader ve dijital kumpas kullanarak operasyon öncesi, operasyon sonrası 1.ve 6. ayda ölçerek karşılaştırmışlardır. Başlangıca göre 1. ayda, kontrol grubunda doku kalınlığı azalırken, T-PRF grubunda doku kalınlığının arttığı görülmüştür. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Başlangıca göre 6. ayın sonunda doku kalınlığı kontrol grubunda anlamlı şekilde azalma görülürken, T-PRF grubunda anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır. 6. ayın sonunda T-PRF grubundaki doku kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir (10). Yen ve ark., palatal donör bölgenin iyileşmesinde TK kullandıkları çalışmada, palatal donör bölge doku kalınlığındaki değişiklikleri spesifik bölgelerden operasyon öncesi ve operasyon sonrası 6. haftada periodontal sond yardımıyla ölçerek değerlendirmişlerdir. TK ile tedavi edilen palatal donör bölgelerdeki doku kalınlığı kontrol bölgelerine göre 1.10 mm daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (209). Bizim çalışmamızda operasyon öncesi, operasyon sonrası 1. ve 3. ayda palatal doku kalınlıkları endodontik spreader ile dijital kumpas kullanılarak ölçüldü. Yen ve Ustaoglu'nun çalışmalarının aksine; çalışmamızda doku kalınlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Bu durum AFG ve i-PRF'deki fibrin ağın yeterince stabil olmamasının bir sonucu olabilir.

Çok sayıda lokal ve sistemik faktör yara iyileşmesini etkilemektedir. Oksijenizasyon, enfeksiyon, postoperatif kanama ve yabancı cisim yara iyileşmesini olumsuz etkileyen lokal faktörlerdendir. Yaşlanma, cinsiyet, stres, dolaşım bozuklukları, obezite, steroid /kemoterapötik ilaçlar, alkol, sigara, immünosupresyon durumları, beslenme ve birçok sistemik hastalık ise yara iyileşmesini olumsuz etkileyen sistemik faktörlerdendir (136). Bu faktörler göz önüne alınarak çalışmamıza, doğal yara iyileşmesini olumsuz etkileyecek durumu bulunan hastalar dahil edilmemiştir.

Yara iyileşmesini etkileyen bir diğer faktör, greft elde edildikten sonra palatal kemik üzerinde kalan rezidüel doku kalınlığıdır. Zuchelli ve ark. greft eldesi sonrası palatal kemik üzerinde kalan mukoza yeterli kalınlıkta olmadığına, palatal donör bölgede nekroz ve yara iyileşmesinde gecikme olabileceğini bildirmişlerdir. Operasyon sonrası daha iyi iyileşmenin gerçekleşmesi ve ağrının azaltılması için donör bölgede greft eldesi sonrasında RDK'nın ≥ 2 mm olmasını önermiştir (226). Keskiner ve ark. yakın zamanda yaptıkları çalışmada, RDK'nın ≥ 2 mm olan grupta, < 2 mm olan gruba göre 1. ayda daha fazla yeni doku oluşumu gözlemlemişlerdir (150). Çalışmamızda, tüm

gruplardaki RDK, ≥ 2 mm olup gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ayrıca, yara yüzey alanı ve greft kalınlığı açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Bu standardizasyonun hem daha iyi bir yara iyileşmesi hem de gruplar arası karşılaştırmada kullanılan yöntemin etkisinin ön plana çıkmasında etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastalara yalnızca analjezik özelliği bulunan parasetamol (ihtiyaç halinde kullanmaları tavsiye edildi) ve %0.12 klorheksidin glukonat içerikli gargara reçete edildi. Antibiyotik ve antiinflamatuvar özelliği bulunan ilaçlar reçete edilmeyerek gruplar arasındaki karşılaştırmada uygulanan metodun etkisinin daha net görülmesini amaçladık. Önceki çalışmalara baktığımızda bu konu ile ilgili net bir protokolün olmadığını gördük. Çalışmamızla benzerlik gösteren çalışmalara bakıldığında; Samani ve ark. hastalara analjezik ile beraber antibiyotik (bir hafta boyunca günde üç kez 500 mg Amoksisilin) reçete etmişlerdir (6). Kulkarni ve ark. ise hastalara non-steroidal antiinflamatuvar - analjezik (3 gün boyunca günde 3 kez 600 mg ibuprofen) reçete etmişlerdir (220).

Palatal donör bölgedeki iyileşmeyi araştıran çalışmalarda önemli bir diğer konu da materyalin uygulanma şeklidir. Özcan ve ark. SDG sonrası PRF membranı palatal donör bölgeye butil-siyanoakrilat yapıştırıcı ile stabilize etmişlerdir (14). Bu çalışmada kullanılan doku yapıştırıcısı ile ilgili herhangi bir olumsuz durum raporlanmamıştır. Ancak siyanoakrilat yapıştırıcısının doku ile reaksiyonundan ortaya çıkan dumanın göz, burun ve boğazdaki duyarlı membranları irrite edebilmekte ve alerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir (227). Femminella ve ark. PRF membranı palatal donör bölgeye 3-0 ipek süturlarla sabitlemişlerdir (212). Ustaoglu ve ark T-PRF membranının palatal bölgeye uygulanmasında 5-0 rezorbe olabilen sütur ve akrilik stent kullanmışlardır (10). Sütür kullanımının neden olduğu herhangi bir olumsuz etki bildirilmemiştir. Ancak sütürlama sırasındaki istenmeden oluşan travma iyileşmeyi olumsuz etkileyebileceği gibi iyileşme sürecinde sütür varlığı gıdaların tutunmasına ve rahatsızlığa neden olabilir. Ayrıca sütürlerin erken gevşemesi uygulanan materyalin kaybıyla sonuçlanabilir. Yine sütürlama sırasında kaybedilen zaman da önemli bir husustur. Çalışmamızda AFG ve i-PRF donör bölgeye adheziv özellikleri sayesinde sütür veya doku yapıştırıcısı kullanılmadan uygulanmıştır. Böylece, sütür veya doku yapıştırıcısının neden olabileceği olumsuz etkiler elimine edildiği gibi iyileşme kalitesi ve postoperatif hasta konforu da artırılmıştır. Ayrıca, AFG ve i-PRF'nin adheziv özelliklerinin sağladığı

kullanım kolaylığı ve zaman kazancı, bu ürünleri diğer trombosit konsantrelerinden avantajlı hale getirdiğini düşünmekteyiz.

İncelenen parametreler arasında test grupları arasında epitelizasyon, palpasyonda kanama ve palatal doku kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Standardizasyon için tüm grupların başlangıç doku kalınlıkları ve tekrarlayan ölçümler spesifik noktalardan aynı şekilde ölçülmüştür.

Çalışmamızda, test grupları arasında yara iyileşmesi ve postoperatif morbidite ile ilgili yapılan değerlendirmelerde AFG'nin, i-PRF göre daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür. Bunun nedeni, bu konsantrelerdeki fibrin ağ yapının içeriği ve yoğunluğundaki farklılıktan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Bunlar;

1. Histolojik değerlendirme amacıyla donör bölgeden alınacak doku örneğinin iyileşmeyi olumsuz etkileyeceği düşünülerek, histolojik inceleme yapılmamıştır.
2. Takip süresinin kısa olmasıdır.
3. Biyokimyasal ve immünolojik analizler yapılmamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yetersiz yapışık dişeti nedeniyle SDG operasyonu yapılan 36 hastanın palatal donör bölgedeki yara iyileşmesinde AFG ve i-PRF trombosit konsantrelerinin etkisinin karşılaştırıldığı bu çalışmanın sonuçlarına bakıldığında;

1. Epitelizasyonun tamamlanması açısından 14. günde, AFG ve i-PRF gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı fark gözlemlendi.
2. LTH yara iyileşme indeksi ile yapılan değerlendirmede; AFG grubunda 3, 7, 14. gün ve 1. aydaki LTH düzeyi, kontrol ve i-PRF gruplarından anlamlı şekilde yüksek bulunurken, kontrol ve i-PRF grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.
3. MMS skalasıyla yapılan değerlendirmede; 3. ve 7. günlerdeki MMS skorları AFG ve i-PRF gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha iyi olduğu bulundu. AFG ve i-PRF grupları arasında anlamlı farklılık görülmedi. 14. gün ve 1. aydaki MMS skorlarına bakıldığında, AFG grubundaki iyileşmenin kontrol ve i-PRF gruplarına göre daha anlamlı olduğu görüldü.
4. AFG grubunda 7.gün VAS skorları, kontrol ve i-PRF gruplarından anlamlı şekilde düşük bulundu. 14. gündeki VAS skorları, kontrol grubunda AFG grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunurken, kontrol ile i-PRF grupları ve AFG ile i-PRF grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.
5. Palpasyonda kanama açısından, 3. günde AFG ve i-PRF grubundaki kanama oranı, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulundu.
6. Değerlendirilen tüm parametrelerde, AFG test grubu i-PRF test grubuna göre daha iyi sonuçlar ortaya koymuştur.
7. AFG grubunda palpasyonda kanama, epitelizasyon ve palatal doku kalınlığı dışındaki tüm parametrelerde i-PRF grubuna göre anlamlı farklılık saptandı.
8. Palatal doku kalınlığı açısından başlangıç 1. ve 3. ayın sonunda gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi.
9. Doku kalınlığının değerlendirmesi için daha uzun takip süresinde yapılacak ölçümler daha objektif sonuçlar verebilmektedir.
10. Çalışmamızda greft kalınlığı, yara yüzey alanı, RDK ve başlangıç palatal doku kalınlığı açısından gruplar arasında farklılık yoktu. Çalışmamızın güçlü kılan bu standardizasyon, daha iyi bir yara iyileşmesi sağlamakla beraber gruplar arası

karşılaştırmada kullanılan yöntemin etkisinin ön plana çıkmasında etkili olmuştur.

11. AFG ve i-PRF ile ilgili literatürde çok az çalışma bulunmakla beraber, çalışmamız trombosit konsantrelerinden olan AFG ve i-PRF'nin palatal yara iyileşmesinde kullanıldığı ilk çalışmadır.
12. Literatürde AFG'nin içeriğini araştıran çalışmalar bulunmamaktadır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçları anlamlı bir temele dayandırmak için AFG'nin içeriğini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.
13. Çalışmamızın limitasyonları; histolojik, biyokimyasal ve immünolojik analizler yapılmamış olmasıdır. Hücresel düzeydeki etkinliğin değerlendirilmesi açısından bu analizleri içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. *Carranza's Clinical Periodontology*, 12th ed. St. Louis, Missouri, 2012.
2. Wennstrom J, Pini-Prato G. Mucogingival therapy-periodontal plastic surgery. In: Lindhe J, Karring T, Lang N (eds). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, 4th ed. Oxford, Blackwell Munksgaard, 2003: 588-92.
3. Sullivan HC. Free autogenous gingival grafts. III. Utilization of grafts in the treatment of gingival recession. *Periodontics* 1968,6:152-60.
4. Almeida AL, Esper LA, Sbrana MC, Ribeiro IW, Kaizer RO. Utilization of low-intensity laser during healing of free gingival grafts. *Photomed Laser Surg* 2009,27(4):561-4.
5. Wang H-L, Bunyaratavej P, Labadie M, Shyr Y, MacNeil RL. Comparison of 2 clinical techniques for treatment of gingival recession. *J Periodontol* 2001,72(10):1301-11.
6. Samani MK, Saberi BV, Tabatabaei SA, Moghadam MG. The clinical evaluation of platelet-rich plasma on free gingival graft's donor site wound healing. *Eur J Dent* 2017,11(4):447.
7. Kozlovsky A, Artzi Z, Hirshberg A, Israeli-Tobias C, Reich L. Effect of local antimicrobial agents on excisional palatal wound healing: a clinical and histomorphometric study in rats. *J Clin Periodontol* 2007,34(2):164-71.
8. Firat ET, Dag A, Gunay A, Kaya B, Karadede MI, Ersoz Kanay B, Ketani A, Evliyaoglu O, Uysal E. The effect of low-level laser therapy on the healing of hard palate mucosa and the oxidative stress status of rats. *J Oral Pathol Med* 2014,43(2):103-10.
9. Femminella B, Iaconi MC, Di Tullio M, Romano L, Sinjari B, D'Arcangelo C, De Ninis P, Paolantonio M. Clinical comparison of platelet-rich fibrin and a gelatin sponge in the management of palatal wounds after epithelialized free gingival graft harvest: A randomized clinical trial. *J Periodontol* 2016,87(2):103-13.
10. Ustaoglu G, Ercan E, Tunali M. The role of titanium-prepared platelet-rich fibrin in palatal mucosal wound healing and histoconduction. *Acta Odontol Scand* 2016,74(7):558-64.

11. Kim S, Tramontina V, Papalexiou V, Luczszyn S, De Lima A, Do Prado A. Bismuth subgallate as a topical haemostatic agent at the palatal wounds: a histologic study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012,41(2):239-43.
12. Patel PV, Kumar S, Vidya G, Patel A, Holmes JC, Kumar V. Cytological assessment of healing palatal donor site wounds and grafted gingival wounds after application of ozonated oil: an eighteen-month randomized controlled clinical trial. *Acta Cytol* 2012,56(3):277-84.
13. Thoma DS, Sancho-Puchades M, Ettl DA, Hämmerle CH, Jung RE. Impact of a collagen matrix on early healing, aesthetics and patient morbidity in oral mucosal wounds—a randomized study in humans. *J Clin Periodontol* 2012,39(2):157-65.
14. Ozcan M, Ucak O, Alkaya B, Keceli S, Seydaoglu G, Haytac MC. Effects of platelet-rich fibrin on palatal wound healing after free gingival graft harvesting: A comparative randomized controlled clinical trial. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2017,37(5).
15. Keceli HG, Aylikci BU, Koseoglu S, Dolgun A. Evaluation of palatal donor site haemostasis and wound healing after free gingival graft surgery. *J Clin Periodontol* 2015,42(6):582-9.
16. Ainamo J, Talari A. The increase with age of the width of attached gingiva. *J Periodontol Res* 1976,11(4):182-8.
17. Ainamo J, Löe H. Anatomical characteristics of gingiva. A clinical and microscopic study of the free and attached gingiva. *J Periodontol* 1966,37(1):5-13.
18. Squier C, Waterhouse J. The ultrastructure of the melanocyte in human gingival epithelium. *Arch Oral Biol* 1967,12(1):119-29.
19. DiFranco CF, Toto PD, Rowden G, Gargiulo AW, Keene Jr JJ, Connelly E. Identification of Langerhans cells in human gingival epithelium. *J Periodontol* 1985,56(1):48-54.
20. Ness K, Morton T, Dale B. Identification of Merkel cells in oral epithelium using antikeratin and antineuroendocrine monoclonal antibodies. *J Dent Res* 1987,66(6):1154-8.
21. Weinmann J, Meyer J. Types of keratinization in the human gingiva. *J Invest Dermatol* 1959,32(2):87-93.

22. Bartold PM, Walsh LJ, Narayanan AS. Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontol 2000* 2000,24(1):28-55.
23. Löe H, Karring T. Mitotic activity and renewal time of the gingival epithelium of young and old rats. *J Periodontal Res Suppl* 1969(4):18.
24. Bgaghik G, Skougaakd M. Observations on the life cycle of the gingival epithelial cells of mice as revealed by autoradiography. *Acta Odontol Scand* 1962,20(1):15-31.
25. Pöllänen MT, Salonen JI, Uitto VJ. Structure and function of the tooth–epithelial interface in health and disease. *Periodontol 2000* 2003,31(1):12-31.
26. Shelton L, Hall W. Human gingival mast cells: Effects of chronic inflammation. *J Periodontal Res* 1968,3(3):214-23.
27. Löe H, Karring T. A quantitative analysis of the epithelium-connective tissue interface in relation to assessments of the mitotic index. *J Dent Res* 1969,48(5):634-40.
28. Bowers GM. A study of the width of attached gingiva. *J Periodontol* 1963,34(3):201-9.
29. Lang NP, Löe H. The relationship between the width of keratinized gingiva and gingival health. *J Periodontol* 1972,43(10):623-7.
30. Ainamo A. Influence of age on the location of the maxillary mucogingival junction. *J Periodontal Res* 1978,13(3):189-93.
31. Stetler KJ, Bissada NF. Significance of the width of keratinized gingiva on the periodontal status of teeth with submarginal restorations. *J Periodontol* 1987,58(10):696-700.
32. Hall WB. Present status of soft tissue grafting. *J Periodontol* 1977,48(9):587-97.
33. Bjorn H. Free transplantation of gingival propria, Sven. *Tandlak Tidskr.* 1963,22:684.
34. Nabers JM. Free gingival grafts. *Periodontics* 1966,4(5):243-5.
35. Karring T, Lang N, Löe H. The role of gingival connective tissue in determining epithelial differentiation. *J Periodontal Res* 1975,10(1):1-11.
36. Sullivan H, Atkins J. Freeautogenous gingival grafts. 1. Principles of successful grafting. *Periodontics* 1968,6(1):5.
37. Mlinek A, Smukler H, Buchner A. The use of free gingival grafts for the coverage of denuded roots. *J Periodontol* 1973,44(4):248-54.

38. Miller Jr P. Root coverage using the free soft tissue autograft following citric acid application. III. A successful and predictable procedure in areas of deep-wide recession. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1985,5:14-36.
39. Zingale JA. Observations on free gingival autografts. *J Periodontol* 1974,45(10):748-59.
40. Lang NP, Lindhe J. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, 6th ed. Oxford, John Wiley & Sons, 2015.
41. James WC, McFall Jr WT. Placement of free gingival grafts on denuded alveolar bone. Part I: Clinical evaluations. *J Periodontol* 1978,49(6):283-90.
42. Breault LG, Fowler EB, Billman MA. Retained free gingival graft rugae: a 9-year case report. *J Periodontol* 1999,70(4):438-40.
43. Dym H, Tagliareni JM. Surgical management of cosmetic mucogingival defects. *Dental Clinics* 2012,56(1):267-79.
44. Reiser GM, Bruno JF, Mahan PE, Larkin LH. The subepithelial connective tissue graft palatal donor site: anatomic considerations for surgeons. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1996,16(2).
45. Hwang D, Wang H-L. Flap thickness as a predictor of root coverage: A systematic review. *J Periodontol* 2006,77(10):1625-34.
46. Griffin TJ, Cheung WS, Zavras AI, Damoulis PD. Postoperative complications following gingival augmentation procedures. *J Periodontol* 2006,77(12):2070-9.
47. Rossmann JA, Rees TD. A comparative evaluation of hemostatic agents in the management of soft tissue graft donor site bleeding. *J Periodontol* 1999,70(11):1369-75.
48. Camargo PM, Melnick PR, Kenney EB. The use of free gingival grafts for aesthetic purposes. *Periodontol 2000* 2001,27(1):72-96.
49. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, Margolis DJ, Percoraro RE, Rodeheaver G, Robson MC. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Wound Repair Regen* 1994,2(3):165-70.
50. Labler L, Mica L, Härter L, Trentz O, Keel M. Influence of VAC-therapy on cytokines and growth factors in traumatic wounds. *Zentralbl Chir* 2006,131:S62-7.
51. Strecker-McGraw MK, Jones TR, Baer DG. Soft tissue wounds and principles of healing. *Emerg Med Clin North Am* 2007,25(1):1-22.

52. Flanagan M. The physiology of wound healing. *J Wound Care* 2000,9(6):299-300.
53. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res* 2009,37(5):1528-42.
54. Sarabahi S, Tiwari V. Principles and practice of wound care: JP Medical Ltd; 2012.
55. Broughton Gn, Janis JE, Attinger CE. Wound healing: An overview. *Plast Reconstr Surg* 2006,117(7).
56. Hunt TK, Hopf H, Hussain Z. Physiology of wound healing. *Adv Skin Wound Care* 2000,13:6.
57. Janis J, Attinger C. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2006,117(7 Suppl):12S-34S.
58. Lawrence WT. Physiology of the acute wound. *Clin Plast Surg* 1998,25(3):321-40.
59. Pool J. Normal hemostatic mechanisms: a review. *Am J Med Tech* 1977,43(8):776-80.
60. Skover G. Cellular and biochemical dynamics of wound repair, wound environment in collagen regeneration. *Clin Podiatr Med Surg* 1991,8:723-56.
61. Hart J. Inflammation 1: its role in the healing of acute wounds. *J Wound Care* 2002,11(6):205-9.
62. Robson MC. Wound infection: a failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. *Surg Clin North Am* 1997,77(3):637-50.
63. Ramasastry SS. Acute wounds. *Clin Plast Surg* 2005,32(2):195-208.
64. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surg Clin North Am* 1997,77(3):509-28.
65. Goldman R. Growth factors and chronic wound healing: past, present, and future. *Adv Skin Wound Care* 2004,17(1):24-35.
66. Servold S. Growth factor impact on wound healing. *Clin Podiatr Med Surg* 1991,8(4):937-53.
67. Greenhalgh DG. The role of apoptosis in wound healing. *Int J Biochem Cell Biol* 1998,30(9):1019-30.
68. Pierce G, Berg JV, Rudolph R, Tarpley J, Mustoe T. Platelet-derived growth factor-BB and transforming growth factor beta 1 selectively modulate

- glycosaminoglycans, collagen, and myofibroblasts in excisional wounds. *Am J Pathol* 1991,138(3):629.
69. Risau W. Angiogenic growth factors. *Prog Growth Factor Res* 1990,2(1):71-9.
 70. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis. *Recent Prog Horm Res* 2000,55:15-35; discussion -6.
 71. Augustin HG, Kozian DH, Johnson RC. Differentiation of endothelial cells: analysis of the constitutive and activated endothelial cell phenotypes. *Bioessays* 1994,16(12):901-6.
 72. Terranova VP, DiFlorio R, Lyall RM, Hic S, Friesel R, Maciag T. Human endothelial cells are chemotactic to endothelial cell growth factor and heparin. *J Cell Biol* 1985,101(6):2330-4.
 73. Clark RA. Regulation of fibroplasia in cutaneous wound repair. *Am J Med Sci* 1993,306(1):42-8.
 74. Hart J. Inflammation 2: its role in the healing of chronic wounds. *J Wound Care* 2002,11(7):245-9.
 75. Schultz G, Clark W, Rotatori DS. EGF and TGF- α in wound healing and repair. *J Cell Biochem* 1991,45(4):346-52.
 76. Brown GL, Curtsinger L, Brightwell JR, Ackerman DM, Tobin GR, Polk HC, George-Nascimento C, Valenzuela P, Schultz GS. Enhancement of epidermal regeneration by biosynthetic epidermal growth factor. *J Exp Med* 1986,163(5):1319-24.
 77. Brown GL, Curtsinger LJ, White M, Mitchell RO, Pietsch J, Nordquist R, Von Fraunhofer A, Schultz GS. Acceleration of tensile strength of incisions treated with EGF and TGF-beta. *Ann Surg* 1988,208(6):788.
 78. Jiang C, Magnaldo T, Ohtsuki M, Freedberg I, Bernerd F, Blumenberg M. Epidermal growth factor and transforming growth factor alpha specifically induce the activation-and hyperproliferation-associated keratins 6 and 16. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993,90(14):6786-90.
 79. Li Y, Fan J, Chen M, Li W, Woodley DT. Transforming growth factor-alpha: a major human serum factor that promotes human keratinocyte migration. *J Invest Dermatol* 2006,126(9):2096-105.
 80. Kim I, Mogford JE, Chao JD, Mustoe TA. Wound epithelialization deficits in the transforming growth factor- α knockout mouse. *Wound Repair Regen* 2001,9(5):386-90.

81. Bennett S, Griffiths G, Schor A, Leese G, Schor S. Growth factors in the treatment of diabetic foot ulcers. *Br J Surg* 2003,90(2):133-46.
82. Ceccarelli S, Cardinali G, Aspite N, Picardo M, Marchese C, Torrisi MR, Mancini P. Cortactin involvement in the keratinocyte growth factor and fibroblast growth factor 10 promotion of migration and cortical actin assembly in human keratinocytes. *Exp Cell Res* 2007,313(9):1758-77.
83. Powers C, McLeskey S, Wellstein A. Fibroblast growth factors, their receptors and signaling. *Endocr Relat Cancer* 2000,7(3):165-97.
84. Sogabe Y, Abe M, Yokoyama Y, Ishikawa O. Basic fibroblast growth factor stimulates human keratinocyte motility by Rac activation. *Wound Repair Regen* 2006,14(4):457-62.
85. Robson MC. The role of growth factors in the healing of chronic wounds. *Wound Repair Regen* 1997,5(1):12-7.
86. Raja SK, Garcia MS, Isseroff RR. Wound re-epithelialization: Modulating keratinocyte migration in wound healing. *Front Biosci* 2007,12(2849):e68.
87. Lee HST, Kooshesh F, Saunder DN, Kondo S. Modulation of TGF- β 1 production from human keratinocytes by UVB. *Exp Dermatol* 1997,6(2):105-10.
88. Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2004,114(6):1502-8.
89. Wu L, Yung LY, Galiano RD, Roth SI, Mustoe TA. Macrophage colony-stimulating factor accelerates wound healing and upregulates TGF- β 1 mRNA levels through tissue macrophages. *J Surg Res* 1997,72(2):162-9.
90. Rolfe KJ, Richardson J, Vigor C, Irvine LM, Grobbelaar AO, Linge C. A role for TGF- β 1-induced cellular responses during wound healing of the non-scarring early human fetus? *J Invest Dermatol* 2007,127(11):2656-67.
91. Kane CJ, Hebda PA, Mansbridge JN, Hanawalt PC. Direct evidence for spatial and temporal regulation of transforming growth factor β 1 expression during cutaneous wound healing. *J Cell Physiol* 1991,148(1):157-73.
92. Clark RA. *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*, 2th ed. New York, Springer Science & Business Media, 2013.
93. Mitra R, Khar A. Suppression of macrophage function in AK-5 tumor transplanted animals: role of TGF- β 1. *Immunol Lett* 2004,91(2-3):189-95.

94. Tsunawaki S, Sporn M, Ding A, Nathan C. Deactivation of macrophages by transforming growth factor- β . *Nature* 1988,334(6179):260.
95. White LA, Mitchell TI, Brinckerhoff CE. Transforming growth factor β inhibitory element in the rabbit matrix metalloproteinase-1 (collagenase-1) gene functions as a repressor of constitutive transcription. *Biochim Biophys Acta* 2000,1490(3):259-68.
96. Mauviel A, Chung K-Y, Agarwal A, Tamai K, Uitto J. Cell-specific induction of distinct oncogenes of the Jun family is responsible for differential regulation of collagenase gene expression by transforming growth factor- β in fibroblasts and keratinocytes. *J Biol Chem* 1996,271(18):10917-23.
97. Riedel K, Riedel F, Goessler UR, Germann G, Sauerbier M. TGF- β antisense therapy increases angiogenic potential in human keratinocytes in vitro*. *Arch Med Res* 2007,38(1):45-51.
98. Meckmongkol TT, Harmon R, McKeown-Longo P, Van De Water L. The fibronectin synergy site modulates TGF- β -dependent fibroblast contraction. *Biochem Biophys Res Commun* 2007,360(4):709-14.
99. Seishima M, Nojiri M, Esaki C, Yoneda K, Eto Y, Kitajima Y. Activin A induces terminal differentiation of cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1999,112(4):432-6.
100. Wankell M, Munz B, Hübner G, Hans W, Wolf E, Goppelt A, Werner S. Impaired wound healing in transgenic mice overexpressing the activin antagonist follistatin in the epidermis. *The EMBO journal* 2001,20(19):5361-72.
101. Kaiser S, Schirmacher P, Philipp A, Protschka M, Moll I, Nicol K, Blessing M. Induction of bone morphogenetic protein-6 in skin wounds. Delayed reepitheliazation and scar formation in BMP-6 overexpressing transgenic mice. *J Invest Dermatol* 1998,111(6):1145-52.
102. D'Souza SJ, Pajak A, Balazsi K, Dagnino L. Ca²⁺ and BMP-6 signaling regulate E2F during epidermal keratinocyte differentiation. *J Biol Chem* 2001,276(26):23531-8.
103. Trengove NJ, Bielefeldt-Ohmann H, Stacey MC. Mitogenic activity and cytokine levels in non-healing and healing chronic leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2000,8(1):13-25.
104. Heldin C-H, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev* 1999,79(4):1283-316.

105. Uutela M, Wirzenius M, Paavonen K, Rajantie I, He Y, Karpanen T, Lohela M, Wiig H, Salven P, Pajusola K. PDGF-D induces macrophage recruitment, increased interstitial pressure, and blood vessel maturation during angiogenesis. *Blood* 2004,104(10):3198-204.
106. Rabhi-Sabile S, Pidard D, Lawler J, Renesto P, Chignard M, Legrand C. Proteolysis of thrombospondin during cathepsin-G-induced platelet aggregation: functional role of the 165-kDa carboxy-terminal fragment. *FEBS Lett* 1996,386(1):82-6.
107. Lin H, Chen B, Sun W, Zhao W, Zhao Y, Dai J. The effect of collagen-targeting platelet-derived growth factor on cellularization and vascularization of collagen scaffolds. *Biomaterials* 2006,27(33):5708-14.
108. Namiki A, Brogi E, Kearney M, Kim EA, Wu T, Couffinhal T, Varticovski L, Isner JM. Hypoxia induces vascular endothelial growth factor in cultured human endothelial cells. *J Biol Chem* 1995,270(52):31189-95.
109. Nissen NN, Polverini P, Koch AE, Volin MV, Gamelli RL, DiPietro LA. Vascular endothelial growth factor mediates angiogenic activity during the proliferative phase of wound healing. *Am J Pathol* 1998,152(6):1445.
110. Senger DR, Ledbetter SR, Claffey KP, Papadopoulos-Sergiou A, Peruzzi C, Detmar M. Stimulation of endothelial cell migration by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor through cooperative mechanisms involving the α v β 3 integrin, osteopontin, and thrombin. *Am J Pathol* 1996,149(1):293.
111. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995,146(5):1029.
112. Silver I. The measurement of oxygen tension in healing tissue. In: Kreuzer F (eds). *Oxygen Pressure Recording in Gases, Fluids and Tissues*. 3. Basel, Karger 1969: 124-35.
113. Hong Y-K, Lange-Asschenfeldt B, Velasco P, Hirakawa S, Kunstfeld R, Brown LF, Bohlen P, Senger DR, Detmar M. VEGF-A promotes tissue repair-associated lymphatic vessel formation via VEGFR-2 and the α 1 β 1 and α 2 β 1 integrins. *The FASEB journal* 2004,18(10):1111-3.

114. Igarashi A, Okochi H, Bradham D, Grotendorst GR. Regulation of connective tissue growth factor gene expression in human skin fibroblasts and during wound repair. *Mol Biol Cell* 1993,4(6):637-45.
115. Schirmacher P, Mann A, Breuhahn K, Blessing M. Keratinocyte-derived granulocyte-macrophage colony stimulating factor accelerates wound healing: stimulation of keratinocyte proliferation, granulation tissue formation, and vascularization. *J Invest Dermatol* 2001,117(6):1382-90.
116. Yönel A, Cakir B, Güler S, Azal Ö, Corakci A. Effects of granulocyte-colony stimulating factor in the treatment of diabetic foot infection. *Diabetes Obes Metab* 2001,3(5):332-7.
117. Bussolino F, Wang JM, Defilippi P, Turrini F, Sanavio F, Edgell C-J, Aglietta M, Arese P, Mantovani A. Granulocyte-and granulocyte-macrophage-colony stimulating factors induce human endothelial cells to migrate and proliferate. *Nature* 1989,337(6206):471.
118. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999,341(10):738-46.
119. Komine M, Rao LS, Kaneko T, Tomic-Canic M, Tamaki K, Freedberg IM, Blumenberg M. Inflammatory versus proliferative processes in epidermis tumor necrosis factor α induces k6b keratin synthesis through a transcriptional complex containing NF κ B and C/EBP β . *J Biol Chem* 2000,275(41):32077-88.
120. Tang A, Gilchrist BA. Regulation of keratinocyte growth factor gene expression in human skin fibroblasts. *J Dermatol Sci* 1996,11(1):41-50.
121. Grellner W, Georg T, Wilske J. Quantitative analysis of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α) in human skin wounds. *Forensic Sci Int* 2000,113(1-3):251-64.
122. Gallucci RM, Sloan DK, Heck JM, Murray AR, O'Dell SJ. Interleukin 6 indirectly induces keratinocyte migration. *J Invest Dermatol* 2004,122(3):764-72.
123. Sato M, Sawamura D, Ina S, Yaguchi T, Hanada K, Hashimoto I. In vivo introduction of the interleukin 6 gene into human keratinocytes: induction of epidermal proliferation by the fully spliced form of interleukin 6, but not by the alternatively spliced form. *Arch Dermatol Res* 1999,291(7-8):400-4.
124. Kristensen M, Chu C-Q, Eedy D, Feldmann M, Brennan F, Breathnach S. Localization of tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) and its receptors in

- normal and psoriatic skin: epidermal cells express the 55-kD but not the 75-kD TNF receptor. *Clin Exp Immunol* 1993,94(2):354-62.
125. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen* 2008,16(5):585-601.
 126. Rodriguez PG, Felix FN, Woodley DT, Shim EK. The role of oxygen in wound healing: a review of the literature. *Dermatol Surg* 2008,34(9):1159-69.
 127. Menke NB, Ward KR, Witten TM, Bonchev DG, Diegelmann RF. Impaired wound healing. *Clin Dermatol* 2007,25(1):19-25.
 128. Larjava H. *Oral Wound Healing: Cell Biology and Clinical Management*. Canada, John Wiley & Sons, 2012.
 129. Politis C, Schoenaers J, Jacobs R, Agbaje JO. Wound healing problems in the mouth. *Front Physiol* 2016,7:507.
 130. Deodhar AK, Rana R. Surgical physiology of wound healing: a review. *J Postgrad Med* 1997,43(2):52.
 131. Dryden SV, Shoemaker WG, Kim JH. Wound management and nutrition for optimal wound healing. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2013,21(1):37-47.
 132. Gosain A, DiPietro LA. Aging and wound healing. *World J Surg* 2004,28(3):321-6.
 133. Hardman MJ, Ashcroft GS. Estrogen, not intrinsic aging, is the major regulator of delayed human wound healing in the elderly. *Genome Biol* 2008,9(5):R80.
 134. Godbout JP, Glaser R. Stress-induced immune dysregulation: Implications for wound healing, infectious disease and cancer. *J Neuroimmune Pharmacol* 2006,1(4):421-7.
 135. Sternberg EM. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat Rev Immunol* 2006,6(4):318.
 136. Guo Sa, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 2010,89(3):219-29.
 137. Franz MG, Steed DL, Robson MC. Optimizing healing of the acute wound by minimizing complications. *Curr Probl Surg* 2007,44(11):691-763.
 138. Krischak G, Augat P, Claes L, Kinzl L, Beck A. The effects of non-steroidal anti-inflammatory drug application on incisional wound healing in rats. *J Wound Care* 2007,16(2):76-8.

139. Anaya DA, Dellinger EP. The obese surgical patient: a susceptible host for infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2006,7(5):473-80.
140. Choudhry M, Chaudry I. Alcohol intoxication and post-burn complications. *Front Biosci* 2006,11:998-1005.
141. Ahn C, Mulligan P. Smoking-the bane of wound healing: biomedical interventions and social influences. *Adv Skin Wound Care* 2008,21(5):227-36.
142. Arnold M BA. Nutrition and wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2006,117(7 Suppl):42S-58S.
143. Campos AC, Groth AK, Branco AB. Assessment and nutritional aspects of wound healing. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008,11(3):281-8.
144. McDaniel JC, Belury M, Ahijevych K, Blakely W. Omega-3 fatty acids effect on wound healing. *Wound Repair Regen* 2008,16(3):337-45.
145. Shingel KI, Faure MP, Azoulay L, Roberge C, Deckelbaum RJ. Solid emulsion gel as a vehicle for delivery of polyunsaturated fatty acids: Implications for tissue repair, dermal angiogenesis and wound healing. *J Tissue Eng Regen Med* 2008,2(7):383-93.
146. Szpaderska A, Zuckerman J, DiPietro L. Differential injury responses in oral mucosal and cutaneous wounds. *J Dent Res* 2003,82(8):621-6.
147. Zelles T, Purushotham K, Macauley S, Oxford G, Humphreys-Beher M. Concise review: saliva and growth factors: the fountain of youth resides in us all. *J Dent Res* 1995,74(12):1826-32.
148. Lepekhin E, Grøn B, Berezin V, Bock E, Dabelsteen E. Differences in motility pattern between human buccal fibroblasts and periodontal and skin fibroblasts. *Eur J Oral Sci* 2002,110(1):13-20.
149. Szpaderska A, Walsh C, Steinberg M, DiPietro L. Distinct patterns of angiogenesis in oral and skin wounds. *J Dent Res* 2005,84(4):309-14.
150. Keskiner I, Aydogdu A, Balli U, Kaleli AE. Quantitative changes in palatal donor site thickness after free gingival graft harvesting: a pilot study. *J Clin Periodontol* 2016,43(11):976-84.
151. Farnoush A. Techniques for the protection and coverage of the donor sites in free soft tissue grafts. *J Periodontol* 1978,49(8):403-5.
152. Jain V, Triveni M, Kumar AT, Mehta DS. Role of platelet-rich-fibrin in enhancing palatal wound healing after free graft. *Contemp Clin Dent* 2012,3(Suppl 2):S240.

153. Shanmugam M, Kumar T, Arun K, Arun R, Karthik SJ. Clinical and histological evaluation of two dressing materials in the healing of palatal wounds. *J Indian Soc Periodontol* 2010,14(4):241.
154. Wang CY, Tsai SC, Yu MC, Lin YF, Chen CC, Chang PC. Light-emitting diode irradiation promotes donor site wound healing of the free gingival graft. *J Periodontol* 2015,86(5):674-81.
155. Yelamali T, Saikrishna D. Role of platelet rich fibrin and platelet rich plasma in wound healing of extracted third molar sockets: a comparative study. *J Maxillofac Oral Surg* 2015,14(2):410-6.
156. Hoaglin DR, Lines GK. Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin. *Int J Dent* 2013,2013:875380.
157. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard M-O, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Dohan DM. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006,101(3):e56-e60.
158. Agrawal AA. Evolution, current status and advances in application of platelet concentrate in periodontics and implantology. *World journal of clinical cases* 2017,5(5):159.
159. El-Sharkawy H, Kantarci A, Deady J, Hasturk H, Liu H, Alshahat M, Van Dyke TE. Platelet-rich plasma: growth factors and pro-and anti-inflammatory properties. *J Periodontol* 2007,78(4):661-9.
160. Yeaman MR. The role of platelets in antimicrobial host defense. *Clin Infect Dis* 1997,25(5):951-68.
161. Del Fabbro M, Bortolin M, Taschieri S, Weinstein R. Is platelet concentrate advantageous for the surgical treatment of periodontal diseases? A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2011,82(8):1100-11.
162. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998,85(6):638-46.
163. Tang Y-Q, Yeaman MR, Selsted ME. Antimicrobial peptides from human platelets. *Infect Immun* 2002,70(12):6524-33.
164. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II:

- Platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006,101(3):e45-e50.
165. Marques FP, Ingham SJM, Forgas A, Franciozi CE, Sasaki PH, Abdalla RJ. A manual method to obtain platelet rich plasma. *Acta Ortop Bras* 2014,22(2):75-7.
 166. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1997,55(11):1294-9.
 167. Raja VS, Naidu EM. Platelet-rich fibrin: Evolution of a second-generation platelet concentrate. *Indian J Dent Res* 2008,19(1):42.
 168. Ehrenfest DMD, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 2009,27(3):158-67.
 169. Pallua N, Wolter T, Markowicz M. Platelet-rich plasma in burns. *Burns* 2010,36(1):4-8.
 170. Longo F, Guida A, Aversa C, Pavone E, Di Costanzo G, Ramaglia L, Ionna F. Platelet rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Personal experience and review of the literature. *Int J Dent* 2014,2014.
 171. Georgakopoulos I, Tsantis S, Georgakopoulos P, Korfiatis P, Fanti E, Martelli M, Costaridou L, Petsas T, Panayiotakis G, Martelli FS. The impact of Platelet Rich Plasma (PRP) in osseointegration of oral implants in dental panoramic radiography: Texture based evaluation. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2014,11(1):59.
 172. Kumar KJ, Rao JB, Kumar BP, Mohan A, Patil K, Parimala K. A prospective study involving the use of platelet rich plasma in enhancing the uptake of bone grafts in the oral and maxillofacial region. *J Maxillofac Oral Surg* 2013,12(4):387-94.
 173. Sánchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI. Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003,18(1).
 174. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999,14(4):529-35.

175. Hamdan AAS, Loty S, Isaac J, Bouchard P, Berdal A, Sautier JM. Platelet-poor plasma stimulates the proliferation but inhibits the differentiation of rat osteoblastic cells in vitro. *Clin Oral Implants Res* 2009,20(6):616-23.
176. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunité en parodontologie: le PRF. *Implantodontie* 2001,42(55):e62.
177. Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier J-B. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *J Periodontol* 2010,81(4):546-55.
178. Verma UP, Yadav RK, Dixit M, Gupta A. Platelet-rich fibrin: A paradigm in periodontal therapy—A systematic review. *J Int Soc Prev Community Dent* 2017,7(5):227.
179. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: Leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006,101(3):e51-e5.
180. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006,101(3):e37-e44.
181. Carroll R, Arnoczky S, Graham S, O'Connell S. Characterization of autologous growth factors in Cascade platelet rich fibrin matrix (PRFM). In: Edison N (eds). *Musculoskeletal Transplant Foundation* 2005.
182. Li Q, Pan S, Dangaria SJ, Gopinathan G, Kolokythas A, Chu S, Geng Y, Zhou Y, Luan X. Platelet-rich fibrin promotes periodontal regeneration and enhances alveolar bone augmentation. *Biomed Res Int* 2013,2013.
183. Sharma A, Pradeep A. Treatment of 3-wall intrabony defects in patients with chronic periodontitis with autologous platelet-rich fibrin: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2011,82(12):1705-12.
184. Sharma A, Pradeep A. Autologous platelet-rich fibrin in the treatment of mandibular degree II furcation defects: A randomized clinical trial. *J Periodontol* 2011,82(10):1396-403.
185. Anilkumar K, Geetha A, Umasudhakar TR, Vijayalakshmi R, Pameela E. Platelet-rich-fibrin: A novel root coverage approach. *J Indian Soc Periodontol* 2009,13(1):50.

186. Ozdemir H, Ezirganli S, Kara MI, Mihmanli A, Baris E. Effects of platelet rich fibrin alone used with rigid titanium barrier. *Arch Oral Biol* 2013,58(5):537-44.
187. Thakkar DJ, Deshpande NC, Dave DH, Narayankar SD. A comparative evaluation of extraction socket preservation with demineralized freeze-dried bone allograft alone and along with platelet-rich fibrin: A clinical and radiographic study. *Contemp Clin Dent* 2016,7(3):371.
188. Tajima N, Ohba S, Sawase T, Asahina I. Evaluation of sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using platelet-rich fibrin as sole grafting material. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2013,28(1).
189. Choukroun J. Advanced PRF, & i-PRF: platelet concentrates or blood concentrates. *J Periodontal Med Clin Pract* 2014,1(1):3.
190. Tunalı M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Fıratlı E. In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): A new platelet concentrate. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013,51(5):438-43.
191. Tunalı M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Yaprak E, Toker H, Fıratlı E. A novel platelet concentrate: Titanium-prepared platelet-rich fibrin. *Biomed Res Int* 2014,2014.
192. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Ghanaati S, Choukroun J. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clin Oral Investig* 2017,21(8):2619-27.
193. Sohn D, Moon J, Moon Y, Park J, Jung H. The use of concentrated growth factors (CGF) for sinus augmentation. *J Oral Implant* 2009,38(1):25-38.
194. Sohn D-S. The effect of concentrated growth factors on ridge augmentation. *Dental Inc., Sep/Oct* 2009:34-40.
195. Rodella LF, Favero G, Boninsegna R, Buffoli B, Labanca M, Scari G, Sacco L, Batani T, Rezzani R. Growth factors, CD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction. *Microsc Res Tech* 2011,74(8):772-7.
196. Bernardi S, Mummolo S, Tecco S, Continenza MA, Marzo G. Histological characterization of Sacco's concentrated growth factors membrane. *Int J Morphol* 2017,35:114-9.
197. Sohn D, editor Lecture titled with sinus and ridge augmentation with CGF and AFG. Symposium on CGF and AFG. Tokyo; 2010.

198. Sohn D-S, Huang B, Kim J, Park WE, Park CC. Utilization of autologous concentrated growth factors (CGF) enriched bone graft matrix (Sticky bone) and CGF-enriched fibrin membrane in implant dentistry. *Jr Implant Adv Cli Dent* 2015,7:11-29.
199. Wend S, Kubesch A, Orłowska A, Al-Maawi S, Zender N, Dias A, Miron RJ, Sader R, Booms P, Kirkpatrick CJ. Reduction of the relative centrifugal force influences cell number and growth factor release within injectable PRF-based matrices. *J Mater Sci Mater Med* 2017,28(12):188.
200. Crichton N. Visual analogue scale (VAS). *J Clin Nurs* 2001,10(5):706-6.
201. Silva CO, Ribeiro ÉDP, Sallum AW, Tatakis DN. Free gingival grafts: graft shrinkage and donor-site healing in smokers and non-smokers. *J Periodontol* 2010,81(5):692-701.
202. Beausang E, Floyd H, Dunn K, Orton C, Ferguson M. A new quantitative scale for clinical scar assessment. *Plast Reconstr Surg* 1998,102(6):1954-61.
203. Landry RG, Turnbull RS, Howley T. Effectiveness of benzydamine HCl in the treatment of periodontal post-surgical patients. *Res Clinic Forums* 1988,10:105-18.
204. Pippi R. Post-surgical clinical monitoring of soft tissue wound healing in periodontal and implant surgery. *Int J Med Sci* 2017,14(8):721.
205. Sanz M, Simion M, Abbas F, Aroca S, Artzi Z, Burkhardt R, Cortellini P, Demirel K, Monnet Corti V, Ortiz-Vigon A. Surgical techniques on periodontal plastic surgery and soft tissue regeneration: consensus report of Group 3 of the 10th European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2014,41:S92-S7.
206. Brasher WJ, Rees TD, Boyce WA. Complications of free grafts of masticatory mucosa. *J Periodontol* 1975,46(3):133-8.
207. Del Pizzo M, Modica F, Bethaz N, Priotto P, Romagnoli R. The connective tissue graft: a comparative clinical evaluation of wound healing at the palatal donor site: A preliminary study. *J Clin Periodontol* 2002,29(9):848-54.
208. Wessel JR, Tatakis DN. Patient outcomes following subepithelial connective tissue graft and free gingival graft procedures. *J Periodontol* 2008,79(3):425-30.

209. Yen CA, Griffin TJ, Cheung WS, Chen J. Effects of platelet concentrate on palatal wound healing after connective tissue graft harvesting. *J Periodontol* 2007,78(4):601-10.
210. Ayzvazyan A, Morimoto N, Kanda N, Takemoto S, Kawai K, Sakamoto Y, Taira T, Suzuki S. Collagen-gelatin scaffold impregnated with bFGF accelerates palatal wound healing of palatal mucosa in dogs. *J Surg Res* 2011,171(2):e247-e57.
211. Hammad H, Hammad M, Abdelhadi I, Khalifeh M. Effects of topically applied agents on intra-oral wound healing in a rat model: a clinical and histomorphometric study. *Int J Dent Hyg* 2011,9(1):9-16.
212. Femminella B, Iaconi MC, Di Tullio M, Romano L, Sinjari B, D'Arcangelo C, De Ninis P, Paolantonio M. Clinical comparison of platelet-rich fibrin and a gelatin sponge in the management of palatal wounds after epithelialized free gingival graft harvest: A randomized clinical trial. *J Periodontol* 2016,87(2):103-13.
213. Wilderman MN, Pennel BM, King K, Barron JM. Histogenesis of repair following osseous surgery. *J Periodontol* 1970,41(10):551-65.
214. Wilderman MN. Repair after a periosteal retention procedure. *J Periodontol* 1963,34(6):487-503.
215. Staffileno H, Wentz F, Orban B. Histologic study of healing of split thickness flap surgery in dogs. *J Periodontol* 1962,33(1):56-69.
216. Robson MC, Phillips LG, Thomason A, Robson LE, Pierce GF. Platelet-derived growth factor BB for the treatment of chronic pressure ulcers. *Lancet* 1992,339(8784):23-5.
217. Brown GL, Nanney LB, Griffen J, Cramer AB, Yancey JM, Curtsinger LJ, 3rd, Holtzin L, Schultz GS, Jurkiewicz MJ, Lynch JB. Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. *N Engl J Med* 1989,321(2):76-9.
218. Arora NS, Ramanayake T, Ren YF, Romanos GE. Platelet-rich plasma: A literature review. *Implant Dent* 2009,18(4):303-10.
219. Dohan Ehrenfest DM, de Peppo GM, Doglioli P, Sammartino G. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): A gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors* 2009,27(1):63-9.

220. Kulkarni MR, Thomas BS, Varghese JM, Bhat GS. Platelet-rich fibrin as an adjunct to palatal wound healing after harvesting a free gingival graft: A case series. *J Indian Soc Periodontol* 2014,18(3):399-402.
221. Aravindaksha SP, Batra P, Sood V, Kumar A, Gupta G. Use of platelet-rich fibrin membrane as a palatal bandage. *Clinical Advances in Periodontics* 2014,4(4):246-50.
222. Reddy S, Prasad MG, Singh S, Krishnanand P, Bhowmik N, Ashwini N. Enhancing palatal wound healing by using platelet rich fibrin membrane as fibrin bandage. . *Int J Appl Dent Sci* 2015,1(4):02-4.
223. O'connell SM. Safety issues associated with platelet-rich fibrin method. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007,103(5):587.
224. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Divnic-Resnik T, Pavlovic M, Kenney EB. A surgical reentry study on the influence of platelet-rich plasma in enhancing the regenerative effects of bovine porous bone mineral and guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. *J Periodontol* 2009,80(6):915-23.
225. Ustaoglu G. Mukogingival cerrahide damaktaki verici alana uygulanan titanyum tüpte hazırlanan trombosit zengin fibrin ve düşük doz lazer uygulamasının yara iyileşmesi üzerine etkilerinin karşılaştırılması [Uzmanlık tezi]: Kradeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi; 2016.
226. Zucchelli G, Mele M, Stefanini M, Mazzotti C, Marzadori M, Montebugnoli L, De Sanctis M. Patient morbidity and root coverage outcome after subepithelial connective tissue and de-epithelialized grafts: A comparative randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2010,37(8):728-38.
227. Ayyıldız SN, Ayyıldız A. Cyanoacrylic tissue glues: Biochemical properties and their usage in urology. *Turk J Urol* 2017,43(1):14.

EKLER

EK - 1. ÖZGEÇMİŞ

1992 yılında Diyarbakır'da doğdum. İlkokul eğitimimi Ceylan İlköğretim Okulunda, ortaokulu Bayat İlköğretim Okulunda, lise eğitimimi ise Çermik Lisesi'nde tamamladım. Üniversite eğitimime 2010 yılında Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesin'de başladım ve 2015 yılında mezun oldum. Aynı yıl Şanlıurfa Siverek Ağız ve Diş Sağlığı Merkezinde göreve başladım. 2016 yılında İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım.



EK - 2. ETİK KURUL KARARI

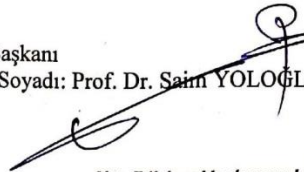
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Farklı Trombosit Konsantrlerinin Palatal Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2018/46

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İnönü Üniversitesi Merkez Kampüsü, 44280, Malatya, Türkiye
	TELEFON	+90 422 341 06 60 / 1219
	FAKS	+90 422 341 00 36
	E-POSTA	inu.dhek@inonu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Özyay USLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MALATYA			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>				
DİĞER İSE BELİRTİNİZ					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOĞLU
İmza:



Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU


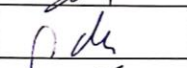

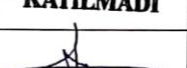


ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Farklı Trombosit Konsantrlerinin Palatal Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi				
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2018/46				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	ILAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018/46	Tarih: 18.04.2018			
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Saim YOLOĞLU				

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Saim YOLOĞLU	Biyoistatistik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin GENÇ	Halk Sağlığı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN	İç Hastalıkları	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	KATILMADI
Prof. Dr. Sedat YILDIZ	Fizyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Barış OTLU	Mikrobiyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet GÜL	Histoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Cemalettin AYDIN	Genel Cerrahi	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU	Onkoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

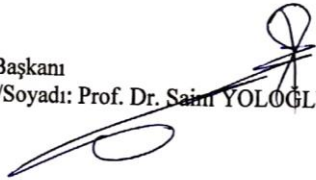
Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Farklı Trombosit Konsantrlerinin Palatal Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2018/46							
Prof. Dr. Yılmaz TABEL	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Inönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Seda TAŞDEMİR	Tıbbi Farmakoloji	Inönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ	Tıp Tarihi ve Etik	Inönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sedat AKBAŞ	Anesteziyoloji ve Rea.	Inönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Necla DENİZ	Eczacı	Serbest Eczacı	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	KATILMADI
Abdullah DEMİREL	Hukuk	Serbest Avukat	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hasan KONAN	Sivil Üye	MSD Ltd. Şti.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU
İmza:



Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.