



**ENJEKTE EDİLEBİLİR TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN
(E-TZF) VE KONSANTRE TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN
(K-TZF)'İN DİŞETİ FENOTİPİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ümmü Gülsüm ÖĞE

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Arife SABANCI
İkinci Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Vesile Elif TOY**

UZMANLIK TEZİ 2025

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

**ENJEKTE EDİLEBİLİR TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN (E-TZF) VE
KONSANTRE TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN (K-TZF)'İN DİŞETİ
FENOTİPİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ümmü Gülsüm ÖĞE

Periodontoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Arife SABANCI**

**İkinci Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Vesile Elif TOY**

Bu Araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimi Tarafından
TDH-2024-3662 Proje numarası ile desteklenmiştir.

**MALATYA
2025**

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
Diş Hekimliği Dekanlığı'na

ETİK BEYANI

Bu tezin, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak, Dr. Öğr. Üyesi Arife SABANCI ve Dr. Öğr. Üyesi Vesile Elif TOY danışmanlığında hazırladığım “Enjekte Edilebilir Trombositten Zengin Fibrin (E-TZF) Ve Konsantre Trombositten Zengin Fibrin (K-TZF)’in Dişeti Fenotipi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi” başlıklı Uzmanlık tezi kapsamında elde edilen veri, bilgi ve belgeleri akademik etik kurallar çerçevesinde topladığımı; değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun şekilde sunduğumu; tezimde yararlandığım tüm çalışmalara bilimsel kurallara uygun biçimde atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi; tezimin özgün olduğunu ve herhangi bir patent veya telif hakkı ihlalinde bulunmadığımı; aksi bir durumun tespit edilmesi hâlinde doğabilecek tüm sorumlulukları kabul ettiğimi beyan ederim. 15/09/2025



Ümmü Gülsüm ÖĞE

İÇİNDEKİLER

ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Periodontal Dokular	3
2.1.1 Dişeti	3
2.1.2. Periodontal Ligament	4
2.1.3. Sement	5
2.1.4. Alveol Kemik	5
2.2 Dişeti Fenotipi Kavramı	5
2.3 Dişeti Fenotipinin Klinik Önemi	7
2.4. Dişeti Fenotipi Belirleme Yöntemleri	9
2.4.1. Transgingival Sondalama	10
2.4.2 Transformer Sondu	10
2.4.3 Görsel Değerlendirme Yöntemi	10
2.4.4. Periodontal Sond Görünürlüğü	11
2.4.5. Ultrasonik Yöntem	11
2.4.6. Paralel Profil Radyografileri	12
2.4.7. Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi	12
2.4.8. Dijital Model-KIBT Görüntüsü Süperpozisyonu	13
2.5. Dişeti Fenotipi Modifikasyonu	13
2.5.1. Serbest Dişeti Grefti	13
2.5.2. Bağ Doku Grefti	14
2.5.3. Asellüler Dermal Matriks	14
2.5.4. Kollajen Matriks	15
2.5.5. Trombositten Zengin Kan Ürünleri	15
3. MATERYAL- METOT	28
3.1. Hasta Seçimi	28

3.2. Hasta Sayısının Belirlenmesi	30
3.3. Çalışma Protokolü.....	31
3.4. Araştırmacının Kalibrasyonu	33
3.5. Klinik Periodontal Parametrelerin Belirlenmesi	33
3.5.1. Plak İndeksi.....	33
3.5.2. Gingival İndeks	33
3.5.3. Sondalamada Kanama.....	34
3.5.4. Sondalama Cep Derinliği.....	34
3.5.5. Klinik Ataçman Seviyesi.....	34
3.5.6. Keratinize Dişeti Genişliği.....	34
3.5.7. Dişeti Kalınlığı.....	35
3.6. Operasyon Bölgesine Yönelik İşlemler	36
3.6.1. E-TZF'nin Elde Edilmesi.....	36
3.6.2. K-TZF'nin Elde Edilmesi	36
3.6.3. Operasyon Bölgesinin Hazırlanması.....	38
3.6.4. E-TZF veya K-TZF Uygulanması.....	39
3.6.5. Operasyon Sonrası Bakım ve Takip	39
3.7. İstatistiksel Analizler.....	40
4. BULGULAR.....	41
4.1. Demografik Veriler.....	41
4.2. Dişeti Kalınlığı ve Keratinize Dişeti Genişliğinin Değerlendirilmesi	41
4.3. Diş Numaralarına Göre DK ve KDG Değerlendirmesi	48
4.3. Klinik Parametrelerin Değerlendirilmesi	52
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ.....	68
KAYNAKLAR.....	69

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini cömertçe paylaşarak akademik ve klinik gelişimime rehberlik eden, tez sürecimin her aşamasında sabırla ve motivasyonla destek sunan değerli danışman hocalarım **Dr. Öğr. Üyesi Vesile Elif TOY** ve **Dr. Öğr. Üyesi Arife SABANCI'ya**,

Her zaman yanımda olarak yoluma ışık tutan, mesleki vizyonları ve duruşlarıyla bana ilham veren; bilgi ve tecrübelerinin yanı sıra motivasyonlarını da paylaşarak bu süreci kolaylaştıran kıymetli hocalarım **Prof. Dr. Cüneyt Asım ARAL**, **Doç. Dr. Kübra ARAL** ve **Dr. Öğr. Üyesi Ömer Alperen KIRMIZIGÜL'e**,

Ömrüm boyunca hayırla ve güzellikle anacağım, gönlümde hoş sadayla kalacak olan sevgili **Arş. Gör. Sümeyye KANIŞLI'ya**,

Zorlu süreçlerde motivasyonumun kaynağı olan, destekleri ve sevgileriyle bana güç veren değerli arkadaşlarım **Arş. Gör. Sevde Nursima ÜNSAL'a**, **Uzm. Dt. Gizem GÜL'e**, **Uzm. Dt. Merve ÇEVİK'e**, **Arş. Gör. Derya GÜLER ŞAHİN'e** ve **Arş. Gör. Cemile GÖKÇE'ye**

Bu yolculuğa birlikte adım attığım; sınırsız kalpleri, dostlukları ve varlıklarıyla her anıma güzellik katan, destekleriyle birçok zorluğu birlikte aştığımız kıymetli arkadaşlarım **Uzm. Dt. Deniz ÖZDEMİR** ve **Uzm. Dt. Tuba AYDAN'a**

Uzmanlık eğitim süresi boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım Periodontoloji Anabilim dalı asistan arkadaşlarım ve bölümümüzün tüm personeline,

Bugünlere ulaşmamı; inançlarıyla ışık, sevgileriyle sığınak olan kalplerine borçlu olduğum; yürekleriyle inanan, sabır ve merhametleriyle bana yaşamı öğreten, sevgileriyle hayatın kıvrımlarında çiçekler açtıran, hak ile batıl arasındaki duruşlarıyla daima örnek aldığım canım annem **Cahide ÖĞE** ve canım babam **Mehmet Hanifi ÖĞE'ye**; birlikte büyüdüğüm, varlıklarıyla her daim güç bulduğum biricik kardeşlerim **Necmeddin ÖĞE**, **Mustafa ÖĞE** ve **Ayşenur ÖĞE'ye**,

saygı ve sevgilerimle en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Enjekte Edilebilir Trombositten Zengin Fibrin (E-Tzf) Ve Konsantre Trombositten Zengin Fibrin (K-Tzf)'ın Dişeti Fenotipi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Dişeti fenotipi, periodontal sağlığı ve farklı disiplinlerdeki tedavi başarısını etkilemekte olup, ince fenotip stabil ve sürdürülebilir tedavi yanıtı açısından risk faktörü olmaktadır. Fenotip modifikasyonu ile dişeti fenotipini artırmaya yönelik birçok uygulama geliştirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, enjekte edilebilir trombositten zengin fibrin (E-TZF) ve konsantre trombositten zengin fibrin (K-TZF) uygulamalarının ince dişeti fenotipli bireylerde dişeti kalınlığı (DK) ve keratinize dişeti genişliği (KDG) üzerine etkilerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir.

Materyal ve Metot: Bu randomize kontrollü klinik çalışmaya ince dişeti fenotipine sahip toplam 30 birey dahil edilmiştir. Hastalar rastgele olarak iki gruba ayrılmıştır: E-TZF ve K-TZF. Her iki grupta tüm hastalara VISTA (vestibüler subperiostal tünel yaklaşımı) tekniği uygulanmış, ilk seansta bu prosedüre ek olarak E-TZF veya K-TZF uygulanmıştır. Ardışık üç seansta yalnızca E-TZF ve K-TZF enjeksiyonları yapılmış ve toplam dört seans tedavi yapılmıştır. DK ve KDG ölçümleri başlangıçta, 1. ayda ve 3. ayda gerçekleştirilmiştir. Ayrıca klinik periodontal parametreler (plak indeksi (PI), gingival indeks (GI), cep derinliği (CD)) değerlendirilmiştir ($p<0.05$).

Bulgular: Her iki grupta da DK ve KDG başlangıca kıyasla 1. ve 3. aylarda anlamlı olarak artmıştır ($p<0.001$). DK açısından gruplar arası karşılaştırmalarda K-TZF grubunda başlangıç–1. ay ($p<0.05$) ve başlangıç–3. ay ($p<0.05$) değişimleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. KDG açısından gruplar arasında zamana bağlı değişimler hiçbir zaman diliminde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p>0.05$). Periodontal parametreler her iki grupta da başlangıca kıyasla 1. ve 3. ay değerlerinde anlamlı bir azalma göstermiştir.

Sonuç: E-TZF ve K-TZF uygulamaları, ince dişeti fenotipli bireylerde DK ve KDG’de artış sağlamıştır. K-TZF’nin DK artışında E-TZF’ye kıyasla daha fazla artış sağladığı görülmüştür. K-TZF ve E-TZF’nin fenotip modifikasyonunda klinik olarak uygulanabilir otolog biyomateryaller olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Enjekte Edilebilir Trombositten Zengin Fibrin, Fenotip Modifikasyonu, Konsantre Trombositten Zengin Fibrin

ABSTRACT

Evaluation Of The Effects Of Injectable Platelet-Rich Fibrin (I-Prf) And Concentrated Platelet-Rich Fibrin (C-Prf) On Gingival Phenotype

Objective: The periodontal phenotype influences periodontal health and the success of treatments in various dental disciplines, with the thin phenotype being considered a risk factor in terms of stable and sustainable treatment outcomes. Several approaches have been developed to enhance the gingival phenotype through phenotype modification. The aim of this study was to comparatively evaluate the effects of Injectable platelet rich fibrin (I-PRF) and concentrated platelet rich fibrin (C-PRF) applications on gingival thickness (GT) and keratinized tissue width (KTW) in individuals with a thin gingival phenotype.

Materials and Methods: This randomized controlled clinical trial included a total of 30 individuals with a thin periodontal phenotype. Participants were randomly assigned to two groups: I-PRF and C-PRF. In both groups, all patients were treated with the vestibular incision subperiosteal tunnel access (VISTA) technique, with either I-PRF or C-PRF additionally applied during the first session. In the following three sessions, only I-PRF or C-PRF injections were performed, with a total of four treatment sessions carried out. GT and KTW were measured at baseline, 1 month, and 3 months. In addition, clinical periodontal parameters (plaque index (PI) and gingival index (GI), pocket depth (PD)) were evaluated.

Results: In both groups, GT and KTW increased significantly at 1 and 3 months compared to baseline ($p < 0.001$). In terms of GT, intergroup comparisons revealed that the changes in the K-TZF group between baseline–1st month ($p < 0.05$) and baseline–3rd months ($p < 0.05$) were statistically significantly higher. Regarding KGW, time-dependent changes between groups were not found to be statistically significant at any time period ($p > 0.05$). Periodontal parameters showed significant reductions in both groups at 1 and 3 months compared to baseline.

Conclusion: I-PRF and C-PRF applications have increased in GT and KTW in individuals with a thin phenotype. It was observed that C-PRF provided a greater increase in GT compared to I-PRF, while there was no significant differences between the groups in terms of KTW. It was concluded that I-PRF and C-PRF may represent clinically applicable autologous biomaterials in phenotype modification.

Keywords: Concentrated Platelet-Rich Fibrin, Injectable Platelet-Rich Fibrin, Phenotype Modification

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAP	: Amerikan Periodontoloji Derneği
BDG	: Bağ Dokusu Grefti
CD	: Cep Derinliği
DÇ	: Dişeti Çekilmesi
DK	: Dişeti Kalınlığı
E-TZF	: Enjekte Edilebilir Trombositten Zengin Fibrin
GI	: Gingival İndeks
G-TZF	: Geliştirilmiş Trombositten Zengin Fibrin
ICC	: Intraclass Korelasyon Katsayısı
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
KAS	: Klinik Ataçman Seviyesi
KDG	: Keratinize Dişeti Genişliği
KKH	: Kırmızı Kan Hücresi
KM	: Kollajen Matriks
KPF	: Koronale Pozisyone Flep
K-TZF	: Konsantre Trombositten Zengin Fibrin
L-TZF	: Lökosit Zengin Trombositten Zengin Fibrin
MGB	: Mukogingival Birleşim
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PDL	: Periodontal Ligament
PI	: Plak İndeksi
RCF	: Göreceli Santrifüj Kuvveti
RUNX2	: Runt İlişkili Transkripsiyon Faktörü 2
SK	: Sondalamada Kanama
TGF-β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü
T-TZF	: Titanyum Trombositten Zengin Fibrin
TZF	: Trombositten Zengin Fibrin
TZP	: Trombositten Zengin Plazma
VEGF	: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü
VISTA	: Vestibüler İnsizyonel Subperiosteal Tünel Yaklaşımı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1 Santrifüj sonrası TZF'nin tüpteki görüntüsü, içerdiği hücreler ve büyüme faktörleri	18
Şekil 2.2 Santrifüj sonrası tüpteki ve enjektördeki E-TZF görüntüsü.....	21
Şekil 2.3 Yara iyileşmesinin erken fazında pıhtı içerisinde yer alan hücresel bileşenler ve salınan başlıca büyüme faktörleri	22
Şekil 2.4 Yatay santrifüj sistemiyle oluşan K-TZF, rotor eksenine ve uygulanan G kuvvetinin yönü.....	24
Şekil 3.1 Görsel değerlendirme ile dişeti fenotipinin değerlendirilmesi a) İnce dişeti fenotipi b) Kalın dişeti fenotipi	29
Şekil 3.2 İnce dişeti fenotipinin periodontal sond ve renkli biyotip sondlarıyla değerlendirilmesi a) Alt ön bölgede ince dişeti fenotipi b) Periodontal sond görünürlüğü c) Beyaz renk kodlu biyotip sondu c) Yeşil renk kodlu biyotip sondu	30
Şekil 3.3 Transgingival sondalama ile DK'nin belirlenmesi a) Endodontik spreader ile dik açıyla girilmesi b) Silikon disk ile işaretlenen mesafenin ölçümü.....	30
Şekil 3.4 Çalışma tasarımı	32
Şekil 3.5 Keratinize Dişeti Genişliğinin Ölçülmesi.....	35
Şekil 3.6 Dişeti kalınlığının dijital kumpas ile ölçülmesi.....	35
Şekil 3.7 E-TZF elde edilmesi a) Beyaz kapaklı E-TZF plastik tüpleri b) Tüplere alınan tam kan örnekleri c) Santrifüj sonrası E-TZF'nin tüpteki görünümü d) E-TZF'nin dental enjektöre alınması e) E-TZF'nin dental enjektördeki görünümü f) Santrifüj cihazı	36
Şekil 3.8 K-TZF elde edilmesi a) Beyaz kapaklı K-TZF plastik tüpleri b) Tüplere alınan tam kan örnekleri c) Santrifüj sonrası K-TZF'nin tüpteki görünümü d) K-TZF'nin dental enjektöre alınması e) K-TZF'nin dental enjektördeki görünümü f) Santrifüj cihazı	37
Şekil 3.9 Operasyon a) Preoperatif görüntü b) VISTA tekniği ile flebin elevasyonu c) Bölgenin 6/0 rezorbe sütür ile sütüre edilmesi.....	38
Şekil 3.10 Enjeksiyon uygulaması a) 30 dk sonra beklendikten sonraki görünüm b) Enjeksiyonun uygulanması	39

Şekil 3.11 Postoperatif Kontrol Görüntüleri a) Postoperatif 1. ay görüntü b) Postoperatif 3. ay görüntü.....	40
Şekil 4.1 DK ve KDG Ortalamalarındaki Zamana Bağlı Değişimlerin Gruplar Arası Karşılaştırılma Grafiği a) DK'deki zamana bağlı değişim b) KDG'deki zamana bağlı değişim	45
Şekil 4.2 E-TZF grubunda zamana göre değişim açısından DK ile KDG arasındaki korelasyon grafiği a) Başlangıç – 1.ay değişimi b) Başlangıç – 3.ay değişimi c) 1.ay – 3.ay değişimi	47
Şekil 4.3 K-TZF grubunda zamana göre değişim açısından DK ile KDG arasındaki korelasyon grafiği a) Başlangıç – 1.ay değişimi b) Başlangıç – 3.ay değişimi c) 1.ay – 3.ay değişimi	47



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1 İki Santrifüj Sisteminin Karşılaştırılması.....	26
Tablo 2.2 Trombositten zengin kan ürünlerinin santrifüj protokolleri	26
Tablo 4.1 Katılımcılara Ait Demografik Veriler.....	41
Tablo 4.2 DK ve KDG Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.3 E-TZF ve K-TZF Gruplarında DK ve KDG Ortalamalarının Zaman Aralıklarına Göre Karşılaştırılması	43
Tablo 4.4 DK ve KDG Ortalamalarındaki Zamana Bağlı Değişimlerin Gruplar Arası Karşılaştırılması	44
Tablo 4.5 DK ve KDG'nin Zamana Bağlı Değişimlerine İlişkin Korelasyonlar	45
Tablo 4.6 E-TZF ve K-TZF Gruplarında DK ve KDG'nin Zamana Göre Değişimlerine İlişkin Korelasyonlar	46
Tablo 4.7 Diş Numaralarına Göre DK Ölçümlerinin Zaman Noktaları Arasındaki Değerlendirilmeleri	49
Tablo 4.8 Diş Numaralarına Göre KDG Ölçümlerinin Zaman Noktaları Arasındaki Değerlendirilmeleri	51
Tablo 4.9 Klinik İndekslerin Gruplar Arası Karşılaştırılması	52
Tablo 4.10 Klinik İndeks Değerlerinin Zaman İçindeki Değişiminin Karşılaştırılması	53
Tablo 4. 11. E-TZF Grubunda Klinik İndeksler ile DK ve KDG Arasındaki Korelasyonun Zamana Göre Değerlendirilmesi.....	54
Tablo 4.12 K-TZF Grubunda Klinik İndeksler ile DK ve KDG Arasındaki Korelasyonun Zamana Göre Değerlendirilmesi.....	56

1. GİRİŞ

Dişeti fenotipi, keratinize dişeti (KDG) ve dişeti kalınlığını (DK) kapsayan bir kavramdır (1). Periodontal dokuların travmaya karşı doku yanıtı ve iyileşme süreci, bireyin dişeti fenotipinden büyük ölçüde etkilenmektedir (2). İnce fenotip varlığı, yalnızca bireyin yaşamı boyunca değil, aynı zamanda ortodontik tedavi gibi belirli dental girişimlerin sonucu olarak da dişeti çekilmesi (DÇ) gelişimi açısından daha yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir. Günümüzde hem klinisyenlerin hem de hastaların artan estetik beklentileri, tedavi sürecinin her aşamasında fenotip kavramını ön plana çıkarmaktadır (3). Nitekim dişeti fenotipinin, cerrahi veya cerrahi olmayan periodontal tedavilerde, ayrıca restoratif, implant ve ortodontik tedavi sonuçlarında belirleyici bir rol oynadığı bildirilmiştir (4).

Dişeti kalınlığının belirlenmesi amacıyla çeşitli eşik değerler ortaya konmuş olup, görsel değerlendirme, periodontal sond görünürlüğü, transgingival sondalama, konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT), ultrason kullanımı gibi farklı yöntemlerden yararlanılmaktadır (3, 5). DK artışı için hangi tedavi yönteminin gerçekten üstün olduğu veya elde edilen kalınlığın zaman içinde sürdürülebilir olup olmadığı konusunda henüz tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bununla birlikte, otolog greftler [serbest dişeti greftleri (SDG), bağ dokusu greftleri (BDG)] veya alternatif materyaller [asellüler dermal matriks (ADM), kollajen matriksler (KM)] ile yapılan periodontal plastik cerrahi prosedürlerin yanı sıra trombosit zengin kan ürünlerinin de DK miktarını anlamlı derecede artırabildiği gösterilmiştir (6-9).

Trombosit zengin fibrin (TZF), doku rejenerasyonunu destekleyen üç temel bileşene sahiptir: lökositler, trombositler ve kırmızı kan hücreleri. Bu hücresel içerik, konak hücreleriyle birlikte çeşitli büyüme faktörlerini barındıran üç boyutlu bir fibrin matriksi yapısı oluşturur. Dolayısıyla TZF'nin; antimikrobiyal savunma, immün yanıtın düzenlenmesi, anjiyogenezin desteklenmesi ve yumuşak dokunun kalınlaştırılması gibi biyolojik etkilerinin yanı sıra, alttaki kemik dokulara vasküler desteği de artırdığı belirtilmiştir (10, 11).

Düşük hızlı santrifüj konsepti ile elde edilen E-TZF'de, tüpün alt kısımlarında hücre yoğunluğunun azaldığı; buna karşılık üst kısımda toplanan E-TZF'nin rejeneratif süreçlerde kritik rol oynayan trombosit ve lökositleri daha yoğun biçimde içerdiği gösterilmiştir (12, 13). Bu yaklaşımla geliştirilen E-TZF; yara iyileşmesini destekleyici,

antiinflamatuvar ve antimikrobiyal özellikleriyle ön plana çıkmıştır. Diş hekimliğinin farklı disiplinlerinde yürütülen çalışmalar, E-TZF'nin biyolojik potansiyelinin sert ve yumuşak dokuların rejenerasyonunda etkin bir şekilde kullanılabileceğini desteklemektedir (14). Son yıllarda trombosit zengin kan ürünlerinde trombosit ve lökosit içeriğini artırmaya yönelik çeşitli alternatif protokoller geliştirilmiştir. Bu kapsamda, hücre katmanlarının yoğunluk farklarına göre ayrıştırılmasında yatay rotorlu santrifüj sistemleri öne çıkmış; bu sistemlerin hem etkinlik hem de kullanım kolaylığı açısından üstün olduğu gösterilmiştir. Yatay santrifüjleme yönteminin, sabit açılı santrifüjleme yöntemine kıyasla trombosit ve lökosit konsantrasyonlarını artırdığı ve hücresel yoğunlukta dört kata kadar artış sağladığı rapor edilmiştir. Bu yöntemle elde edilen TZF, “konsantre TZF (K-TZF)” olarak adlandırılmıştır (15). K-TZF, E-TZF'ye kıyasla büyüme faktörü salınımını iki ila üç kat; dişeti fibroblast göçünü, PDGF gen ekspresyonunu ve kollajen I sentezini ise yaklaşık dört kat artırmıştır (15).

K-TZF ve E-TZF'nin periodontal doku rejenerasyonunda uygulanabilirliği çeşitli klinik araştırmalarla ortaya konmuştur (16, 17). Bu doğrultuda, ince periodontal fenotipe sahip bireylerde fenotip modifikasyonu amacıyla, söz konusu biyomateryallerin doku rejenerasyonu ve yara iyileşmesine olan katkısı dikkate alınarak, bu çalışmada E-TZF ve K-TZF'nin DK ve KDG üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Dokular

Periodonsiyum, dişi çevreleyen ve destekleyen özel dokular bütünü olup, yapısal ve biyolojik yönden birlikte işlev gören dört dokudan oluşur: dişeti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiği. Bu dokular birlikte çalışarak dişe hem mekanik destek sağlar hem de çevresel etkilere karşı koruyucu bir bariyer görevi üstlenir (18). Periodonsiyumun sağlıklı şekilde görevini sürdürebilmesi, bu yapıyı oluşturan bileşenlerin birbirleriyle bütüncül bir uyum içinde bulunmasına ve bu mikroyapının stabilitesinin korunmasına bağlıdır (19).

2.1.1 Dişeti

Dişeti klinik olarak dişlerin servikal kısmını çevreleyen ve alveolar kemiği örten, oral mukozanın bir parçasıdır. Morfolojik yapısı büyük ölçüde fonksiyonel yüklenmelere bağlı olarak şekillenirken, diş formu, ark içindeki pozisyon ve bireysel genetik özellikler gibi faktörler de dişeti morfolojisini ve kalınlığını etkilemektedir (20). Dişeti, sahip olduğu koruyucu özellikler sayesinde, altında yer alan daha derin dokuları dış etkilere ve mikrobiyal tehditlere karşı savunur. Anatomik olarak üç bölümde incelenir: serbest dişeti, yapışık dişeti ve interdental dişeti (21).

Serbest dişeti, dişetin en koronal bölümü olarak tanımlanır. Dişin servikal bölgesinde yer alan bu yapı, dişi çepeçevre sarar ve genişliği ortalama 0.5–2 mm arasındadır (22). Yüzeye sıkı bir şekilde tutunmadan, dişin çevresinde anatomik bir sınır oluşturur, sond ile dişin yüzeyinden kolayca ayrılır. Vestibül ve lingual yüzeylerde karakteristik olarak skallop bir form izler (20, 23). Serbest dişeti, apikal yönde serbest dişeti oluşuyla (gingival sulkus) sonlanır ve ardından yapışık dişeti başlar. Serbest dişeti oluşu, klinik olarak serbest dişeti sınırını belirlemede anatomik bir referans oluşturur (23). Gingival sulkusun sondlanabilir derinliği genellikle 1 ila 3 mm arasında olup, bu değer aralığı fizyolojik sınırlar içinde kabul edilmektedir (21).

Yapışık dişeti, serbest dişeti sınırından başlayarak apikal yönde mukogingival birleşime (MGB) kadar uzanan keratinize dokudur (23). Klinik olarak sıkı, sabit, mercan pembesi renkte gözlemlenir, yüzeyi “stippling” olarak adlandırılan portakal kabuğu görünümündedir. Bu karakteristik yüzey görünümü, epitel dokunun bağ dokusuna derin invajinasyonlar (rete pegs) ile tutunması sonucu ortaya çıkar. Yapışık dişeti, altında yer

alan alveol kemiğin periostuna ve kök yüzeyine sıkıca tutunmuş durumdadır ve bu nedenle oldukça hareketsizdir (21, 23, 24). Yapışık dişeti genişliği bölgeler arasında farklılık gösterir; kesici dişlerde en geniş, mandibula premolarlarda en dardır. Genişliği arkta bulunduğu konuma göre değişir ve yaşla birlikte artar (25). Keratinize dişeti, serbest dişeti ve yapışık dişetini kapsayan, epitel yüzeyi keratinize olan dişeti bölgesidir. Keratinize dişeti, çiğneme sırasında oluşan mekanik kuvvetler ile frenulum ve kas bağlantılarının çekme kuvvetlerine karşı koruma sağlar; etkili plak kontrolünü destekleyerek periodontal sağlığı sürdürür. Bu nedenle, yeterli keratinize dişeti (KDG) varlığı hem fonksiyonel hem de estetik açıdan periodontal tedavi planlamasında kritik öneme sahiptir (18, 23, 26). MGB, keratinize dişeti ile non-keratinize ve gevşek dokulu alveolar mukozayı birbirinden ayıran anatomik sınırdır. MGB'nin altında yer alan alveolar mukozaya, bağ dokusuna gevşek şekilde tutunduğundan daha koyu renkte görünür ve kolaylıkla hareket ettirilebilir (27).

İnterdental dişeti, dişlerin temas yüzeyi altında kalan embraşürü dolduran, komşu dişlerin temas ilişkileri, aproksimal yüzeylerin genişliği ve mine-sement birleşiminin pozisyonuna bağlı olarak farklılık gösteren dişeti bölümüdür (23). Anterior bölgelerde genellikle piramit benzeri bir form sergilerken, posterior bölgelerde temas noktalarının yerini temas yüzeylerinin alması nedeniyle daha geniş bir tabana sahip olur (23). Dişler arasında diastema varsa, interdental papil oluşumu gözlenmez; bunun yerine interdental dişeti, doğrudan altındaki alveoler kemiğe sıkı bir şekilde tutunur ve daha düz bir görünüm kazanır. Ayrıca interdental papil morfolojisi, serbest dişeti kenarının genel formuna etki ederek dentisyonda bazen düz, bazen de daha belirgin dantela benzeri bir kontur oluşturur (20).

2.1.2. Periodontal Ligament

Periodontal ligament (PDL), diş kökünü saran, hücre ve damar açısından zengin, fibröz bir bağ dokusudur (22). Periodontal ligament, diş alveol kemiğine bağlar, oklüzal kuvvetleri iletir ve dişeti dokularının dişlerle ilişkisini korur. Hücresel içeriği, çiğneme, konuşma, parafonksiyon ve ortodontik hareketler sırasında periodonsiyumun adaptasyonu ile sement ve alveol kemiğin yapım ve yıkımında görev alır. Kan damarları aracılığıyla sement, kemik ve dişetine besin ve lenfatik drenaj sağlar; trigeminal sinir lifleriyle dokunma, basınç ve ağrı duyusunu iletir (18). Yapısında başlıca Tip I ve Tip III kollajen bulunan ligamentte fibroblastlar, sementoblastlar, osteoblastlar gibi bağ dokusu

hücreleri bulunur (21). Fibroblastlar, hem kollajen sentezinden sorumludur hem de mevcut kollajenin yıkımında rol alır (28).

2.1.3. Sement

Sement, kök yüzeyini örten, kalsifiye yapıda, avasküler mezenkimal bir dokudur. Dentinin üzerine yerleşerek servikal bölgede mineyle birleşir ve mine-sement sınırında son bulur. Bu yapı, periodontal ligamentin içindeki kollajen liflerin kök yüzeyine tutunmasını sağlar ve böylece dişin alveolar kemiğe bağlantısına katkıda bulunur (29). Ayrıca, sement, kök rezorpsiyonlarının tamirinde işlev görürken, çiğneme kuvvetlerinin periodontal ligament aracılığıyla alveol kemiğe aktarılmasına da aracılık eder. Vasküler yapıdan yoksun olması ve innervasyona sahip olmaması gibi özellikleriyle kemikten ayrılır; ancak, kollajen lif içeriği ve mineralize matrikse sahip olması açısından kemikle benzerlik gösterir. Zamanla yeni sement oluşumuyla kalınlığı artan bu doku, periodonsiyumun temel bileşenlerinden biri olarak kabul edilir (28).

2.1.4. Alveol Kemik

Alveoler kemik, maksilla ve mandibula içerisinde yer alan ve dişleri çevreleyip destekleyen kemik yapısıdır. Dişi apeksten mine-sement birleşiminin yaklaşık 1 mm apikaline kadar çevreleyerek destek sağlar (23). Diş soketlerinin iç duvarını oluşturan bu yapı, alveoler çıkıntının dış kısmında yer alan kortikal kemikle çevrilidir; kortikal tabakanın altında ise kansellöz (spongiöz) kemik yer alır. Alveoler kemiğin üçte ikisi inorganik, üçte biri ise organik maddeden oluşur. İnorganik kısım, başlıca hidroksiapatit kristalleri ile az miktarda sodyum, magnezyum ve florür gibi mineralleri içerir. Organik matriksin büyük bölümünü Tip I kollajen (%90) oluşturur; bunun yanında osteokalsin, osteonektin gibi proteinler bulunur (18). Dişlerin sürmesiyle birlikte gelişir, periodontal ligamente tutunarak fonksiyonel yükleri çevre dokulara iletir ve fizyolojik süreçlere bağlı olarak sürekli bir yeniden şekillenme gösterir (23).

2.2 Dişeti Fenotipi Kavramı

Periodontal dokuların bireyler arasında gösterdiği morfolojik farklılıklar uzun yıllar boyunca çeşitli terimlerle ifade edilmiştir. Literatürde bu bağlamda sıklıkla “biyotip”, “morfortip” ve “fenotip” kavramları kullanılmıştır (30, 31). Başlangıçta kullanılan “biyotip” terimi, belirli genetik özelliklere sahip doku gruplarını açıklamak amacıyla tanımlanmış olup, yalnızca genetik yapıyı temel alır (31).

Dişeti biyotipi terimi, dişetinin değiştirilemeyen yapısal özelliklerini ve bukkolingual yöndeki kalınlığını tanımlamaktadır (1). Dişeti biyotipi morfolojik özelliklerine göre üç ana sınıfa ayrılarak tanımlanmıştır. İnce-skallop biyotip, dar bir keratinize dişeti bandına, üçgen formu ve ince diş kronlarına, insizale yakın yerleşimli interproksimal temas noktalarına, translusent ve hassas bir dişeti dokusuna ve genellikle ince alveolar kemiğe sahip bireylerde görülmektedir (32). Kalın-düz biyotip ise kare formu kronlar, belirgin servikal dışbükeylik, geniş keratinize dişeti bandı, daha apikalde konumlanan geniş temas alanları, kalın ve fibrotik bir dişeti yapısı ile nispeten kalın bir alveolar kemik morfolojisi ile karakterizedir. Kalın-skallop biyotipinde ince morfolojiye sahip kronlara eşlik eden belirgin gingival kavis, dar keratinize bant, kalın ve yoğun bağ dokusuna sahip fibrotik dişeti bulunmaktadır (32). Fischer ve ark. (33) periodontal sondun dişeti içinden görünüp görünmemesine dayalı transparan yöntemini uygulamış ve dişeti biyotipini “ince”, “orta” ve “kalın” olarak sınıflandırmıştır. Bu amaçla özel olarak geliştirilmiş, iki uçlu (0.5 mm ve 0.75 mm çapında) DBS12 prototip periodontal sond kullanılmıştır.

Literatürde dişeti morfolojisinin altındaki alveolar kemiğin yapısına bağlı olarak şekillendiği ve bu doğrultuda dişeti konturunun “düz” veya “belirgin kavisli” formlarda sınıflandırılabilmesi ifade edilmiştir (34). Yapılan histolojik ve klinik çalışmalar, dişeti kalınlığı (DK)’nın doğrudan altında yer alan kemik yapısıyla ilişkili olduğunu ve daha ince dişetin translusent ve kavisli bir yapıya sahip olduğunu, kalın dişetin ise daha opak ve düz konturlu olduğunu ortaya koymuştur (4, 35). Cortellini ve ark. (30) periodontal dokuların morfolojik özelliklerinin değerlendirilmesinde biyotipin klinik önemini vurgulamışlardır. Farklı diş hekimliği disiplinlerinde –özellikle periodontoloji, implantoloji, ortodonti ve protetik tedavilerde– başarılı tedavi sonuçlarının elde edilmesinde periodontal biyotipin klinik başarı açısından kritik öneme sahip olduğu belirtmişlerdir.

Zamanla çevresel faktörlerin de periodontal dokular üzerinde etkili olabileceği anlaşılmış ve “fenotip” kavramı ön plana çıkmıştır. Fenotip; biyotipi kapsamakla birlikte, bireyin genetik yapısına ek olarak çevresel etmenlerin ve bu etmenlerin etkileşimlerinin sonucunda oluşan klinik görünümü yansıtmaktadır (1). Bunlar arasında klinik müdahaleler, diş yüzey özellikleri, hormonal faktörler, bireyin yaşı, cinsiyeti ve büyüme-gelişim süreci bulunmakta olup fenotipin şekillenmesinde etkili olmaktadır (36).

Bu terminolojik gelişmeler doğrultusunda, 2017 Periodontal ve Peri-İmplant Hastalıklar ve Durumların Sınıflandırılması Dünya Çalıştayı’nda “biyotip” terimi yerine “fenotip” teriminin kullanılması önerilmiştir (1). Bu çalıştayda “periodontal fenotip”

kavramı, yalnızca DK ve KDG sınırlı kalmayıp, aynı zamanda bukkal kemik duvarı kalınlığını da kapsayan çok boyutlu bir yapı olarak tanımlanmıştır. Dişeti fenotipi, genellikle dişetinin bukkal-lingual yöndeki kalınlığı ve KDG ile ifade edilirken, periodontal fenotip bu özelliklere ek olarak alveoler kemik konturu ve kalınlığını da içine almaktadır (1, 32).

2.3 Dişeti Fenotipinin Klinik Önemi

Dişeti fenotipi, bireyler arasında değişkenlik göstermektedir (36). Bu durum, periodontal dokuların dış etmenlere verdiği yanıtı doğrudan etkileyerek, periodontal sağlığın idamesinde, periodontal tedavi planlamasında ve uzun dönem prognozda belirleyici rol oynar (37-39). Kalın dişeti fenotipi, genellikle düz konturlu yumuşak doku ve kemik mimarisi, yoğun ve fibröz bağ doku özellikleri ile karakterizedir. Yapışık dişeti miktarı fazladır ve altında yer alan alveol kemik kalın bir morfoloji gösterir, dolayısıyla travmaya karşı daha dirençlidir. Buna karşılık, ince dişeti fenotipi; belirgin skallop doku mimarisi, hassas ve kolay zedelenabilir yumuşak doku, az miktarda yapışık dişeti ve ince alveolar kemikle karakterize olup, dış etkenlere ve inflamatuvar süreçlere karşı daha hassastır (40). Bu durum, periodontal hastalık süreci sırasında ortaya çıkan klinik belirtilerin fenotipe göre farklılık göstermesine neden olabilmektedir. İnce dişeti fenotipine sahip bireylerde inflamasyona karşı yanıt sıklıkla dişeti kenarının apikale yer değiştirmesi şeklinde olurken; kalın fenotipte bu durum daha çok derin periodontal cep oluşumu ile sonuçlanabilmektedir (41).

Son yıllarda yapılan çalışmalar da bu bulguları desteklemekte; dişeti fenotipinin yalnızca mevcut durumu değil, zaman içinde gingival marjinin stabilitesini de etkileyebileceğini ortaya koymuştur (42, 43). Genç erişkin bireyler üzerinde yapılan bir çalışma DK ile DÇ arasında negatif doğrusal bir ilişki olduğunu göstermiştir (44). Bu bulguyu destekler biçimde, marjinal yumuşak doku kalınlığının ≥ 1.2 mm olduğu durumlarda, uzun vadede gingival marjinin daha stabil kaldığı ve çekilmeye karşı daha dirençli olduğu bildirilmiştir (45). Kao ve ark. (46) yaptığı çalışmada ince ve kalın fenotipe sahip bireylerde inflamasyon ve travma gibi etmenlere karşı doku yanıtlarının farklı sonuçlar gösterdiğini ifade etmiştir. İnce fenotipte yumuşak dokuda marjinal eritem ve DÇ görülürken, kalın fenotipe sahip bireylerde marjinal inflamasyon, ödem, siyanoz, sondalamada kanama ve fibrotik doku değişiklikleri gibi sonuçlar kaydedilmiştir (46). Maroso ve ark. (44) 18-35 yaş aralığında, periodontitis öyküsü bulunmayan bireylerde DK ile DÇ arasındaki ilişkiyi inceleyen kesitsel bir çalışma gerçekleştirmiştir. Çalışmada,

DK ile DÇ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu, DK azaldıkça DÇ'nin arttığı gözlemlenmiştir. Özellikle travmatik diş fırçalama alışkanlığı bulunan ve doğru fırçalama tekniklerini uygulamakta güçlük çeken bireylerde, kalın gingival fenotipin mekanik travmalara karşı daha dirençli olduğu öne sürülmüştür (47).

Literatürde DK'nin belirlenmesi için çeşitli eşik değerler önerilmiştir. Claffey ve Shanley (48) transgingival sondalama ile yaptıkları değerlendirmede, $DK \leq 1.5$ mm olarak ölçtüklerinde 'ince', ≥ 2 mm olarak ölçtüklerinde ise 'kalın' fenotip olarak sınıflandırmışlardır. Bununla birlikte birçok araştırmacı, DK'yi 1 mm'nin altında olduğunda ince fenotip; 1 mm'nin üzerinde olduğunda kalın fenotip olarak tanımlamıştır (49-51). Frost ve ark. (52) ise fenotipin belirlenmesinde eşik değeri araştırmış, $DK > 0.8$ mm olduğunda sond görünürlüğünün azaldığını rapor etmişlerdir. 0.8 mm eşik değer olarak önerilmiş, üzerindeki değerler kalın fenotip olarak kabul edilmiştir.

Dişeti fenotipi, yalnızca morfolojik doku özellikleriyle ilişkili bir kavram olmakla kalmamış, aynı zamanda periodontal cerrahilerin başarısını öngörmeye belirleyici bir parametre olarak değerlendirilmiş, ortodontik tedaviler ile protetik rehabilitasyonlar gibi çeşitli dental tedavilerin başarısını da etkilemiştir (53-55). Periodontal cerrahi planlamasında, bireyin dişeti fenotipinin göz önüne alınması, özellikle flep kalınlığının değerlendirilmesi daha başarılı sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır (56). Cairo ve ark. (57) kök yüzeyi örtümü işleminde DK değeri 0,84 mm'nin altında olan bireylerde bağ dokusu grefti kullanılmadan uygulanan koronale pozisyone flep (KPF) tekniğinin başarısız olduğunu ileri sürmüştür. Bu nedenle, ince fenotipe sahip olgularda bağ dokusu grefti ile birlikte KPF tekniği önerilmiştir. Bu bulgulara ek olarak, çeşitli çalışmalarda DK'nin 0.8 mm ve üzerinde olması durumunda, KPF uygulamalarının tam kök yüzeyi örtümü başarısı sağladığı bildirilmiştir. (39, 58, 59). Hwang ve Wang (56) tarafından yapılan sistematik bir derlemede ise, tam kök yüzeyi örtümü başarısıyla anlamlı şekilde ilişkilendirilen minimum DK eşik değeri 1,1 mm olarak rapor edilmiştir. Woodyard ve ark. (60) yaptığı çalışmada, flep kalınlığının nihai sonuç üzerinde KDG'den daha büyük bir etkiye sahip olabileceğini belirtmiştir. Kron boyu uzatma cerrahisi sonrasında, DÇ riski fenotipe bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Literatürde, ince dişeti fenotipine sahip bireylerde, kalın fenotipe sahip olanlara kıyasla cerrahi sonrası DÇ insidansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (61-63).

Sabit protetik rehabilitasyonlarda kalın fenotipin, materyallerin neden olduğu doku renk değişimini önleyebileceği sonucuna varılmıştır (64). Farklı dişeti fenotiplerinin üst orta kesici dişlere uygulanan metal-seramik kuronların sonuçlarına etkisinin

incelendiği beş yıllık takipli çalışmada ince fenotipte DÇ oranının kalın fenotipe göre anlamlı derecede yüksek olduğu ortaya konmuştur (65). İnce fenotipte ridge-lap tasarımı gereksinimi hijyen zorluğu ve estetik dezavantajlara yol açarken, kalın fenotipte bu gereksinim ortadan kalkmış; böylece daha estetik ve biyouyumlu bir çıkış profili elde edilerek ağız hijyeninin kolaylaşmasına ve yumuşak doku sağlığının korunmasına katkı sağlanmıştır (66).

Ortodontik tedavi sürecinde diş hareketi, periodonsiyumun biyolojik yanıtıyla dinamik bir etkileşim içerisinde (67, 68). Diş hareketine başlanmadan önce dentoalveoler yapılar ile periodontal yumuşak dokuların değerlendirilmesi klinik başarı açısından büyük önem taşımaktadır. Amerikan Periodontoloji Derneği (AAP), konik ışıklı bilgisayarlı tomografi (KIBT) kullanılarak dentoalveoler kemik morfolojisinin ve periodontal fenotipin analiz edilmesini, aynı zamanda ortodontik tedavinin sınırlarının bu veriler doğrultusunda belirlenmesini önermektedir (67). DK'nin 2 mm'nin altında olan bölgelerde diş hareketi sırasında DÇ olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle, ortodontik tedavi öncesinde yumuşak doku artırımı endike olabilir (69), ancak bu öneri, mevcut literatürde randomize kontrollü çalışmaların sınırlı olması nedeniyle, daha çok klinik gözlemlere dayanmaktadır (37). Mevcut literatür ortodontik tedavi sürecinde DÇ riskinin, kalın dişeti fenotipine sahip bireylerde daha düşük olduğunu ortaya koymaktadır (70).

Dişeti fenotipi peri-implant sağlık ve estetiğin sağlanmasında da kritik öneme sahiptir (71). Peri-implant mukozanın kalın olması, metal komponentlerin dişeti dokusundan görünürlüğünü azaltır, daha düşük marjinal kemik kaybı ve daha iyi estetik sonuçlarla ilişkilendirilir (72-74). Buna karşılık ince peri-implant mukoza, abutment yansıması, midfasiyal peri-implant mukozal çekilme ve papil boşluklarının tam dolmaması gibi durumlara daha yatkındır; bu da olumsuz estetik sonuçlara yol açabilir (75).

2.4. Dişeti Fenotipi Belirleme Yöntemleri

Dişeti fenotipi hem girişimsel hem de girişimsel olmayan yöntemlerle değerlendirilebilmektedir. Transgingival sondalama ve transformer sondu ile yapılan ölçümler, girişimsel yöntemler arasında yer alırken; görsel değerlendirme, periodontal sond görünürlüğü, ultrasonik yöntem, paralel profil radyografiler, KIBT ve dijital model süperpozisyon yöntemi, girişimsel olmayan yaklaşımlar olarak sınıflandırılmaktadır (36).

2.4.1. Transgingival Sondalama

Bu teknikte, lokal anestezi altında, ince bir sond, enjektör iğnesi veya endodontik spreader dişetinde belirlenen referans noktasından yerleştirilerek alveolar kemiğe ulaşılan kadar ilerletilir. Ölçüm noktası silikon disk yardımıyla sabitlenir. Ardından penetrasyon derinliği dijital bir kumpas yardımıyla ölçülerek dişeti dokusunun kalınlığı milimetre cinsinden tespit edilir (76-78). Transgingival ölçüm DK ölçümünde referans alınan ve klinik çalışmalarda sıklıkla kullanılan "altın standart" bir teknik olarak kabul edilmektedir (79, 80). Ayrıca objektif, doğrudan ve tekrarlanabilir veri sağlama potansiyeline sahiptir. Ancak, uygulama sırasında invaziv olması nedeniyle lokal anestezi ihtiyacı doğurması, hasta konforunu azaltması ve silikon diskin hareket etmesiyle sonuçların değişebilmesi bu tekniğin dezavantajları arasında bulunmaktadır (36).

2.4.2 Transformer Sondu

Diferansiyel transformatör sistemine dayanan bu yöntem, bir osilatör ve dijital voltmetre ile çalışarak DK'yi yüksek hassasiyetle ölçmeyi amaçlamaktadır. Sond düzeneğinin 0,01 mm hassasiyete sahip olduğu ve tekrarlanan ölçümlerde farkın 0,15 mm'nin altında kaldığı bildirilmiştir. Yüksek doğruluğuna rağmen; özel ekipman gereksinimi, lokal anestezi ihtiyacı, hasta konforunu azaltması ve posterior bölgelerde erişim zorluğu gibi klinik sınırlamaları bulunmaktadır (76, 81).

2.4.3 Görsel Değerlendirme Yöntemi

Görsel değerlendirme yumuşak dokuların değerlendirilmesi için basit bir yöntem olarak sıklıkla kullanılırken ağız içi fotoğraflar da destekleyici araç olarak yer almaktadır (76, 82, 83). Dişeti morfolojisi görsel olarak incelenmekte ve geleneksel olarak; yoğun, opak ve fibrotik görünüme sahip dişetleri kalın fenotip olarak sınıflandırılırken; yarı saydam, hassas ve gevşek yapıdaki dişetleri ince fenotip olarak değerlendirilir (82, 83). Ayrıca, dento-papiller kompleks gibi periodontal yapıların diş boyutlarıyla olan ilişkisini değerlendirmek amacıyla çalışma modellerinden yararlanıldığı çalışmalar da mevcuttur (84, 85). Yöntemin tutarlılığın düşük olması ve öznel doğası nedeniyle geçerliliği sınırlıdır (82). Ayrıca, bu yöntemin araştırmacılar arasında düşük tekrarlanabilirliğe sahip olması da bir diğer dezavantajdır (86).

2.4.4. Periodontal Sond Görünürlüğü

Fenotipin değerlendirilmesinde, periodontal sondun dişeti sulkusu altındaki görünürlüğüne dayalı yöntem; pratik, görsel ve kolay uygulanabilir bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Bu teknikte, sondun dişeti üzerinden görünür olup olmaması, dişeti dokusunun kalınlığı hakkında bilgi verir (87). Periodontal sondun dış hatları dişeti marjini boyunca görülebiliyorsa fenotip ince, görülemiyorsa kalın olarak kategorize edilir (50, 84).

2017 Periodontal ve Peri-İmplant Hastalıklar ve Durumların Sınıflandırılması Dünya Çalıştayı, periodontal fenotipin değerlendirilmesinde bu yöntemin kullanılmasını önermektedir. Bu yönetime göre, periodontal sondun dişeti sınırında görünür olması ince fenotipi (≤ 1 mm), görünmemesi ise kalın fenotipi (>1 mm) işaret etmektedir (1). Literatürde, periodontal sond görünürlüğüne dayalı yöntemin yüksek düzeyde güvenilirlik ve tekrarlanabilirlik sağladığı bildirilmiştir (88). Ayrıca, dişeti fenotipini analiz etmek için en sık kullanılan yöntemlerden biridir (83, 84, 89). Son yıllarda, periodontal sond görünürlüğü yöntemi ile DK değerlendirmeye yönelik özel periodontal sondlar geliştirilmiştir. Bu amaçla, çift uçlu sondlar ve renk kodlu sondlar (beyaz, yeşil ve mavi uçlu) fenotip analizinde kullanılmaya başlanmıştır (33, 90).

2.4.5. Ultrasonik Yöntem

Ultrasonik yöntem, DK'yi belirlemede ses dalgalarının dokular üzerindeki yansıma süresine dayanan, girişimsel olmayan bir ölçüm tekniğidir. Bu yöntem, ultrason dalgalarının bir arayüzdeki yansıma ve yayılım özelliklerini analiz ederek yumuşak doku kalınlığını hesaplamaktadır (36, 91, 92). Girişimsel bir yöntem olmaması ve tekrar edilebilir ölçüm imkanı sunması açısından önemli avantajlara sahiptir (93). Bununla birlikte, probun yumuşak doku üzerine uygulanması sırasında oluşan basıncın DK'yi geçici olarak azaltabileceği ve bu durumun ölçüm doğruluğunu etkileyebileceği bildirilmiştir (91). Ayrıca, probun posterior bölgelerde konumlandırılmasındaki teknik zorluklar ölçümün güvenilirliğini sınırlayabilir (94). Ölçümün doğruluğu, probun konumlandırılmasının hassasiyetine bağlı olduğundan, aynı noktada ölçümün tekrar edilmesi güç olabilir (95, 96). Bu teknik özellikleri ve cihaz maliyeti nedeniyle, ultrasonik ölçüm cihazlarının klinik kullanımı günümüzde sınırlı düzeydedir (92).

2.4.6. Paralel Profil Radyografileri

Bu yöntem, uzun kon paralel tekniği esas alınarak, anterior bölgedeki dişlerin bukkal yüzeylerinde yer alan dentogingival ünitenin değerlendirilmesi amacıyla önerilmiştir (97). Ölçüm işlemi sırasında, daha önce belirlenmiş sulkus derinliğine uygun biçimde kesilmiş bir gutta perka konisi sulkus tabanına yerleştirilir. Bu koninin apikal ucu sulkusun en derin noktasını, koronal ucu ise dişeti sınırını işaret ederek serbest dişetinin iç konturunu tanımlar. Değerlendirme için biri frontal, diğeri ise lateral pozisyonda olmak üzere iki adet periapikal radyografik görüntü alınır (76, 97). Görüntüleme sırasında, dişin uzun eksenile ve dişeti sınırıyla uyumlu şekilde hizalanmış, kurşun plaka ya da ince metal şerit referans noktası olarak kullanılarak DK hesaplanır. Ayrıca, bu yöntemin bazı varyasyonlarında oklüzal filmler ve plastik dudak ekartörleri de kullanılabilmektedir (98, 99). Literatürde bu teknikle; serbest dişeti, suprakrestal ataçman, yapışık dişeti ve bukkal kemik kalınlığı gibi çeşitli anatomik yapıların ölçümünün mümkün olduğu bildirilmiştir (99, 100).

2.4.7. Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi

Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi, maksillofasiyal bölgede geleneksel bilgisayarlı tomografi yöntemlerine alternatif olarak geliştirilen, özellikle sert ve yumuşak doku ilişkilerinin değerlendirilmesinde kullanılan bir görüntüleme tekniğidir (101). Bu yöntem, ilk kez 2008 yılında Januário ve ark. (102) tarafından, periodontal yumuşak dokuların noninvaziv biçimde değerlendirilmesi amacıyla önerilmiştir. Görüntülemenin hassasiyetini artırmak amacıyla yumuşak dokuların (dudak, yanak ve dil) bukkal ve palatal yönlerden retraksiyonu sağlanmıştır (103).

KIBT'nin klinik avantajları arasında noninvaziv oluşu, yüksek doğruluk sağlaması ve gözlemciler arası farklılıkların minimal düzeyde olması yer almaktadır (94, 104). Ancak iyonize radyasyon içermesi, maliyetli olması ve uygulama sırasında teknik beceri gerektirmesi bu yöntemin sınırlılıkları arasında sayılmaktadır (105). Bununla birlikte Alves ve ark. (106) kalın periodontal fenotipin belirlenmesinde KIBT'nin ölçüm hassasiyetinin yüksek olduğunu; ancak ince fenotiplerin tespitinde, diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında duyarlılığının daha düşük olduğunu bildirmektedir. Bu nedenle, KIBT'in tek başına değil, diğer tanısal yöntemlerle birlikte kullanımı tavsiye edilmektedir.

2.4.8. Dijital Model-KIBT Görüntüsü Süperpozisyonu

Dişeti kalınlığını girişimsel olmayan dijital bir yaklaşımla değerlendirmek amacıyla ağız içi tarayıcıdan elde edilen STL verileri ile KIBT görüntüleri dijital ortamda çakıştırılarak üç boyutlu bir model oluşturulur. Bu iki veri seti (KIBT ve STL), özel bir yazılım aracılığıyla dijital ortamda pozisyonlandırılır ve üst üste bindirilerek çakıştırma yapılır. Bu yöntemin tekrarlanabilirliğinin yüksek, noninvaziv ve estetik bölgede uygulanabilir olduğu sonucuna varılmaktadır. Araştırmacılar, bu yöntemin manuel ölçümlerle tutarlı sonuçlar verdiğini ve güvenilir bir alternatif sunduğunu bildirmektedir (107).

2.5. Dişeti Fenotipi Modifikasyonu

İnce dişeti fenotipinin yumuşak doku artırımı yoluyla kalın fenotipe dönüştürülmesini amaçlayan bu yaklaşım, literatürde “fenotip modifikasyon” tedavisi olarak tanımlanmaktadır (108). Bu kapsamda, serbest dişeti grefti (SDG) ve bağ dokusu grefti (BDG) gibi otojen greftlerin yanı sıra, aselüler dermal matriks (ADM) ve kollajen matriks (KM) gibi biyomateryaller de dişeti fenotipi modifikasyonunda kullanılmaktadır (43, 109-111). Ayrıca son yıllarda bu amaçla otolog kan ürünlerinin kullanımı da yaygındır (112).

2.5.1. Serbest Dişeti Grefti

Serbest dişeti grefti (SDG), KDG'yi artırmaya yönelik cerrahi yaklaşımlar arasında en yaygın tercih edilen yöntemlerden biridir (109). Greftin kendine ait damar ağına ve kan desteğine sahip olmaması nedeniyle öngörülebilirliğinin düşük olması, greft bölgesinin komşu yumuşak dokulardan belirgin bir beyaz skar hattı ile ayrılması, ağız içinde ikinci bir cerrahi sahaya ihtiyaç duyulması ve mukogingival hattın doğal seyrinin bozulabilmesi gibi sınırlılıkları söz konusudur (113). Bununla birlikte, SDG yöntemi günümüzde yalnızca KDG'nin ve vestibül derinliğinin artırılması amacıyla değil, aynı zamanda ince dişeti fenotipine sahip bireylerde fenotip modifikasyonu amacıyla da başarılı bir şekilde uygulanmaktadır (114). Özellikle alt ön bölgede; ince dişeti fenotipi, sıg vestibül derinliği ve anormal frenulum ataşmanlarının yüksek prevalansı nedeniyle kas bağlantılarının etkin bir şekilde uzaklaştırılabilmesi ve cerrahi tekniğin göreceli kolaylığı nedeniyle tercih edilmektedir (115).

2.5.2. Bağ Doku Grefti

Bağ doku grefti, tam kök yüzeyi rtmnn sağlanması, KDG'nin artırılması, estetik iyileşmenin desteklenmesi ve uzun dönem klinik stabilitenin korunması açısından en etkili yumuşak doku cerrahisi yaklaşımlarından biri olarak kabul edilmektedir (116-118). BDG hem kök yüzeyi rtmnde hem de yumuşak doku kalınlığını artırmada çeşitli cerrahi yaklaşımlarla kombine edilerek uygulanmaktadır (119). Geleneksel olarak koronale (120) ya da laterale pozisyone (121) flep gibi saplı yumuşak doku flepleriyle birlikte kullanılabildiği gibi, günümüzde tünel ve modifiye tünel teknikleri gibi daha güncel ve minimal invaziv yöntemlerle de birlikte kullanılmaktadır (122-124).

Tünel tekniği, flep kaldırılmaksızın uygulanan ve papil bütünlüğünün korunduğu cerrahi bir yöntemdir. Bu teknik; estetik sonuçları iyileştirmesi, greftin yeterli kanlanmasını desteklemesi, daha hızlı iyileşme süreci sunması ve hasta morbiditesini azaltması gibi çeşitli avantajlar sunmaktadır (125). Papillerin kaldırılmadan uygulandığı suprapariosteal zarf flebi yaklaşımları, zaman içinde çeşitli modifikasyonlarla geliştirilmiştir. Bu tekniklerden biri olan vestibüler insizyon subperiosteal tünel yaklaşımları (VISTA) (126) genellikle frenulum seviyesinde mukozaya dikey bir vestibüler insizyon yapılmasını içerir. Ardından, subperiosteal tünel bu dikey insizyon yoluyla yukarı doğru kaldırılarak genişletilir. Tünel, tedavi edilmesi planlanan dişlerin komşuluğundaki en az bir dişin dişeti sınırına kadar uzatılır (126, 127).

Bağ dokusu greftleri, elde edilen klinik faydalara rağmen ikinci bir cerrahi alan gerektirmesi nedeniyle hasta konforunun azalması, operasyon süresinin uzaması, intraoperatif ve postoperatif kanama riski, donör bölgede geçici veya kalıcı duyuşsal bozukluk, enfeksiyon riski ve deneyim gerektiren cerrahi uygulama süreci gibi dezavantajlara sahiptir (128). Bu durum, periodontal plastik cerrahide alternatif materyallere yönelik arayışları beraberinde getirmektedir (129).

2.5.3. Asellüler Dermal Matriks

Asellüler dermal matriks (ADM), insan derisinden elde edilen ve kimyasal işlemlerle tüm hücresel bileşenleri uzaklaştırılarak yalnızca ekstrasellüler matriksin korunduğu bir allogreft materyalidir (130, 131). Donör bölgeye ilişkin komplikasyon risklerini azaltmak ve hasta konforunu artırmak amacıyla tercih edilmektedir. ADM, yapışık dişeti miktarını artırmanın yanı sıra, günümüzde yumuşak doku kalınlığını artırmak ve dişler ile implantlar çevresinde kök yüzeyi örtümü amacıyla rutin olarak

kullanılmaktadır (43, 132). ADM, çevre yumuşak dokularla renk uyumu ve estetik açıdan tatmin edici sonuçlar sağlamaktadır (114). Bununla birlikte ADM kullanımının başlıca dezavantajları otojen greftlere kıyasla yetersiz vaskülarite, uzamış iyileşme süreci, yüksek maliyet ve postoperatif bakımın daha zor olmasıdır (133).

2.5.4. Kollajen Matriks

Kollajen matriks, iç kısmında süngerimsi, dış yüzeyde ise kompakt yapıdan oluşan çift katmanlı bir yapıya sahiptir. Gözenekli yapısıyla dikkat çeken süngerimsi katman, çevre dokulardan gelen fibroblastların, kan damarlarının ve epitel hücrelerinin matriks içerisine göç etmesini ve bu alanda yeniden çoğalmasını destekleyen bir biyolojik iskele görevi görür. Bu hücrel infiltrasyon süreci sonucunda, matriks zamanla keratinize dokuya dönüşmektedir. Matriksi çevre mukozaya sabitlemek amacıyla yapılan sütürleme sırasında, ağız boşluğuna bakan kompakt tabaka; yumuşak dokunun stabilizasyonunu sağlamakta ve dış ortamdan gelebilecek olumsuz etkilere karşı koruyucu bir bariyer görevi üstlenmektedir (134, 135). Kollajen matriks donör bölge ihtiyacını ortadan kaldırarak postoperatif hasta konforunu artırması ve çevre dokularla renk-doku uyumu sağlaması açısından estetik avantajlar sunar (136), ancak SDG'ye kıyasla daha fazla doku büzülmesi göstermesi, keratinize doku artışının sınırlı olması ve maliyet gibi dezavantajları bulunur (137).

2.5.5. Trombositten Zengin Kan Ürünleri

Doku rejenerasyonuna yönelik biyolojik yaklaşımların temelinde, anjiyogenezin sağlanması ve büyüme faktörlerinin etkinliğinin artırılması yer almaktadır (138). Başlangıçta yalnızca pıhtılaşma mekanizmasındaki işlevleriyle bilinen trombositlerin, günümüzde immün yanıtın düzenlenmesi, anjiyogenez, kök hücre göçü ve hücre proliferasyonu gibi birçok biyolojik aktivitede de aktif rol oynadığı gösterilmiştir. Böylece geliştirilen otolog trombosit konsantreleri, rejeneratif süreçleri destekleyen önemli biyolojik materyaller arasında yer almıştır (139).

Yara iyileşmesinin dört aşaması; 1) hemostaz, 2) inflamasyon, 3) proliferasyon ve 4) olgunlaşma insan dokularının başarılı bir şekilde rejenerasyonu için temel evreler olarak tanımlanmaktadır (140). Bu süreç, rejenerasyonu kolaylaştıran büyüme faktörleri ile çeşitli hücre tiplerinin üç boyutlu ekstrasellüler matriksle olan etkileşimine dayanmaktadır (141). Bu bağlamda, trombositler; trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), koagülasyon faktörleri, adezyon

molekülleri, sitokinler/kemokinler ile birlikte fibroblastlar, nötrofiller, makrofajlar ve mezenkimal kök hücreleri gibi yara iyileşme sürecine doğrudan katılan hücrelerin proliferasyonunu ve aktivasyonunu uyarabilen çeşitli anjiyojenik faktörleri salgılamaktadır (142, 143).

Doku rejenerasyonunu geliştirme amacıyla 1990'lı yıllardan itibaren tıbbın birçok alanındaki araştırma grupları, çeşitli santrifüj tekniklerini ve protokollerini uygulamaya geçirerek, farklı trombosit konsantrasyonlarının yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini araştırmaya başlamıştır. Marx ve ark. (144) santrifüjle elde ettikleri trombosit zengin plazmayı (TZP), otojen kemik greftiyle birlikte mandibular defektlerin tedavisinde kullanmış ve bu yöntemle iyileşmenin hızlandığını, yeni kemik oluşumunun arttığını göstermiştir.

Trombosit Zengin Plazma

TZP, antikoagülanların kullanıldığı sıvı formda bir trombosit konsantresi olup, 1990'lı yıllarda geliştirilen birinci jenerasyon otolog trombosit konsantresi olarak tanımlanmaktadır (145, 146). TZP tek aşamalı ya da iki aşamalı santrifüj protokolleri kullanılarak hazırlanabilmektedir. En yaygın kullanılan yöntem olan iki aşamalı santrifüj protokolünde, tam kan belirli bir hızda santrifüjlenerek üç ayrı tabakaya ayrılır. Bu tabakalar; alt kısımda kırmızı kan hücrelerini (KKH) içeren eritrosit tabakası, ortada lökositlerden oluşan "buffy coat" adı verilen ince ara tabaka ve üstte trombositlerin plazma içinde süspanse halde bulunduğu plazma tabakasıdır (147). Uygulanan protokoller, kullanılan toplama yöntemine bağlı olarak genellikle 30 dakika ila bir saat arasında zaman almaktadır. Elde edilen preparatların %95'ten fazlası trombosit içermekte; bu hücreler osteoblastlar, bağ dokusu hücreleri, periodontal ligament hücreleri ve epitel hücreleri üzerinde doğrudan etkili olmaktadır (148, 149).

TZP uygulamasının temel amacı, en yüksek miktarda trombosit ve bunlara bağlı büyüme faktörlerini izole ederek periodontal rejenerasyonu desteklemek ve lokal inflamatuvar yanıtı kontrol ederek iyileşmeyi kolaylaştırmaktır (150).

TZP, klinik alanda giderek daha fazla kullanılmasına rağmen, uygulama açısından bazı kısıtlılıklar taşıdığı ve bunun da potansiyel etkinliğini sınırladığı rapor edilmiştir. Uygulama sürecinin uzun olması nedeniyle, pıhtılaşmayı önlemek amacıyla EDTA ve sitrik asit gibi otolog olmayan antikoagülan ajanların ek olarak kullanılması gerekmiştir. Bu durum, TZP'nin saf otolog karakterini sınırlamış ve yara iyileşmesinin erken döneminde yabancı madde reaksiyonlarına neden olmuştur. Antikoagülanlar,

koagülasyon kaskadını geçici olarak durdurarak fibrin ağının doğal şekilde oluşmasını engellemiş ve iyileşme sürecini olumsuz etkilemiştir (151, 152). Ayrıca, TZP'nin hazırlanmasında gerekli olan uzun kan alımı ve santrifüj süresi nedeniyle, diş hekimliğinde daha çok büyük maksillofasiyal cerrahilerde tercih edilmiştir (152). TZP ile ilgili bir diğer dezavantaj ise sıvı formda olması nedeniyle, doğrudan uygulamalarda stabilitesinin düşük olmasıdır. Bu nedenle genellikle insan kadavrasından elde edilen allogreftler ya da hayvansal kaynaklı ksenogreftler gibi diğer biyomalzemelerle birlikte kullanımı gerekli hale gelmiş; bu da TZP'nin doğal yapısından uzak, kombine bir biyomateriyal haline gelmesine yol açmıştır. Öte yandan, güncel veriler, TZP'den salınan büyüme faktörlerinin hızlı ve kısa süreli salınımının, rejeneratif sürece katkısını sınırladığını ortaya koymuştur (152, 153).

Bu sınırlılıkları aşmak amacıyla, ikinci nesil bir trombosit konsantresi olarak trombositten zengin fibrin (TZF) geliştirilmiştir (11, 154).

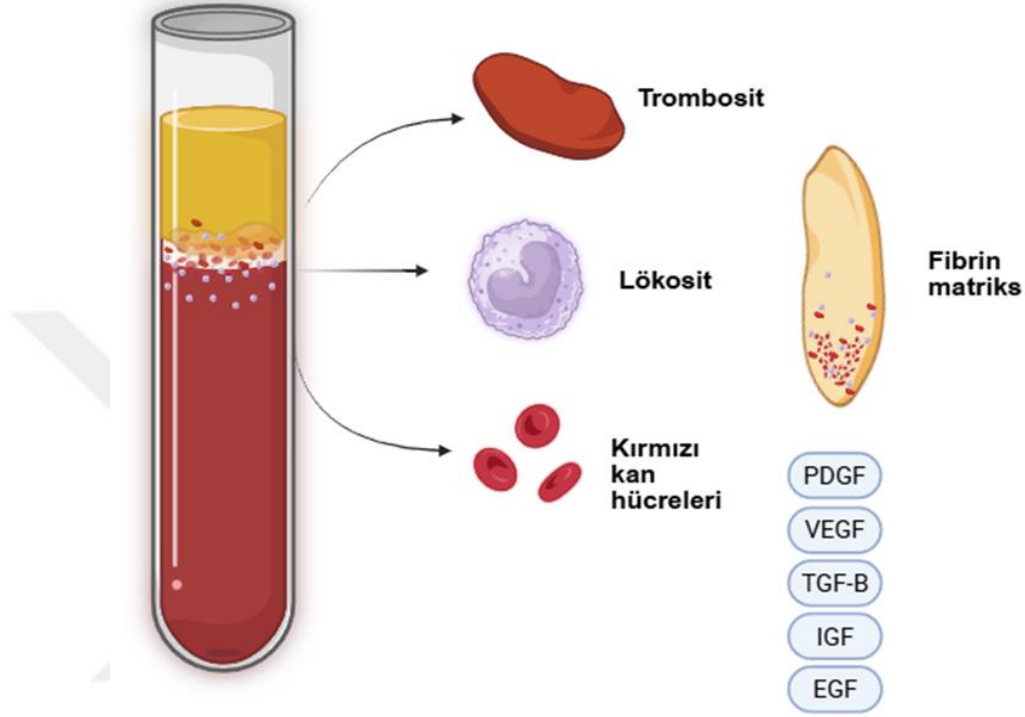
Trombositten Zengin Fibrin

TZF, herhangi bir antikoagülan ya da pıhtılaşma faktörü kullanılmadan, kanın tek aşamalı santrifüjü ile elde edilen ikinci nesil otolog bir trombosit konsantresidir (155). Choukroun ve arkadaşları tarafından ağız, çene ve yüz bölgesi cerrahilerinde kullanılmak üzere geliştirilen bu protokol, 2700 RPM hızında 12 dakikalık tek aşamalı basit bir santrifüj yöntemiyle uygulanmıştır. Herhangi bir antikoagülan ajan kullanılmadığından, santrifüj işlemi kan alımının hemen ardından gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemde santrifüj işlemiyle, eritrositlerin bulunduğu alt tabaka ile lökosit ve plazma içeren üst sıvı tabaka arasında faz ayrımının sağlanması amaçlanmıştır (156). İlk geliştirilen TZF formunun (L-TZF olarak da adlandırılır), yoğun fibrin ağı içerisinde, tam kanla karşılaştırıldığında yaklaşık %97 oranında trombosit ve %50'nin üzerinde lökosit içerdiği belirtilmiştir (157). TZF'nin hazırlanma süresi ve maliyeti, ek aktivatörlere ihtiyaç duyulmaması nedeniyle daha düşüktür (158). TZF hücre göçünü destekleyen üç boyutlu fibrin ağı içerisinde daha fazla sayıda sitokin ve büyüme faktörü tutma kapasitesine sahiptir (159).

TZP, büyüme faktörlerini çoğunlukla ilk 24 saatte salgılamak, TZF iskelesi bu faktörler ile sitokinleri yaklaşık 10 gün boyunca yavaş ve sürekli olarak salgılar (152). Kontrollü salınım, fibrin matriksi sayesinde gerçekleşir ve içerdiği hücresel komponentler ile büyüme faktörleri rejeneratif süreci destekler (160).

TZF, doku rejenerasyonunu destekleyen üç temel bileşene (lökositler, trombositler ve kırmızı kan hücreleri) sahiptir ve konak hücrelerle birlikte çeşitli büyüme faktörlerini

içeren üç boyutlu bir fibrin matriksinden oluşmaktadır (Şekil 2.1.). Bu büyüme faktörleri arasında; Transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), insulin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) yer almaktadır (11, 161).



Şekil 2.1 Santrifüj sonrası TZF'nin tüpteki görüntüsü, içerdiği hücreler ve büyüme faktörleri

Güncel araştırmalar TZF'nin TZP'ye kıyasla daha yüksek sayıda lökosit içerdiğini, lökositlerin trombositlere göre yara iyileşme sürecinde daha belirleyici bir rol oynadığını ve yeni doku oluşumunu destekleme potansiyeline sahip olduklarını göstermiştir. Dolayısıyla, TZF'nin antimikrobiyal savunma ve immün yanıtın düzenlenmesinin yanı sıra anjiyogenezi desteklemesi, önemli bir avantaj sağlamıştır (10, 11). Ayrıca, TZF uygulamalarına dair uzun yıllara dayanan klinik gözlemler, periosta doğrudan temas ettiğinde kanlanmayı artırma potansiyelini ortaya koymuştur. Bu etki, yumuşak dokunun kalınlığını desteklerken aynı zamanda alttaki kemik dokulara olan vasküler desteği de güçlendirmiştir (12).

Dış hekimliğinde TZF'nin en yaygın klinik kullanım alanlarından biri, çekim soketlerinin iyileşme sürecinin desteklenmesidir (161-163). TZF'nin en önemli avantajlarından biri, doğal bir fibrin matriksi yapısına sahip olması sayesinde, kemik greft

materyali veya bariyer membran kullanımına gerek kalmaksızın tek başına uygulanabilmesidir. Ayrıca %100 otolog kaynaklı olması, herhangi bir yabancı cisim reaksiyonuna yol açmadan ve immün yanıt oluşturmada doğal yara iyileşme sürecini desteklemesini sağlar. Genellikle çekim soketi içerisine yerleştirildikten sonra, basit bir X sütür tekniği ile stabilize edilir (164).

Çekim soketi yönetiminde olduğu gibi, TZF sinüs lift işlemlerinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu uygulamalarda TZF; tek başına greft materyali olarak, Schneiderian membranın onarımında ve lateral sinüs yaklaşımında oluşturulan pencerenin kapatılmasında kullanılabilir (155, 165). Öte yandan, TZF'nin kemik greft materyalleriyle kombine edilerek sinüs augmentasyonunda kullanımını, genel iyileşme süresini kısaltabilmektedir (155, 166).

Son yıllarda TZF, özellikle dişeti çekilmelerinin tedavisi ve kök yüzeyinin örtülmesi amacıyla da yaygın olarak kullanılmıştır (167-169). TZF'nin yumuşak doku rejenerasyonunu doğrudan desteklediğinin gösterilmesiyle birlikte, çok sayıda klinik çalışma, mukogingival defektlerin periodontal cerrahisinde kullanımına odaklanmıştır. Kalın doku biyotipine sahip hastalarda, Miller Sınıf I ve II çekilme defektlerinin tedavisinde BDG yerine TZF'nin uygulanabileceği bildirilmiştir (169-172). Bu durum; TZF'nin vaskülarizasyonu artırması, yara iyileşmesini hızlandırması ve hasta morbiditesini azaltması gibi avantajlarına dayanmaktadır (170, 173). Ayrıca, TZF'nin ağrı yönetiminde olumlu etkileri ve bağ dokusu grefti donör alanlarında epitelizasyonu destekleyici potansiyeli de bulunmaktadır (174).

TZF'nin kemik içi ve furkasyon defektlerinin periodontal rejenerasyonunda kullanımı da hızla gelişen bir araştırma alanı haline gelmiştir. Düşük maliyetli, güvenli ve doğal bir tedavi yöntemi olması nedeniyle birçok araştırmacı ve klinisyen, TZF'yi periodontal defektlerin tedavisinde tercih etmiştir (175-177). Güncel klinik çalışmalar, TZF'nin açık flep debridmanı veya mine matriks türevi gibi standart tedavi yaklaşımlarıyla karşılaştırıldığında, periodontal cep derinliğinde azalma ve klinik ataçman düzeyinde anlamlı kazanımlar sağladığını ortaya koymuştur (178-181). Sınıf II furkasyon defektlerinin tedavisinde de benzer olumlu sonuçlar rapor edilmiştir (175-177).

TZF, kemik augmentasyonu prosedürlerinde doğal otolog bariyer membranı olarak da kullanılmıştır. Rezorbsiyon süresinin 10–14 gün arasında olduğu ve üzerini örttüğü yumuşak dokuların yara iyileşmesine katkıda bulunduğu görülmüştür (182). Kemik greft materyalleriyle birlikte sıklıkla kullanılmış ve bu kombinasyon hem vaskülarizasyonu artırdığı hem de greft stabilitesini desteklediği belirtilmiştir (183-185). Karşılaştırmalı

hayvan çalışmalarında TZF'nin kemik greftleriyle birlikte kullanıldığında yeni kemik oluşumunu artırdığı gösterilmiştir (186, 187) ancak bazı çalışmalar bu avantajı doğrulamamıştır (188, 189).

TZF'nin yalnızca diş hekimliği alanında değil, tıbbın çeşitli dallarında kullanımı yaygınlaşmış ve bu konudaki araştırmalar giderek artmıştır. Özellikle diyabetik ayak ülserleri, venöz bacak ülserleri ve kronik cilt ülserleri gibi iyileşmesi g lezyonların yönetiminde olumlu sonuçlar elde edilmiştir (190). Ayrıca ciltteki yumuşak doku defektleri (191), akne skarları, nasolabial oluklar ve kulak zarı perforasyonlarının tedavisinde de etkin olduğu gösterilmiştir (192). Bu gibi durumlarda TZF'nin uygulandığı bölgedeki kan akışını artırarak doku onarımını ve rejeneratif süreçleri desteklediği vurgulanmıştır (12).

Doku rejenerasyonunu daha da iyileştirmek amacıyla TZF santrifüj prosedürlerinde değişiklik yapılmış ve geliştirilmiş trombosit zengin fibrin (G-TZF) protokolü sunulmuştur. Bu protokolde, daha düşük santrifüj hızları (~200 g) trombosit ve lökositlerin st TZF tabakalarında daha homojen bir şekilde dağılmasını sağlamıştır (193). Ayrıca, TZP veya L-TZF ile karşılaştırıldığında, 10 günlük süreç boyunca büyüme faktörlerinin daha yüksek salınımı ve konsantrasyonu açısından daha elverişli sonuçlar elde edilmiştir. Protokol optimizasyonu yalnızca santrifüj hızının düşürülmesiyle değil, aynı zamanda sürenin azaltılmasıyla da sağlanmış; başlangıçta 200 G'de 14 dakika olan santrifüj süresi 8 dakikaya uyarlanmıştır (194, 195).

Silika, cam kaplamayla venöz kan temasında pıhtı aktivatörü olarak işlev görmesine rağmen (196), silika kaplı tüplerle hazırlanan TZF membranlarında silika mikropartikül kontaminasyonu saptandığı için bu tüplerin TZF hazırlanmasında kullanımı önerilmemiştir (197). Tunalı ve ark. (198) 2013 yılında trombosit aktivasyonunu artırmak ve daha sıkı bir fibrin ağı elde etmek amacıyla titanyum tüpler geliştirmiştir. L-TZF ve T-TZF'yi floresan ve ışık mikroskobu ile incelemiş; T-TZF'nin, L-TZF'ye kıyasla daha düzenli bir matrikse, daha olgun ve kalın bir fibrin yapısına sahip olduğunu göstermişlerdir (199).

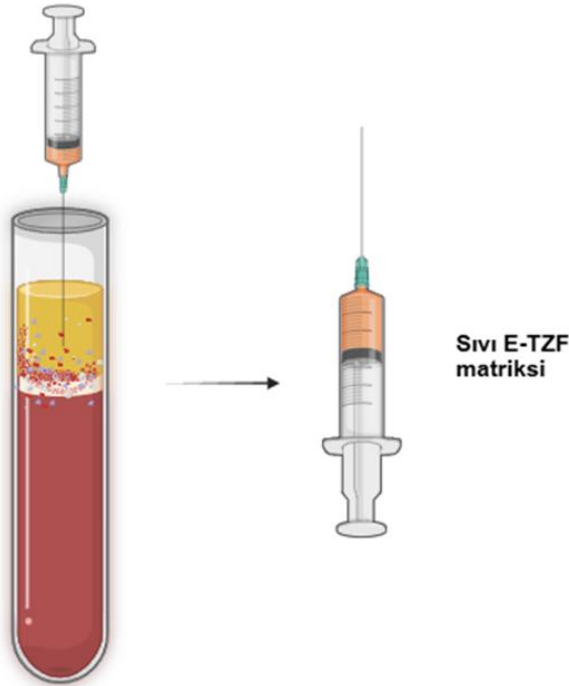
Enjekte Edilebilir Trombosit Zengin Fibrin

Düşük hızda santrifüjleme konsepti doğrultusunda elde edilen enjekte edilebilir trombosit zengin fibrin (E-TZF) henüz fibrine dönüşmemiş fibrinojen ve trombin içermekte olup trombosit ve lökosit içeriği yüksek enjeksiyonla uygulanabilen sıvı TZF formudur (200, 201). Bu sıvı form pıhtılaşmadan önce hızlıca toplanarak uygulanır;

böylece uygulama sonrası pıhtılaşma yeteneği sayesinde yara iyileşmesi, anjiyogenez ve rejeneratif süreçler desteklenir (200).

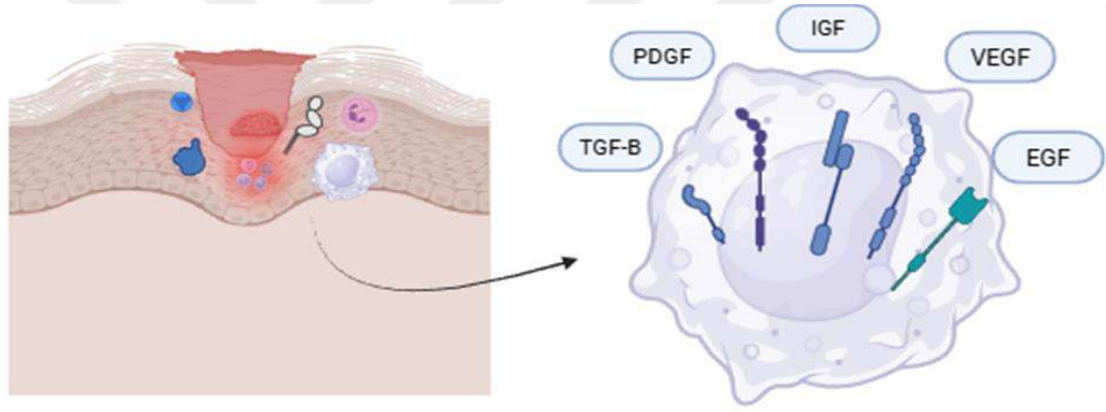
E-TZF'nin klinik olarak kullanılabilirliği yaklaşık 15–20 dakika sürmüştür; bu süre zarfında fibrinojen ve trombin, fibrin matrisine dönüşmeden sıvı halde kalmıştır (202). E-TZF hazırlanma yöntemi; santrifüj süresi, hızı, kullanılan santrifüj cihazı ve numunenin alındığı bölgeye göre değişiklik gösterebilmekle birlikte, çoğu çalışmada benzer protokoller izlenmiştir. Bu kapsamda, antikoagülan içermeyen tüplerde toplanan tam kan örnekleri, 700 RPM'de 3 dakika santrifüj edilerek sıvı formda E-TZF elde edilmiştir (16) (Şekil 2.2.).

Düşük hızlı santrifüj konseptinde tüpün alt kısımlarında biriken hücre sayısının azaldığı; buna karşılık, üst kısımda toplanan E-TZF'nin rejeneratif süreçlerde önemli rol oynayan trombosit ve lökositleri daha yoğun biçimde içerdiği gösterilmiştir (203). Choukroun ve ark. (201)'in yaptığı çalışmada, otolog TZF matrislerinde santrifüjleme sırasında uygulanan G kuvvetinin yüksekten düşüğe doğru azaltılmasının; lökosit ve trombosit sayılarında, büyüme faktörlerinin konsantrasyonlarında anlamlı artış sağladığı gösterilmiştir. Dolayısıyla düşük hızlı santrifüj konseptinin sıvı formdaki TZF matrislerinin rejeneratif kapasitesini artırabileceği öne sürülmüştür. Bu yaklaşımla geliştirilen E-TZF, yara iyileşmesini destekleyici, anti-inflamatuar ve antimikrobiyal etkileriyle ön plana çıkmıştır (201).



Şekil 2.2 Santrifüj sonrası tüpteki ve enjektördeki E-TZF görüntüsü

Büyüme faktörleri, yara iyileşmesi ve rejenerasyon süreçlerinde görev alan sinyal molekülleridir (204). E-TZF matrikslerinde büyüme faktörü salınımının artmasıyla iyileşme süreci hızlanmakta ve özellikle kronik yaralarda etkin bir rejeneratif yanıt sağlanmaktadır (205) (Şekil 2.3). PDGF, iyileşmenin erken fazlarında trombositlerin alfa granüllerinden salınır ve fibroblastlar, mezenkimal kök hücreler ile osteoblastlar gibi hücre popülasyonlarını uyarır. Böylece doku ve kemik rejenerasyonunda önemli bir rol üstlenir (206). Hücresel migrasyon, kollajen sentezi ve doku vaskülarizasyonu süreçleri ise TGF- β 1 tarafından desteklenmektedir (207). EGF, keratinosit migrasyonu (208) , hücre proliferasyonu ve re-epitelizasyonu (209) teşvik ederken; VEGF, anjiyogenezde ve damar yapısının endotel bütünlüğünün korunmasında rol almaktadır (210). Güncel çalışmalar, düşük santrifüj kuvvetiyle hazırlanan E-TZF'nin inflamatuvar hücre içeriği ile büyüme faktörü salınımını artırarak rejeneratif potansiyelini anlamlı şekilde güçlendirdiğini ortaya koymuştur (211).



Şekil 2.3 Yara iyileşmesinin erken fazında pıhtı içerisinde yer alan hücreler ve salınan başlıca büyüme faktörleri

E-TZF'nin rejeneratif etkinliği, TZP ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, E-TZF'nin hücre migrasyonu ile TGF- β , PDGF ve COL1a2 gen ekspresyonunu daha belirgin şekilde uyardığını ortaya koymuştur. Ayrıca, TZP'nin büyüme faktörlerinin büyük kısmını ilk 24 saat içerisinde serbest bıraktığı; E-TZF'nin ise içerdiği fibrin matriksi sayesinde bu salınımı 10 güne kadar kademeli olarak sürdürdüğü gösterilmiştir. Büyüme faktörlerinin sürekli salınımının, hücrelerin proliferasyonu, migrasyonu ve farklılaşması üzerinde daha etkili bir uyarı sağladığı bildirilmiştir (12). Her iki trombosit formülasyonu in vitro ortamda yüksek düzeyde hücre canlılığı göstermiş olsa da E-TZF'nin insan gingival fibroblast hücre göçü, proliferasyonu ve yayılımını anlamlı şekilde artırdığı bulunmuştur (212).

Periodontal ligament hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada E-TZF'nin proliferatif etkisinin TZP'ye kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır (13). Diğer bir çalışmada ise TZP'nin, özellikle 3. ve 5. günlerde gingival fibroblast proliferasyonunu daha fazla uyardığı rapor edilmiştir (200). Ancak genel olarak değerlendirildiğinde, E-TZF'nin hücre migrasyonu, mineralizasyon kapasitesi ve osteojenik, rejeneratif ve ekstrasellüler matriks ile ilişkili genlerin ekspresyonunu artırma konusunda TZP'ye kıyasla daha üstün sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Bu genler arasında COL1, osteokalsin (OCN), Runt ilişkili transkripsiyon faktörü 2 (RUNX2), PDGF ve TGF- β yer almaktadır (200, 213).

Diş hekimliğinde farklı klinik alanlarda yapılan çalışmalar, E-TZF'nin rejeneratif potansiyelinin hem sert hem de yumuşak dokularda başarılı şekilde kullanılabileceğini göstermektedir (14, 214). E-TZF'nin kemik rejenerasyonu üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmalarda, kemik grefti ile E-TZF ve L-TZF kombinasyonunun kullanıldığı durumlarda, maksilla bölgesinde kret genişliğinin artırılabilirdiği ve operasyon sonrası dönemde yeterli kemik oluşumunun sağlandığı bildirilmiştir (215). Ancak TZF'nin fibrin iskelet yapısına sahip olması, sıvı/jel formlara kıyasla kemik biyomateryalleriyle kombinasyonunu zorlaştıran başlıca sınırlılıklardan biridir (211).

Oral yara iyileşmesi açısından yapılan klinik gözlemler, E-TZF uygulamasının palatal bölgede epitelizasyon sürecini hızlandırdığını, aynı zamanda ağrı ve kanama gibi postoperatif semptomları azalttığını göstermektedir (216). Ayrıca, semptomatik oral liken planus olgularında yapılan enjeksiyon uygulamalarında klinik olarak iyileşmede anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (217).

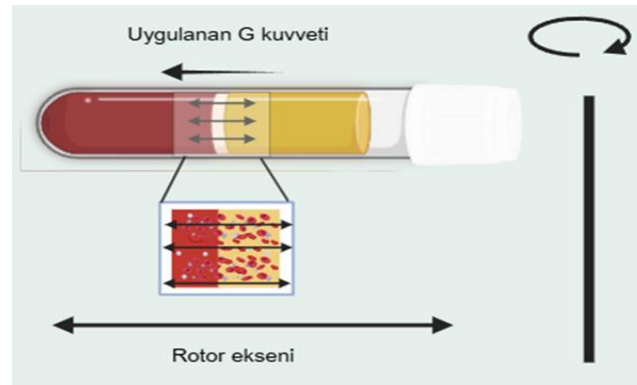
Periodontal cerrahi alanında ise, SDG ile uygulanan E-TZF'nin, kök yüzeyi örtümü başarısını artırdığı ve yeni gingival doku oluşumunu desteklediği gösterilmiştir (9). Bağ dokusu greftleriyle kombine edildiğinde, E-TZF'nin dişeti çekilmelerinin tedavisinde klinik iyileşmeyi desteklediği ve doku adaptasyonunu olumlu yönde etkilediği gözlemlenmiştir (218).

Konsantre Trombositten Zengin Fibrin

Son yıllarda trombositten zengin kan ürünlerinin trombosit ve lökosit içeriğini artırmaya yönelik çeşitli alternatif protokoller geliştirilmiştir. Literatürde, TZF'nin rejeneratif kapasitesinin özellikle santrifüj işlemi olmak üzere uygulanan hazırlama protokolünden büyük ölçüde etkilendiği gösterilmiştir (15, 219, 220). Göreceli santrifüj kuvveti (RCF), rotor açısı ve santrifüj süresi gibi parametreler; elde edilen TZF

içeriğindeki hücre dağılımı, büyüme faktörü yoğunluğu, fibrin matriksin yapısal özellikleri ve hücrelere uygulanan mekanik stres üzerinde doğrudan etkilidir (221, 222). TZF'nin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü etkileyen bu parametreler, klinik kullanım esnasında biyolojik etkinliğinde farklılıklara yol açabilmektedir (151). Sabit açılı santrifüj sistemleri TZF elde etmek amacıyla yaygın olarak kullanılmakta olup, bu sistemler genellikle örnekleri tüpün tabanına doğru çökeltirerek hücresel bileşenlerin ayrışmasını sağlamaya yönelik tasarlanmıştır (219). Sabit açılı santrifüjlemenin uyguladığı eşit olmayan kuvvetler nedeniyle hücrelerin homojen olmayan bir şekilde dağıldığı ve düzensiz şekilde ayrıldığı, artan mekanik stresin, hücre canlılığını azaltarak TZF matriksinin bütünlüğünü bozabildiği bildirilmiştir (221, 223). Bu durum TZF pıhtılarının çeşitli defektlerin örtülmesi veya sütür hattı altına yerleştirilmesi gibi rejeneratif amaçlarla ince membran şeklinde kullanıldığı birçok uygulamayı etkilemiştir (221).

Öte yandan, hücre katmanlarının yoğunluk farklarına göre ayrıştırılmasında yatay rotorlu santrifüj sistemleri geliştirilmiş ve bu sistemlerin hem etkinlik hem de kullanım pratikliği açısından üstün olduğu gösterilmiştir (222). Bu sistemde yatay açılı rotorlar, santrifüj tüplerini dönüş esnasında yatay konuma getirerek RCF'nin daha dengeli uygulanmasına ve hücrelerin daha homojen dağılmasına olanak tanımıştır (151, 224) (Şekil 2.4.). Yatay santrifüjleme yöntemi, sabit açılı santrifüjlemeye kıyasla trombosit veriminde yaklaşık %20 oranında artış sağlarken; lökositlerde bu artışın çok daha belirgin ve anlamlı olduğu (yaklaşık %400'e kadar) görülmüştür (222) (Tablo 2.1.). Yatay santrifüjleme yönteminin trombosit ve lökosit sayıları ile konsantrasyonlarını artırdığı; sabit açılı santrifüjleme yöntemine kıyasla hücresel yoğunlukta dört kata kadar artış sağladığı gösterilmiştir. Bu yöntemle elde edilen TZF, "konsantre TZF (K-TZF)" olarak adlandırılmıştır (221, 222) (Tablo 2.2.).



Şekil 2.4 Yatay santrifüj sistemiyle oluşan K-TZF, rotor eksen ve uygulanan G kuvvetinin yönü

Hücrelerin buffy coat bölgesine yönlendirilmesini sağlayan daha yüksek RCF değerleri kullanılarak, daha yüksek hücre konsantrasyonları elde edilebilmektedir. Yüksek RCF değerleriyle, KKH tabakasının hemen üzerindeki 0.3–0.5 mL’lik buffy coat bölgesinde, standart sabit açılı santrifüjleme ile üretilen E-TZF’ye kıyasla, bazal değerlere göre trombosit ve lökosit konsantrasyonlarında on kattan fazla artış sağlanmıştır. Buffy coat tabakasından toplanan ve K-TZF olarak adlandırılan bu TZF’ye yönelik ilk çalışmada sabit açılı santrifüjleme sistemi kullanılmıştır (195). Trombosit ve lökosit verimini artırmak amacıyla, E-TZF elde etme sürecinde alternatif santrifüj protokolleri geliştirilmiştir (225). Fujioka-Kobayashi ve ark (15) standart E-TZF protokolüyle düşük santrifüj kuvveti (300 g, 5 dakika, yatay santrifüj) kullanılarak elde edilen üst 1 mL’lik sıvı tabakayı, yüksek santrifüj kuvveti (3000 g, 8 dakika, yatay santrifüj) ile buffy coat bölgesinden toplanan 1 mL’lik K-TZF ile karşılaştırmıştır. Bu yüksek RCF protokolü, hücrelerin doğrudan trombosit ve lökosit açısından zengin buffy coat tabakasında yoğunlaştırılmasını amaçlamıştır. Böylece PDGF-AA, TGF- β 1 ve EGF gibi büyüme faktörlerinin salınımında anlamlı bir artış gözlenmiştir. Ayrıca, bu protokolün fibroblast göçü ve proliferasyonunu kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde artırdığı rapor edilmiştir. Son çalışmalar da düşük hızda santrifüjleme konseptinin, nihai E-TZF matrislerinde trombosit ve lökosit konsantrasyonlarını artırmak için en etkili yöntem olmadığını göstermiştir (195, 201, 226).

K-TZF’nin, hücresel bütünlüğü korumanın yanı sıra, oluşan fibrin matriksinin biyolojik canlılığı ve yapısal dayanıklılığı üzerinde de olumlu etkiler gösterdiği bilinmektedir (221). Feng ve ark. (227), yatay santrifüj protokolünün (700 g $\times$ 8 dk), sabit açılı santrifüj kullanılarak elde edilen L-TZF matriksine (700 g $\times$ 12 dk) kıyasla daha fazla lökosit içeren bir K-TZF matriksi üretebildiğini de göstermişti. Benzer şekilde, Gheno ve ark.(228), taramalı elektron mikroskobu kullanarak, K-TZF membranlarının L-TZF membranlarıyla benzer yoğunlukta bir fibrin ağına sahip olduğunu, ancak L-TZF membranlarına kıyasla daha fazla hapsolmuş hücre içerdiğini ortaya koymuştur.

Tablo 2.1 İki Santrifüj Sisteminin Karşılaştırılması

	Sabit Açılı Santrifüjleme	Yatay Santrifüjleme
Optimum Kullanım	Hücreleri tüplerin dibine çöktürmede daha kullanışlıdır.	Hücreleri yoğunluğa göre ayırmada daha uygundur.
Hücrelerin Ayrılması	Hücreler TZF tüplerinin arka duvarlarında birikir.	Hücreler üst tabakalarda eşit şekilde dağılır.
Hücre Konsantrasyonu	Trombositleri yoğunlaştırabilir ancak lökositleri ayırmada etkili değildir.	Özellikle lökositler olmak üzere 4 kata kadar daha fazla hücre ve büyüme faktörü konsantrasyonu sağlar.
Hücre Hasarı	Yüksek g-kuvveti ve sabit aç nedeniyle hücreler arka duvara itilir ve hasar görebilir.	Hücreler arka duvara itilmediği için hasar riski düşer; hücreler tüp merkezine dağılır.
"Sticky Bone" Oluşturma Protokolü	Sıvı ve katı TZF ayrı ayrı santrifüjlenmeli; yoksa pıhtılaşma erken başlayabilir.	Hem sıvı hem katı TZF aynı anda ve aynı protokol ile hazırlanabilir.

Tablo 2.2 Trombositten zengin kan ürünlerinin santrifüj protokolleri

TROMBOSİT KONSANTRESİ TÜRÜ	RPM/RCF		SÜRE (DK)
TZP	İlk Tur	900 RCF	5
	İkinci Tur	2000 RCF	15
L-TZF	2700 RPM		12
A-TZF+	1400 RPM		8
T-TZF	2700 RPM		12
E-TZF	700 RPM		3
K-TZF	700-1000 RCF		8

Görüldüğü üzere, TZF; konak hücreleri, üç boyutlu fibrin matriksi ve içerdiği büyüme faktörleri ile doku iyileşmesini desteklemekte, özellikle yumuşak doku onarımında diş hekimliği ve tıp alanında yaygın olarak tercih edilmektedir. K-TZF ve E-TZF'nin periodontal doku rejenerasyonunda umut vadeden rejeneratif biyomateryaller olarak uygulanabilirliği klinik araştırmalarla doğrulanmıştır (17). E-TZF ile karşılaştırıldığında büyüme faktörü salınımını iki ila üç kat, dişeti fibroblast göçünü, PDGF gen ekspresyonunu ve kollajen I sentezini yaklaşık dört kat artırdığı (15) avantajları göz önünde bulundurularak, çalışmamızda K-TZF'nin E-TZF'ye kıyasla dişeti fenotipi üzerinde daha üstün klinik sonuçlar sağlayacağı hipotez edilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde K-TZF ile E-TZF'nin DK ve KDG üzerine etkilerini doğrudan karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu doğrultuda, amacımız E-TZF ve K-TZF'yi minimal invaziv cerrahi teknikle uygulayarak dişeti fenotipi üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

3. MATERİYAL- METOT

Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne Haziran 2024 – Mayıs 2025 tarihleri arasında başvuran ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan gönüllü hastalar üzerinde gerçekleştirilmiş, İnönü Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 22.05.2024 tarih ve 2024/74 sayılı karar ile onaylanmıştır. Çalışmaya katılan tüm bireylere tedavi öncesinde araştırmanın amacı ve süreci hakkında ayrıntılı bilgi verilmiş, katılımları, Etik Kurul onaylı bilgilendirilmiş gönüllü onam formu aracılığıyla sağlanmıştır. Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (BAP) tarafından TDH-2024-3662 proje kodu ile desteklenmiştir.

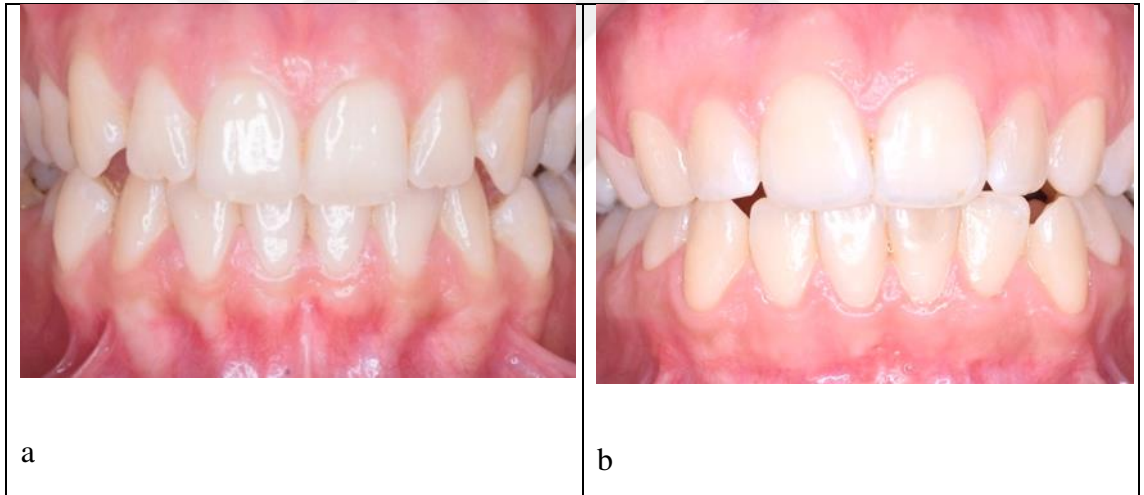
3.1. Hasta Seçimi

Prospektif, randomize ve kontrollü olarak tasarlanan bu klinik çalışmaya 30 gönüllü birey çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta seçimi, rutin klinik periodontal muayene sırasında alt çene ön bölgede yapılan sondalama esnasında periodontal sondun yansıması ve görsel değerlendirme yoluyla gerçekleştirilmiş; fenotip sınıflandırması, ayrıca renk kodlu fenotip sondları ile yapılan ölçümlerle desteklenmiştir. Ardından, transgingival sondalama yöntemi ile DK ölçülmüş; 0.8 mm ve altında olan değerler, ince fenotip olarak sınıflandırılarak bu bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Sistemik olarak sağlıklı bireyler (ASA I)
- 18 yaş ve üzeri bireyler
- Sigara içmeyen bireyler
- Alt ön bölgedeki dişlerde restorasyon bulunmaması
- Alt ön bölgede eksik veya süpernumere dişlerin bulunmaması,
- Tam ağız plak indeksi (PI) ve tam ağız kanama indeksi (SK) %15'in altında olan bireyler
- Mandibular anterior bölgede DK 0.8 mm'den az olan bireyler
- Çalışma süresince takip randevularına düzenli katılmayı kabul edenler

Hariç tutulma kriterleri;

- Sistemik hastalığı ya da pıhtılaşma bozukluğu olması
- Antibiyotik veya antiinflamatuvar ilaç kullanım öyküsü bulunanlar (son 3 ay içinde)
- Sigara kullanan bireyler
- Bruksizm
- Gebe veya emziren kadınlar
- Aktif ortodontik tedavi gören bireyler
- Periodontal durumu ve dişeti fenotipini etkileyebilecek ilaçların (immünsüpresif ajanlar, kalsiyum kanal blokerleri, antikonvülsanlar vb.) kullanım öyküsüne sahip bireyler
- Uygulama bölgesinde aktif enfeksiyon, lezyon veya travma öyküsü olan bireyler
- Uygulama yapılacak bölgede periodontal cerrahi öyküsü



Şekil 3.1 Görsel değerlendirme ile dişeti fenotipinin değerlendirilmesi a) İnce dişeti fenotipi b) Kalın dişeti fenotipi



Şekil 3.2 İnce dişeti fenotipinin periodontal sond ve renkli biyotip sondlarıyla değerlendirilmesi a) Alt ön bölgede ince dişeti fenotipi b) Periodontal sond görünürlüğü c) Beyaz renk kodlu biyotip sondu c) Yeşil renk kodlu biyotip sondu



Şekil 3.3 Transgingival sondalama ile DK'nin belirlenmesi a) Endodontik spreader ile dik açıyla girilmesi b) Silikon disk ile işaretlenen mesafenin ölçümü

3.2. Hasta Sayısının Belirlenmesi

G*Power 3.1 programı kullanılarak gerçekleştirilen teorik güç analizine göre; I. tip hata düzeyi (α) 0.05, test gücü ($1-\beta$) 0.80, iki grup, dört tekrar ölçümü, ölçümler arası korelasyon 0.5 ve etki büyüklüğü 0.25 olarak alındığında, tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi ile anlamlı bir fark saptanabilmesi için her grupta en az 12, toplamda ise

24 hastadan oluşan bir örneklem büyüklüğünün yeterli olduğu belirlenmiştir. Katılımcıların olası takip dışı kalma ihtimalleri göz önünde bulundurularak örneklem büyüklüğü %20 oranında artırılmış ve her bir grupta 15 hasta olmak üzere toplamda 30 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (229).

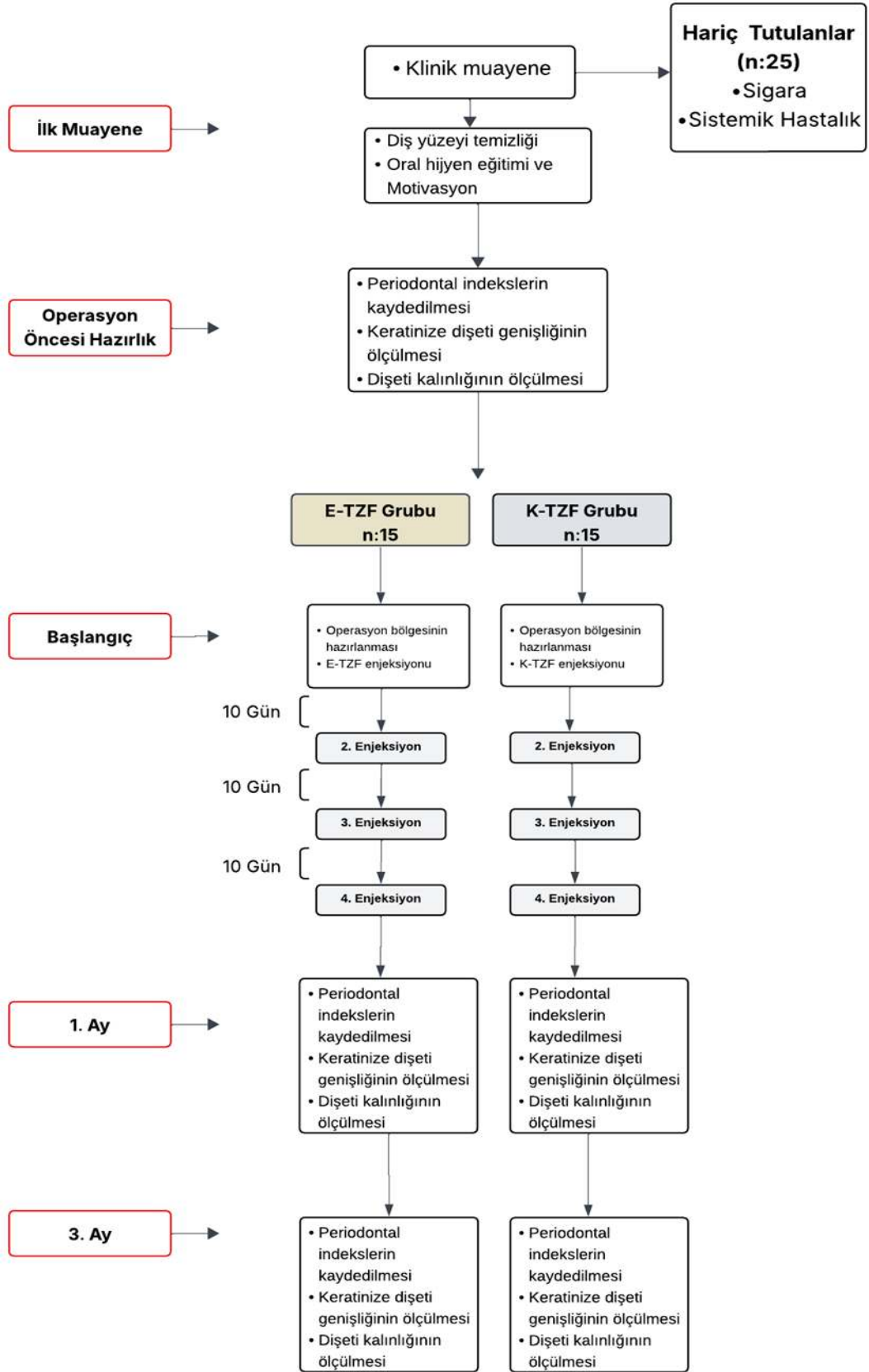
3.3. Çalışma Protokolü

Bu prospektif, randomize, kontrollü klinik çalışmaya dahil edilen 30 birey, iki gruba rastgele atanmıştır. Randomizasyon, grup isimlerinin yazılı olduğu kâğıtların torbadan kura yöntemiyle çekilmesiyle gerçekleştirilmiştir:

- **E-TZF Grubu**
- **K-TZF Grubu**

Tüm katılımcılara, çalışmanın başlangıcında oral hijyen eğitimi verilmiş ve gerekli görülen durumlarda cerrahi olmayan periodontal tedaviler uygulanmıştır. Bu işlemler sırasında periodontal el aletleri ve ultrasonik cihazlar kullanılmıştır. DÇ'nin önemli etyolojik faktörlerinden biri olan hatalı fırçalama alışkanlıklarının önüne geçmek amacıyla, hastalara etkin ağız hijyeni sağlanmasına yönelik detaylı bilgi verilmiş ve doğru fırçalama teknikleri konusunda bireysel eğitim sağlanmıştır. Ayrıca hastalara tedavi sürecinde uyumun gerekliliği hakkında bilgi verilmiş ve çalışma boyunca motivasyonel destek sağlanmıştır.

Her iki grupta tüm hastalara VISTA tekniği tercih edilmiş; vestibüler bölgeden atılan insizyonlar aracılığıyla subperiostal tünel oluşturularak periostun elevasyonu sağlanmıştır. İlk seansta bu cerrahi girişime ek olarak E-TZF veya K-TZF uygulanmıştır. Devam eden üç seansta 10 gün aralıklarla E-TZF veya K-TZF enjeksiyonu devam etmiştir. Toplam dört uygulama seansı tamamlandıktan sonra, hastalar 1. ve 3. ayda kontrol randevularına çağırılmıştır (Şekil 3.4.).



Şekil 3.4 Çalışma tasarımı

3.4. Araştırmacının Kalibrasyonu

Araştırımcı kalibrasyonu, çalışma öncesi 5 gönüllü bireyde 30 dakika aralıklarla DK'nin ölçülmesiyle değerlendirildi. Intraclass Korelasyon Katsayısı (ICC) değeri>0,97 olarak bulundu ve araştırımcı (.G.) kalibre kabul edildi.

3.5. Klinik Periodontal Parametrelerin Belirlenmesi

Plak İndeksi (Pİ), Gingival İndeks (Gİ), Sondalama Cep Derinliği (SCD), Sondalamada Kanama (SK) ve Klinik Ataşman Seviyesi (KAS), Keratinize Dişeti Genişliği (KDG) ve Dişeti Kalınlığı (DK) lld. Periodontal parametreler Williams periodontal sond (Hu-Friedy Co., Chicago, IL, USA) kullanılarak değerlendirildi. Tüm lmler, çalışma boyunca aynı klinisyen (.G.) tarafından gerçekleştirildi ve her hastaya özel hazırlanmış veri kayıt formlarına kaydedildi.

3.5.1. Plak İndeksi

Plak indeksi, gingival marjine komşu yüzeylerde biriken dental plak miktarını değerlendirmek amacıyla kullanılır. lm sırasında periodontal sond, diş yüzeylerinde gezdirilerek plak varlığı belirlenip skorlanır (230).

- 0: Diş yüzeyinde mikrobiyal dental plak yok
- 1: Dişeti marjini ve dişe komşu olan bölgesinde mikrobiyal dental plak var ve sadece sondun diş yüzeyinde gezdirilmesi ile görülebilmekte
- 2: Dişeti oluğunda, diş üzerinde ya da dişeti marjinde belirgin şekilde görülebilen orta derecede yumşak mikrobiyal dental plak birikimi var
- 3: Dişeti oluğu, dişeti marjini ve diş yüzeyinin koronaline doğru biriken mikrobiyal dental plak vardır.

3.5.2. Gingival İndeks

Gingival indeks, gingival dokulardaki inflamasyonun şiddetini değerlendirmek amacıyla kullanılır. Bu değerlendirme, dişetinin rengine ve formunda meydana gelen değişiklikler ile sondalama sırasında oluşan kanama varlığına dayanmaktadır. lm sırasında periodontal sond, ilgili dişin uzun aksına dik olacak şekilde konumlandırılıp diş yüzeyinde dikkatlice gezdirilir. Skorlamalar, kanama cevabı ve dişeti yüzey özelliklerine göre yapılır (231).

- **0:** Dişeti sağlıklı görünümde olup, herhangi bir inflamasyon belirtisi veya sondalama ile kanama gözlenmez.

- **1:** Hafif derecede inflamasyon mevcuttur; sondalama sonrası kanama oluşmaz. Dişetinde hafif ödem ve soluk renk değişikliği izlenir.
 - **2:** Orta düzeyde inflamasyon görülür. Sondalama ile kanama meydana gelir; dişeti dokusu belirgin şekilde kırmızı ve ödemlidir.
 - **3:** Şiddetli inflamasyon bulguları vardır. Dişeti dokusu yoğun ödemli, kızarıklık görünüm, kendiliğinden veya hafif iritasyonla kanama eğilimi gösterir.
- Çalışmaya, uygulama bölgesinde $GI \geq 1$ olan bireyler dahil edilmemiştir.

3.5.3. Sondalamada Kanama

Dişeti kanaması, gingival inflamasyonun en önemli klinik göstergesidir. Dişlerin altı yüzeyi periodontal sond ile hafifçe sondlanır ve ardından 10-15 saniye beklenir. Bu işlem sonrasında kanama gözlenen bölgeler pozitif (SK +), kanama gözlenmeyenler ise negatif (SK-) olarak değerlendirilir (226). SK yüzdesi sondalanan bölgelerden kanama gözlenenlerin sayısının toplam bölge sayısına oranı alınarak hesaplanmıştır.

3.5.4. Sondalama Cep Derinliği

Periodontal sond, sulkus/cep içerisine yerleştirilerek cep tabanı ile serbest dişeti kenarı arasındaki dikey mesafe ölçülür. Ölçüm esnasında sond, dişin uzun aksına paralel tutulur ve yaklaşık 20–25 gramlık hafif bir basınç uygulanarak cep tabanına kadar ilerletilir. Her diş ağıt altı yüzeyden (mesiobukkal, midbukkal, distobukkal, mesiopalatinal/lingual, midpalatinal/lingual, distopalatinal/lingual) elde edilen değerlerin ortalaması alınarak, o diş ağıt ortalama CD hesaplanır (232).

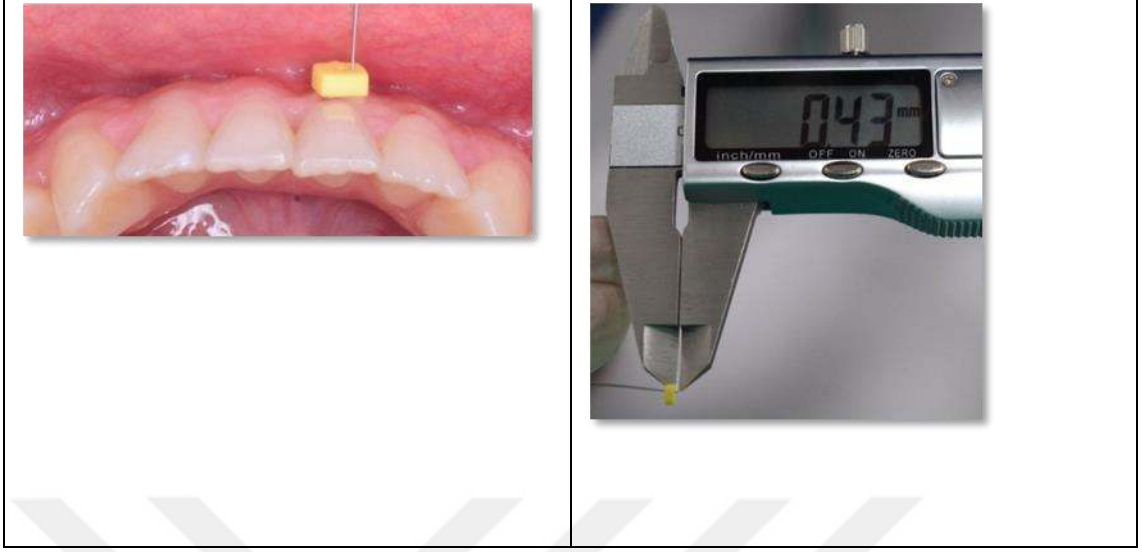
3.5.5. Klinik Ataşman Seviyesi

Klinik ataşman seviyesi, periodontal sond kullanılarak mine-sement sınırı ile cep tabanı arasındaki dikey mesafenin ölçülmesiyle belirlenir (28).

3.5.6. Keratinize Dişeti Genişliği

Dişin vestibül orta hattında, serbest dişeti kenarı ile alveoler mukoza arasındaki mesafe periodontal sond ile ölçüldü. Keratinize dişetinin sınırlarını belirlemek amacıyla %10 potasyum iyodür ve %5 iyot içeren Lugol çözeltisi, pamuk peletle dişeti ve alveoler mukozaya uygulandı. Glikojen açısından zengin olan alveoler mukoza, bu çözelti ile daha koyu renkte boyanarak keratinize dişetinden ayırt edilebildi. Boyanma sırasında endodontik spreader ucuna silikon disk yerleştirilmiş; boyanma farkı esas alınarak

belirlenen KDG, dijital kumpas (GFB060, 150x0.01, Türkiye) kullanılarak ölçüldü (Şekil 3.5.).



Şekil 3.5 Keratinize Dişeti Genişliğinin Ölçülmesi

3.5.7. Dişeti Kalınlığı

Bölgeye %10'luk lidokain içeren topikal sprey (Xylocaine®, AstraZeneca, İsveç) uygulanarak anestezi sağlanmıştır. DK dişeti marjinin 1.5 mm apikalinden belirlenen noktadan, endodontik spreader yardımıyla dişetine dik açıyla girilerek, alveolar kemiğe kadar penetrasyon sağlanarak ölçülmüştür. Ölçüm noktasının sabitlenebilmesi amacıyla, spreader üzerine yerleştirilen silikon disk, akıcı kompozit ile sabitlenmiştir. Penetrasyon derinliği dijital kumpas (0.01 mm hassasiyet) kullanılarak milimetre cinsinden kaydedilip, aynı klinisyen tarafından her bölge için iki kez tekrarlanan ölçümlerin ortalaması alınmıştır (Şekil 3.6.)

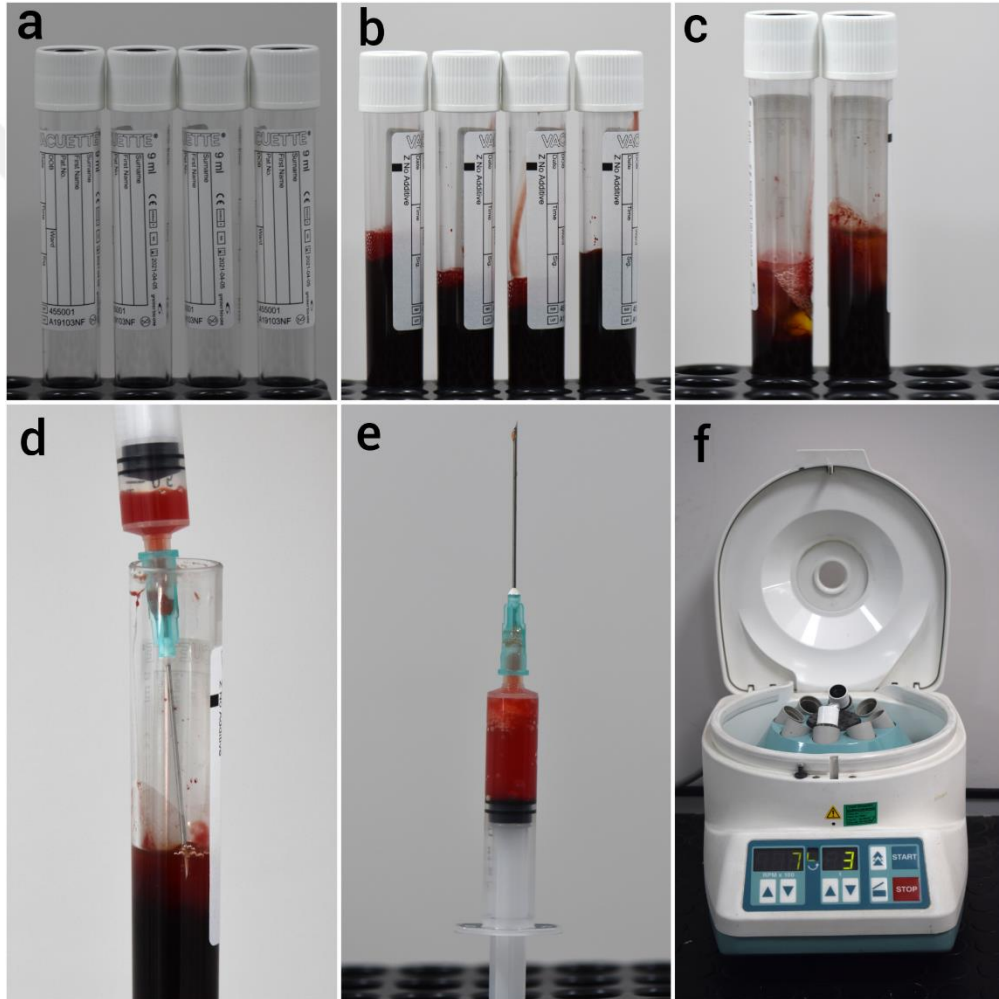


Şekil 3.6 Dişeti kalınlığının dijital kumpas ile ölçülmesi

3.6. Operasyon Bölgesine Yönelik İşlemler

3.6.1. E-TZF'nin Elde Edilmesi

Hastaların antekübital veninden alınan venöz kan örnekleri, antikoagülan içermeyen 10 mL hacmindeki plastik tüplere (Vacuette® Serum Tüpü, Greiner Bio-One, Avusturya) alındı. Toplam 4 tüp kan örneği 700 rpm'de 3 dakika süreyle santrifüje edilerek (Process for PRF, Nice, Fransa) E-TZF elde edildi ve 2.5 cc'lik dental enjektörlere transfer edildi (Şekil 3.7.) (233).

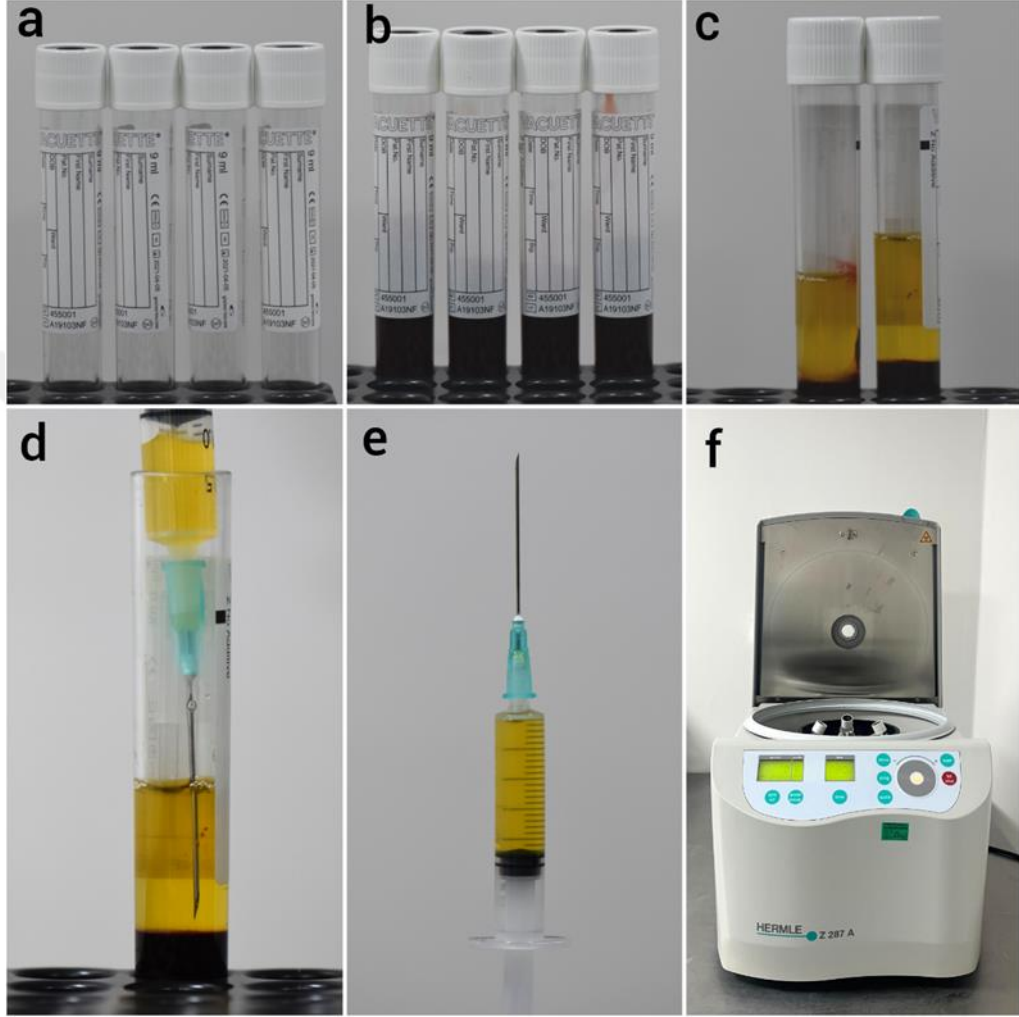


Şekil 3.1 E-TZF elde edilmesi a) Beyaz kapaklı E-TZF plastik tüpleri b) Tüplere alınan tam kan örnekleri c) Santrifüj sonrası E-TZF'nin tüpteki görünümü d) E-TZF'nin dental enjektöre alınması e) E-TZF'nin dental enjektördeki görünümü f) Santrifüj cihazı

3.6.2. K-TZF'nin Elde Edilmesi

Hastaların antekübital veninden alınan venöz kan örnekleri, antikoagülan içermeyen 10 mL hacmindeki plastik tüplere (Vacuette® Serum Tüpü, Greiner Bio-One,

Avusturya) alındı. Tüpler yatay santrifüj cihazında (Hermle Z287A, Almanya) oda sıcaklığında 2700 rpm (1080 rcf)'de 8 dk boyunca santrifüje edildi. KKH tabakasının üstündeki buffy coat tabakası 2.5 cc'lik dental enjektörle toplanarak K-TZF elde edildi (Şekil 3.8.) (234).



Şekil 3.2 K-TZF elde edilmesi a) Beyaz kapaklı K-TZF plastik tüpleri b) Tüplere alınan tam kan örnekleri c) Santrifüj sonrası K-TZF'nin tüpteki görünümü d) K-TZF'nin dental enjektöre alınması e) K-TZF'nin dental enjektördeki görünümü f) Santrifüj cihazı

3.6.3. Operasyon Bölgesinin Hazırlanması

Operasyon öncesinde, uygulama bölgelerine lokal infiltrasyon anestezisi uygulandı. Cerrahi alan olarak belirlenen alt çene ön bölgede (kanin-kanin arası), 15C bistüri ucu kullanılarak vertikal vestibüler insizyonlar gerçekleştirildi. Bu insizyonlar, ilgili dişlerin uzun aksına paralel ve dikey yönde olacak şekilde yapıldı. Daha sonra insizyonlar arasındaki dokuda horizontal olarak tam kalınlık flep elevasyonu yapıldı. Vertikal insizyonlar 6/0 rezorbe sütür (Pegelak, Doğsan Pegesorb, PGA, Türkiye) ile sütüre edildi. Kanama kontrolünü sağlamak ve pıhtı oluşumunu desteklemek amacıyla, serum fizyolojik ile ıslatılmış steril gazlı bez, dudak ile dişeti arasına yerleştirildi ve yaklaşık 30 dakika süreyle bekletildi (Şekil 3.9.).



Şekil 3.3 Operasyon a) Preoperatif görüntü b) VISTA tekniği ile flebin elevasyonu c) Bölgenin 6/0 rezorbe sütür ile sütüre edilmesi

3.6.4. E-TZF veya K-TZF Uygulanması

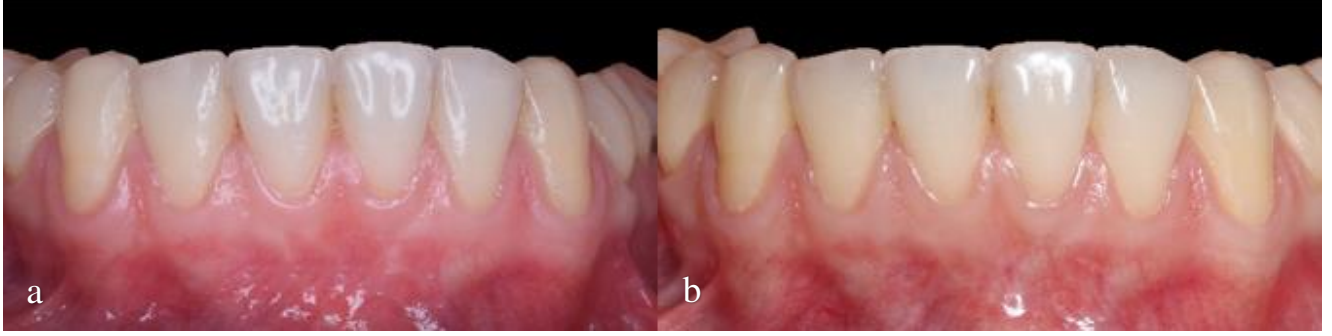
Hazırlanan E-TZF veya K-TZF, operasyon bölgesinde daha önce eleve edilen flebin altına, keratinize dişeti ile mukogingival birleşim hattı boyunca, 27 gauge'lık tek kullanımlık dental enjektör iğneleri kullanılarak dik açıyla ve kontrollü bir şekilde periosta doğru enjekte edildi. Enjeksiyon, hedef dokuda karakteristik beyazlaşma ve dolgunluk gözlenene kadar devam ettirildi. Uygulama sonrasında, bölgeye serum fizyolojik ile ıslatılmış steril gazlı bez ile pansuman yapıldı. İlk uygulamanın ardından, her biri 10 gün arayla olmak üzere üç enjeksiyon daha yapılarak toplam dört seans tamamlandı (Şekil 3.10.)



Şekil 3.10 Enjeksiyon uygulaması a) 30 dk sonra beklendikten sonraki görünüm b) Enjeksiyonun uygulanması

3.6.5. Operasyon Sonrası Bakım ve Takip

Operasyon sonrasında olası ağrı ve enfeksiyon risklerini en aza indirmek amacıyla hastalara özel bakım talimatları hem sözlü hem de yazılı olarak iletildi. Uygulama sonrası apikal-koronal yönde masaj yapmaları konusunda talimatlar verildi. Sütürler alınana kadar ilgili bölgenin fırçalanmaması, olası travmalara karşı dikkatli olmaları ve beslenmelerinde yumuşak gıdaları tercih etmeleri gerektiği yönünde kapsamlı bilgilendirme yapıldı. Operasyondan 24 saat sonra başlanmak üzere, hastalara %0.12'lik klorheksidin diglukonat içeren ağız gargarası (Kloroben®, İstanbul, Türkiye) günde iki kez kullanmaları amacıyla reçete edildi. 1. ve 3. aylarda kontrollere çağrılarak klinik takipleri yapılmıştır (Şekil 3.11.).



Şekil 3.11 Postoperatif Kontrol Görüntüleri a) Postoperatif 1. ay görüntü b) Postoperatif 3. ay görüntü

3.7. İstatistiksel Analizler

Çalışmada yer alan değişkenlerden nitel veriler sayı (yüzde) ile, nicel veriler ise ortanca (minimum-maksimum) veya ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde özetlenmiştir. Nicel verilerin dağılım özellikleri Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Yates düzeltmeli ki-kare testi kullanılmıştır. İki bağımsız grup karşılaştırmalarında normal dağılıma göre bağımsız örneklem t testi veya Mann Whitney U testi uygun yerlerde kullanılmıştır. Zaman içinde yapılan ölçümlerde ise; üç veya daha fazla zaman noktasının karşılaştırıldığı durumlarda Friedman testi veya Tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Friedman testi sonucunda anlamlı fark bulunması halinde ikili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi ile yapılmıştır. Tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi sonucunda anlamlı fark bulunması halinde ise ikili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli bağımlı örneklem t testi kullanılmıştır. Değişkenler arası ilişki olup olmadığına Sperman Rho korelasyon katsayısı ile bakılmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiş olup, analizler IBM SPSS Statistics 26.0 for Windows (New York, ABD) programı ile gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Katılımcıların demografik özellikleri Tablo 4.1.'de gösterilmiştir. Çalışmamıza, E-TZF Grubuna 15, K-TZF Grubuna 15 olmak üzere toplam 30 birey dahil edilmiştir. Yaş ortalaması 25.86 ± 6.85 bulunmuş olup, katılımcıların %66,7'sini kadınlar (n=20), %33,3'ünü erkekler (n=10) oluşturmuştur. Gruplar arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p < 0.05$).

Tablo 4.1 Katılımcılara Ait Demografik Veriler

		Grup		p
		E-TZF	K-TZF	
Cinsiyet	Kadın	10 (66.67)	10 (66.67)	1.0*
	Erkek	5 (33.33)	5 (33.33)	
Yaş [Medyan(Min-Maks)]		22(18-42)	24(21-42)	0.335**

*:Yates'in düzeltilmeli ki-kare testi; **:Mann Whitney U testi ($p < 0.05$)

4.2. Dişeti Kalınlığı ve Keratinize Dişeti Genişliğinin Değerlendirilmesi

Gruplara ait başlangıç, 1. ay ve 3. ay DK ve KDG değerleri Tablo 4.2'de özetlenmiştir. Hem DK hem de KDG için başlangıç, 1. ay ve 3. ay değerleri açısından E-TZF ve K-TZF grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 4.1 DK ve KDG Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

		E-TZF	K-TZF	P
		Ortalama $\pm$ SS Medyan (Min-Maks)	Ortalama $\pm$ SS Medyan (Min-Maks)	
DK	Başlangıç	0.608 $\pm$ 0.07 0.608(0.5-0.755)	0.559 $\pm$ 0.074 0.54(0.43-0.67)	0.071**
	1.ay	0.952 $\pm$ 0.089 0.947(0.812-1.128)	0.955 $\pm$ 0.076 0.93(0.86-1.09)	0.910**
	3.ay	1.055 $\pm$ 0.089 1.047(0.907-1.227)	1.067 $\pm$ 0.089 1.09(0.96-1.25)	0.700**
KDG	Başlangıç	2.538 $\pm$ 0.851 2.48(1.382-5.34)	2.445 $\pm$ 0.57 2.36(1.76-3.76)	0.836*
	1.ay	2.662 $\pm$ 0.84 2.625(1.532-5.433)	2.587 $\pm$ 0.564 2.52(1.93-3.88)	0.820*
	3.ay	2.617(1.522-5.525)	2.64 $\pm$ 0.569 2.58(1.95-3.92)	0.852*

SS: Standart Sapma; Min: Minimum; Maks: Maksimum; *:Mann Whitney U testi; **:Bağımsız örneklem t testi ($p<0.05$)

E-TZF ve K-TZF Gruplarında DK ve KDG ortalamalarının zaman göre değişimleri Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Grup içi değerlendirmede, DK açısından E-TZF grubunda başlangıç ile 1. ay, başlangıç ile 3. ay ve 1. ay ile 3. ay ölçümleri arasında anlamlı artışlar saptanmıştır ($p<0.001$). Benzer şekilde, K-TZF grubunda da tüm zaman noktaları arasındaki karşılaştırmalarda anlamlı artışlar elde edilmiştir ($p<0.001$). KDG açısından, E-TZF grubunda başlangıç ile 1. ay ($p=0.006$) ve başlangıç ile 3. ay ($p<0.001$) karşılaştırmalarında anlamlı artışlar saptanırken, 1. ay ile 3. ay arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.134$). K-TZF grubunda da başlangıç ile 1. ay ($p=0.010$) ve başlangıç ile 3. ay ($p<0.001$) karşılaştırmalarında anlamlı artışlar gözlenmiş; ancak 1. ay ile 3. ay ölçümleri arasında anlamlı fark elde edilmemiştir ($p=0.053$).

Tablo 4.2 E-TZF ve K-TZF Gruplarında DK ve KDG Ortalamalarının Zaman Aralıklarına Göre Karşılaştırılması

E-TZF					K-TZF				
	Ort ± SS Medyan (Min-Maks)	(p ₁)	% Değişim	p	Ort ± SS Medyan (Min-Maks)	(p ₁)	% Değişim	p	
DK	Bl.	0.608±0.07 0.608(0.5-0.755)	Bl.-1.ay	p<0.001	0.559±0.074 0.54(0.43-0.67)	p ₁ <0.001	Bl.-1.ay	p<0.001	
	1.ay	0.952±0.089 0.947(0.812-1.128)	Bl.-3.ay	p<0.001	0.955±0.076 0.93(0.86-1.09)		Bl.-3.ay	p<0.001	
	3.ay	1.055±0.089 1.047(0.907-1.227)	1.ay-3.ay	p<0.001	1.067±0.089 1.09(0.96-1.25)		1.ay-3.ay	p<0.001	
	Bl.	2.538±0.851 2.48(1.382-5.34)	Bl.-1.ay	p=0.006	2.445±0.57 2.36(1.76-3.76)		Bl.-1.ay	p=0.010	
KDG	1.ay	2.662±0.84 2.625(1.532-5.433)	Bl.-3.ay	p<0.001	2.587±0.564 2.52(1.93-3.88)	p ₁ <0.001	Bl.-3.ay	p<0.001	
	3.ay	2.712±0.857 2.617(1.522-5.925)	1.ay-3.ay	p=0.134	2.64±0.569 2.58(1.95-3.92)		1.ay-3.ay	p=0.053	

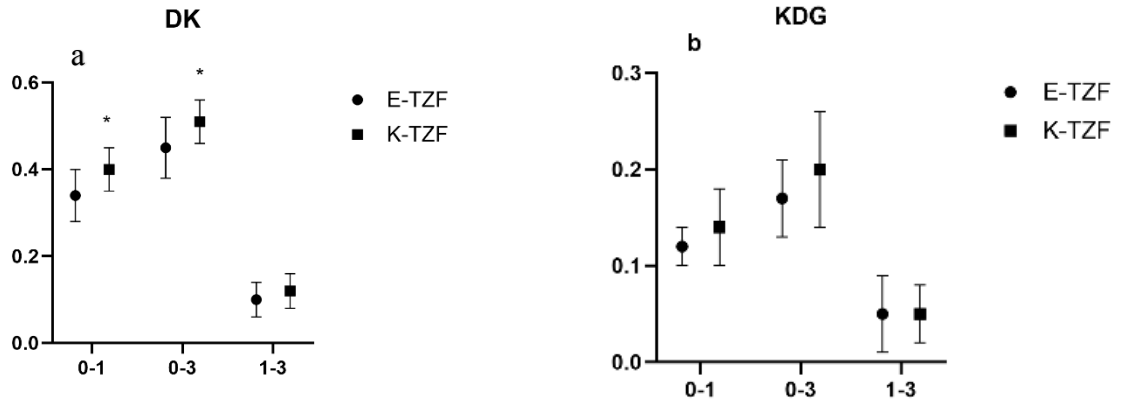
DK: Dişeti Kalınlığı, KDG:Keratinize Dişeti Genişliği, Bl:Başlangıç Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum; ; p₁* :Tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi; p₁ :Friedman testi değeri; p*: Bonferroni düzeltilmeli bağımlı örneklem t testi sonucu ; p: Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi (p<0.05)

DK ve KDG ortalamalarındaki zamana bağlı değişimlere ilişkin gruplar arası karşılaştırmalar Tablo 4.4'te özetlenmiş, Şekil 4.1'de gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda, DK açısından başlangıç-1. ay ($p=0.018$) ve başlangıç-3. ay ($p=0.007$) değişimleri K-TZF grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. DK artışı başlangıç-1. ay arasında E-TZF'de %56.6, K-TZF'de %70.8; başlangıç-3. ay karşılaştırmasında ise E-TZF'de %73.5, K-TZF'de %90.9 olarak tespit edilmiştir. Buna karşın 1.-3. ay arasındaki değişim gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (E-TZF %10.8, K-TZF %11.7) ($p=0.534$). KDG değişimleri incelendiğinde, hiçbir zaman aralığında E-TZF ve K-TZF grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.156$, $p=0.236$, $p=0.779$). KDG açısından, başlangıç-1. ayda artış E-TZF'de %4.9, K-TZF'de %6.8; başlangıç-3. ayda ise sırasıyla %6.9 ve %8.0 olmuştur.

Tablo 4.3 DK ve KDG Ortalamalarındaki Zamana Bağlı Değişimlerin Gruplar Arası Karşılaştırılması

	E-TZF			K-TZF			p*
		Ortalama ± SS	%		Ortalama ± SS	%	
DK	Bl.-1.ay	0.34±0.06	56.57	Bl.-1.ay	0.4±0.05	70.84	0.018
	Bl.-3.ay	0.45±0.07	73.52	Bl.-3.ay	0.51±0.05	90.88	0.007
	1.ay-3.ay	0.1±0.04	10.82	1.ay-3.ay	0.11±0.04	11.73	0.534
KDG	Bl.-1.ay	0.12±0.02	4.89	Bl.-1.ay	0.14±0.04	6.78	0.156
	Bl.-3.ay	0.17±0.04	6.86	Bl.-3.ay	0.2±0.06	7.98	0.236
	1.ay-3.ay	0.05±0.04	1.88	1.ay-3.ay	0.05±0.03	2.05	0.779

DK:Dişeti Kalınlığı, KDG:Keratinize Dişeti Genişliği, Değişkenler; dağılımın normalliğine göre ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.; *:Bağımsız örneklem t testi Ort: Ortalama SS: Standart Sapma; Min: Minimum; Maks: Maksimum ($p<0.05$)



Şekil 4.1 DK ve KDG Ortalamalarındaki Zamana Bağlı Değişimlerin Gruplar Arası Karşılaştırılma Grafiği a) DK'deki zamana bağlı değişim b) KDG'deki zamana bağlı değişim

(* Gruplar arasında anlamlı fark)

DK ve KDG'nin zamana bağlı değişimlerine ilişkin korelasyon verileri Tablo 4.5'te verilmiştir. DK başlangıç–3. ay değişimi ile KDG 1. ay–3. ay değişimi arasında anlamlı ve pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.490$, $p=0.006$). DK 1. ay–3. ay değişimi ile KDG 1. ay–3. ay değişimi anlamlı ve pozitif korelasyon göstermiştir ($r=0.488$, $p=0.006$).

Tablo 4.4 DK ve KDG'nin Zamana Bağlı Değişimlerine İlişkin Korelasyonlar

			KDG		
			BI-1.Ay	BI-3.Ay	1.Ay-3.Ay
DK	BI-1.Ay	r	0.101	0.269	0.289
		p	0.594	0.150	0.121
	BI-3.Ay	r	0.003	0.329	.490**
		p	0.986	0.076	0.006
	1.Ay-3.Ay	r	-0.176	0.228	.488**
		p	0.352	0.225	0.006

$p<0.05$, ** $p<0.01$; r: Spearman rho korelasyon katsayısı

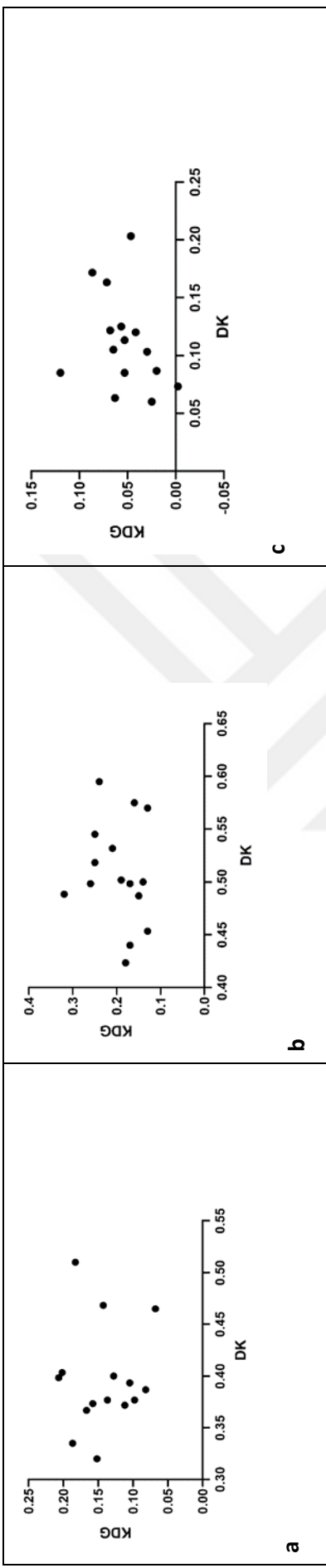
E-TZF ve K-TZF gruplarında DK ve KDG'nin zamana göre değişimlerine ilişkin korelasyon verileri Tablo 4.6'te verilmiştir. E-TZF grubunda, BI–1. Ay DK değişimi ile

BL-3. Ay KDG değişimi arasında pozitif ve anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir ($r = 0.629$, $p = 0.012$). BL-3. Ay DK değişimi ile BL-3. Ay KDG değişimi arasında orta düzeyde pozitif ve anlamlı bir ilişki gözlenmiştir ($r = 0.593$, $p = 0.020$). BL-3. Ay DK değişimi ile 1.-3. Ay KDG değişimi arasında orta-üst düzeyde pozitif ve anlamlı bir korelasyon belirlenmiştir ($r = 0.654$, $p = 0.008$). 1.-3. Ay DK değişimi ile 1.-3. Ay KDG değişimi arasında orta düzeyde pozitif ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($r = 0.552$, $p = 0.033$) (Şekil 4.2). K-TZF grubunda ise DK ve KDG değişimleri arasında hiçbir zaman noktasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p > 0.05$) (Şekil 4.3).

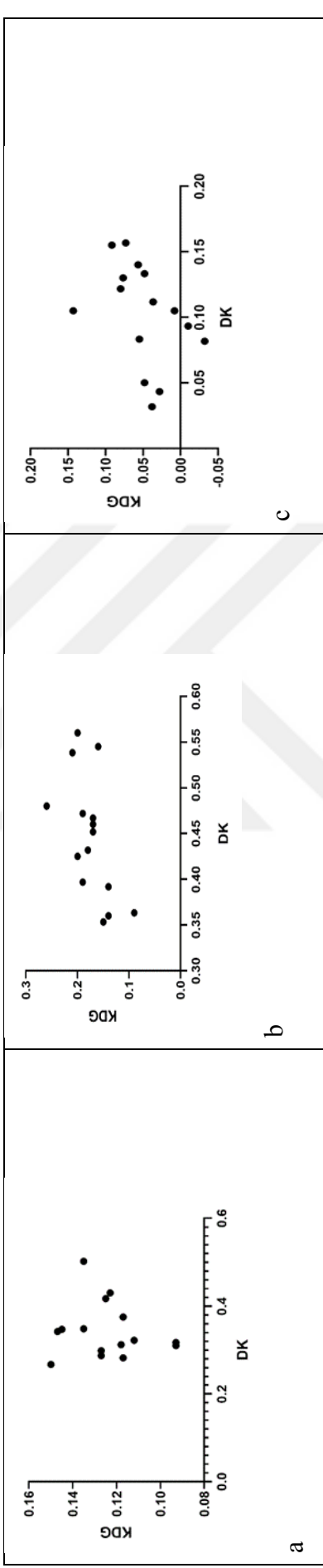
Tablo 4.5 E-TZF ve K-TZF Gruplarında DK ve KDG'nin Zamana Göre Değişimlerine İlişkin Korelasyonlar

			KDG			
				Bl. – 1. Ay	Bl. – 3. Ay	1.Ay – 3. Ay
E-TZF	DK	Bl. – 1. Ay	r	0.098	.629*	0.472
			p	0.727	0.012	0.076
		Bl. – 3. Ay	r	-0.163	.593*	.654**
			p	0.562	0.020	0.008
		1.Ay – 3. Ay	r	-0.415	0.257	.552*
			p	0.124	0.355	0.033
K-TZF		Bl. – 1. Ay	r	-0.064	-0.018	0.154
			p	0.820	0.950	0.585
		Bl. – 3. Ay	r	-0.086	0.132	0.400
			p	0.761	0.639	0.140
		1.Ay – 3. Ay	r	-0.054	0.204	0.364
			p	0.850	0.467	0.182

$p < 0.05$, ** $p < 0.01$; r: Spearman rho korelasyon katsayısı



Şekil 4.2 E-TZF grubunda zamana göre değişim açısından DK ile KDG arasındaki korelasyon grafiği a) Başlangıç – 1.ay değişimi b) Başlangıç – 3.ay değişimi c) 1.ay – 3.ay değişimi



Şekil 4.3 K-TZF grubunda zamana göre değişim açısından DK ile KDG arasındaki korelasyon grafiği a) Başlangıç – 1.ay değişimi b) Başlangıç – 3.ay değişimi c) 1.ay – 3.ay değişimi

4.3. Diş Numaralarına Göre DK ve KDG Değerlendirmesi

Diş numaralarına göre DK ölçümlerinin zaman noktaları arasındaki değerlendirilmeleri Tablo 4.7’da gösterilmiştir. Her iki grupta da tüm dişlerde DK başlangıça kıyasla 1. ve 3. aylarda anlamlı şekilde artmıştır ($p<0.001$). E-TZF grubunda 41, 32 ve 33 nolu dişlerde 1. ay ile 3. ay arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (sırasıyla $p=0.004$, $p=0.003$, $p=0.032$). K-TZF grubunda ise tüm dişlerde başlangıç–1. ay, başlangıç–3. ay ve 1.–3. ay karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p<0.001$).



Tablo 4.7 Diş Numaralarına Göre DK Ölçümlerinin Zaman Noktaları Arasındaki Değerlendirilmeleri

E-TZF			K-TZF				
Ortalama ± SS			Ortalama ± SS				
43 no	Bl.	0.584±0.112	$p_I<0.001$	Bl.-1.ay	$p<0.001$	Bl.-1.ay	$p<0.001$
	1. ay	0.937±0.116		Bl.-3.ay	$p<0.001$	Bl.-3.ay	$p<0.001$
	3.ay	1.081±0.125		1.ay-3.ay	$p<0.001$	1.ay-3.ay	$p<0.001$
42 no	Bl.	0.57±0.116	$p_I<0.001$	Bl.-1.ay	$p<0.001$	Bl.-1.ay	$p<0.001$
	1. ay	0.923±0.11		Bl.-3.ay	$p<0.001$	Bl.-3.ay	$p<0.001$
	3.ay	1.047±0.122		1.ay-3.ay	$p<0.001$	1.ay-3.ay	$p<0.001$
41 no	Bl.	0.617±0.099	$p_I<0.001$	Bl.-1.ay	$p<0.001$	Bl.-1.ay	$p<0.001$
	1. ay	0.965±0.105		Bl.-3.ay	$p<0.001$	Bl.-3.ay	$p<0.001$
	3.ay	1.046±0.103		1.ay-3.ay	$p=0.004$	1.ay-3.ay	$p<0.001$
31 no	Bl.	0.624±0.111	$p_I<0.001$	Bl.-1.ay	$p<0.001$	Bl.-1.ay	$p<0.001$
	1. ay	0.916±0.115		Bl.-3.ay	$p<0.001$	Bl.-3.ay	$p<0.001$
	3.ay	1.024±0.113		1.ay-3.ay	$p<0.001$	1.ay-3.ay	$p<0.001$
32 no	Bl.	0.633±0.092	$p_I<0.001$	Bl.-1.ay	$p<0.001$	Bl.-1.ay	$p<0.001$
	1. ay	0.975±0.113		Bl.-3.ay	$p<0.001$	Bl.-3.ay	$p<0.001$
	3.ay	1.051±0.116		1.ay-3.ay	$p=0.003$	1.ay-3.ay	$p=0.001$
33 no	Bl.	0.622±0.109	$p_I<0.001$	Bl.-1.ay	$p<0.001$	Bl.-1.ay	$p<0.001$
	1. ay	0.995±0.108		Bl.-3.ay	$p<0.001$	Bl.-3.ay	$p<0.001$
	3.ay	1.079±0.106		1.ay-3.ay	$p=0.032$	1.ay-3.ay	$p=0.001$

SS: Standart Sapma; p_I :Tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi; p : Bonferroni düzeltilmeli bağımlı örneklem t testi ($p<0.001$)

Diş numaralarına göre KDG ölçümlerinin zaman noktaları arasındaki değerlendirilmeleri Tablo 4.8’te gösterilmiştir. Her iki grupta da tüm dişlerde KDG başlangıca kıyasla 3. ayda anlamlı şekilde artmıştır ($p<0.001$). E-TZF grubunda 41, 31 ve 33 nolu dişlerde başlangıç ile 1. ay arasında da istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlenmiştir (sırasıyla $p=0.006$, $p=0.006$, $p=0.001$). K-TZF grubunda ise sadece 33 nolu dişte başlangıç ile 1. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($p<0.002$).



Tablo 4.8 Diş Numaralarına Göre KDG Ölçümlerinin Zaman Noktaları Arasındaki Değerlendirilmeleri

	Medyan (Min-Maks)			E-TZF			Medyan (Min-Maks)			K-TZF		
43 no	Bl.	2.28(1.14-4.07)		$p_I < 0.001$	Bl.-1.ay		$p = 0.019$	2.04(1.32-3.67)		Bl.-1.ay		$p = 0.067$
	1. ay	2.41(1.23-4.27)			Bl.-3.ay			2.15(1.45-3.72)		Bl.-3.ay		$p < 0.001$
	3.ay	2.45(1.27-4.35)			1.ay-3.ay			2.24(1.53-65)		1.ay-3.ay		$p = 0.067$
42 no	Bl.	2.41(1.74-5.77)		$p_I < 0.001$	Bl.-1.ay		$p = 0.010$	2.48(1.84-4.3)		Bl.-1.ay		$p = 0.019$
	1. ay	2.64(1.96-5.89)			Bl.-3.ay			2.68(2.02-4.56)		Bl.-3.ay		$p < 0.001$
	3.ay	2.68(1.88-5.96)			1.ay-3.ay			2.8(2.07-4.67)		1.ay-3.ay		$p = 0.019$
41 no	Bl.	2.18(1.27-5.18)		$p_I < 0.001$	Bl.-1.ay		$p = 0.006$	2.63(1.49-4.03)		Bl.-1.ay		$p = 0.010$
	1. ay	2.29(1.36-5.23)			Bl.-3.ay			2.7(1.67-4.18)		Bl.-3.ay		$p < 0.001$
	3.ay	2.34(1.39-5.37)			1.ay-3.ay			2.68(1.65-4.23)		1.ay-3.ay		$p = 0.604$
31 no	Bl.	2.25(1.3-5.58)		$p_I < 0.001$	Bl.-1.ay		$p = 0.006$	2.1(1.52-3.58)		Bl.-1.ay		$p = 0.010$
	1. ay	2.34(1.47-5.6)			Bl.-3.ay			2.31(1.63-3.69)		Bl.-3.ay		$p < 0.001$
	3.ay	2.36(1.45-5.65)			1.ay-3.ay			2.39(1.73-3.73)		1.ay-3.ay		$p = 0.053$
32 no	Bl.	2.39(1.38-5.64)		$p_I < 0.001$	Bl.-1.ay		$p = 0.010$	2.56(1.74-4.11)		Bl.-1.ay		$p = 0.085$
	1. ay	2.63(1.52-5.69)			Bl.-3.ay			2.51(1.95-4.15)		Bl.-3.ay		$p < 0.001$
	3.ay	2.68(1.5-5.83)			1.ay-3.ay			2.55(1.98-4.2)		1.ay-3.ay		$p = 0.019$
33 no	Bl.	2.59(1.46-5.8)		$p_I < 0.001$	Bl.-1.ay		$p = 0.001$	2.11(1.71-4.16)		Bl.-1.ay		$p = 0.002$
	1. ay	2.69(1.65-5.92)			Bl.-3.ay			2.2(1.86-4.17)		Bl.-3.ay		$p < 0.001$
	3.ay	2.62(1.64-5.99)			1.ay-3.ay			2.31(1.93-4.27)		1.ay-3.ay		$p = 0.604$

Min: Minimum; Maks: Maksimum; p_I : Friedman testi değeri; p : Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi ($p < 0.01$)

4.3. Klinik Parametrelerin Değerlendirilmesi

Gruplara ait başlangıç, 1. ay ve 3. ay klinik periodontal parametreler Tablo 4.9’de gösterilmiştir. Başlangıçta tüm klinik indekslerde gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p > 0.05$). Tüm zaman noktalarında PI ve CD değerleri benzer bulunmuş ($p > 0.05$), 3. ayda K-TZF grubunun GI değeri E-TZF grubuna göre anlamlı düzeyde düşük gözlenmiştir ($p = 0.022$).

Tablo 4.9 Klinik İndekslerin Gruplar Arası Karşılaştırılması

		E-TZF		K-TZF		p
		Ortalama $\pm$ SS	Medyan (Min-Maks)	Ortalama $\pm$ SS	Medyan (Min-Maks)	
PI	Bl.	0.178 $\pm$ 0.061	0.17(0.06-0.31)	0.162 $\pm$ 0.055	0.17(0.03-0.25)	0.641*
	1.ay	0.087 $\pm$ 0.04	0.08(0.03-0.17)	0.07 $\pm$ 0.025	0.08(0.03-0.11)	0.337*
	3.ay	0.06 $\pm$ 0.028	0.06(0-0.11)	0.043 $\pm$ 0.029	0.03(0-0.11)	0.070*
GI	Bl.	0.179 $\pm$ 0.076	0.19(0.03-0.28)	0.185 $\pm$ 0.064	0.19(0.06-0.28)	0.916*
	1.ay	0.106 $\pm$ 0.05	0.11(0.03-0.17)	0.101 $\pm$ 0.038	0.11(0.03-0.14)	0.640*
	3.ay	0.055 $\pm$ 0.025	0.06(0-0.08)	0.032 $\pm$ 0.027	0.03(0-0.06)	0.022*
CD	Bl.	1.583 $\pm$ 0.496	1.36(1.14-2.88)	1.48 $\pm$ 0.234	1.42(1.22-2.03)	0.983*
	1.ay	1.524 $\pm$ 0.465	1.33(1.11-2.78)	1.383 $\pm$ 0.21	1.31(1.17-1.83)	0.787*
	3.ay	1.506 $\pm$ 0.457	1.31(1.14-2.83)	1.353 $\pm$ 0.192	1.28(1.11-1.81)	0.575*

İndeksi, GI: Gingival İndeks, CD:Cep Derinliği, Bl: Başlangıç SS: Standart Sapma; Min: Minimum; Maks: Maksimum; *:Mann Whitney U testi ($p < 0.05$)

Klinik indeks değerlerinin zaman içindeki değişimi Tablo 4.10’de gösterilmiştir. E-TZF grubunda, PI değerlerinde başlangıç ile 1. ay ($p = 0.003$) ve başlangıç ile 3. ay ($p < 0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar bulunmuştur; ancak 1. ve 3. ay arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0.301$). GI değerlerinde başlangıç ile 1. ay ($p = 0.032$) ve başlangıç ile 3. ay ($p < 0.001$) arasında anlamlı azalmalar görülmüştür; 1. ay ile 3. ay arasında ise anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p = 0.067$). CD açısından da başlangıca kıyasla 1. ayda ($p < 0.001$) ve 3. ayda ($p = 0.021$) anlamlı azalma saptanırken, 1.–3. ay arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p = 1.0$).

K-TZF grubunda, PI değerleri başlangıç ile 1. ay ($p = 0.008$) ve başlangıç ile 3. ay ($p < 0.001$) arasında anlamlı şekilde azalmıştır; 1.–3. ay arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0.301$). GI değerlerinde başlangıç ile 1. ay ($p = 0.019$), başlangıç ile 3. ay ($p < 0.001$) ve 1.–3. ay ($p = 0.019$) arasında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar

tespit edilmiştir. CD değerlerinde de başlangıca göre 1. ay ($p < 0.001$) ve 3. ay ($p < 0.001$) değerlerinde anlamlı azalma izlenirken, 1.-3. ay arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 1.0$).

Tablo 4.10 Klinik İndeks Değerlerinin Zaman İçindeki Değişiminin Karşılaştırılması

		E-TZF				K-TZF			
		Medyan (Min-Maks)				Medyan (Min-Maks)			
PI	Bl.	0.17(0.06-0.31)	$p_1 < 0.001$	Bl.-1.ay	$p = 0.003$	0.17(0.03-0.25)	$p_1 < 0.001$	Bl.-1.ay	$p = 0.008$
	1.ay	0.08(0.03-0.17)		Bl.-3.ay	$p < 0.001$	0.08(0.03-0.11)		Bl.-3.ay	$p < 0.001$
	3.ay	0.06(0-0.11)		1.ay-3.ay	$p = 0.301$	0.03(0-0.11)		1.ay-3.ay	$p = 0.301$
GI	Bl.	0.19(0.03-0.28)	$p_1 < 0.001$	Bl.-1.ay	$p = 0.032$	0.19(0.06-0.28)	$p_1 < 0.001$	Bl.-1.ay	$p = 0.019$
	1.ay	0.11(0.03-0.17)		Bl.-3.ay	$p < 0.001$	0.11(0.03-0.14)		Bl.-3.ay	$p < 0.001$
	3.ay	0.06(0-0.08)		1.ay-3.ay	$p = 0.067$	0.03(0-0.06)		1.ay-3.ay	$p = 0.019$
CD	Bl.	1.36(1.14-2.88)	$p_1 < 0.001$	Bl.-1.ay	$p = 0.032$	1.42(1.22-2.03)	$p_1 < 0.001$	Bl.-1.ay	$p = 0.010$
	1.ay	1.33(1.11-2.78)		Bl.-3.ay	$p = 0.002$	1.31(1.17-1.83)		Bl.-3.ay	$p = 0.001$
	3.ay	1.31(1.14-2.83)		1.ay-3.ay	$p = 1.0$	1.28(1.11-1.81)		1.ay-3.ay	$p = 1.0$

PI: Plak İndeksi, GI: Gingival İndeks, CD: Cep Derinliği, Bl: Başlangıç p_1 : Friedman testi değeri; p: Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi ($p < 0.05$)

E-TZF grubunda klinik indeksler ile DK ve KDG arasındaki olası korelasyona ait veriler Tablo 4.11’de gösterilmiştir. E-TZF grubunda, başlangıç, 1. ve 3. ay PI ile 3. ay DK değeri arasında negatif yönde bir korelasyon olduğu gözlenmiştir (sırasıyla $r = -0.583$, $p = 0.022$, $r = -0.607$, $p = 0.017$ ve $r = -0.577$, $p = 0.024$). 1.ay PI ile 3.ay KDG değeri arasında da negatif yönde orta düzeyde bir korelasyon bulunmuştur ($r = -0.538$, $p = 0.039$). CD değişkeni açısından 3. ay CD değeri ile 1. ay DK arasında pozitif yönde korelasyon tespit edilmiştir ($r = 0.551$, $p = 0.033$). Başlangıç ve 1. ay CD ile 1. ay DK arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki izlense de bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla $r = 0.511$, $p = 0.051$, $r = 0.510$, $p = 0.052$). GI ile DK veya KDG arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 4. 11. E-TZF Grubunda Klinik İndeksler ile DK ve KDG Arasındaki Korelasyonun Zamana Göre Değerlendirilmesi

			DK			KDG		
			Bl.	1.Ay	3.Ay	Bl.	1.Ay	3.Ay
E-TZF	PI	Bl.	-0.038	-0.340	-583*	-0.058	-0.045	-0.093
		p	0.893	0.215	0.022	0.837	0.872	0.743
		1.ay	-0.095	-0.204	-607*	-0.451	-0.428	-538*
	GI	p	0.737	0.466	0.017	0.092	0.111	0.039
		3.ay	-0.056	-0.379	-577*	-0.179	-0.138	-0.286
		p	0.843	0.163	0.024	0.524	0.625	0.301
	CD	Bl.	0.266	0.170	-0.099	-0.060	-0.036	-0.121
		p	0.339	0.545	0.725	0.833	0.898	0.667
		1.ay	-0.082	0.134	-0.051	0.253	0.285	0.200
	PI	p	0.772	0.633	0.857	0.364	0.303	0.475
		3.ay	-0.052	-0.037	-0.372	-0.167	-0.167	-0.174
		p	0.853	0.895	0.172	0.553	0.553	0.535
	GI	r	0.461	0.511	0.490	0.029	0.013	0.007
		p	0.084	0.051	0.064	0.919	0.965	0.980
		1.ay	0.404	0.510	0.369	-0.072	-0.089	-0.104
	CD	p	0.135	0.052	0.177	0.800	0.751	0.713
		3.ay	0.436	.551*	0.357	-0.091	-0.111	-0.115
		p	0.104	0.033	0.192	0.746	0.693	0.684

PI: Plak İndeksi, GI: Gingival İndeks, CD:Cep Derinliği, Bl: Başlangıç *p<0.05; r: Spearman rho korelasyon katsayısı

K-TZF grubunda klinik indeksler ile DK ve KDG arasındaki olası korelasyona ait veriler Tablo 4.12’de gösterilmiştir. 1. ve 3. ay CD değerleri ile 1. ay DK arasında pozitif yönde anlamlı korelasyonlar izlenmiştir (sırasıyla $r=0.597$, $p=0.019$ ve $r=0.616$, $p=0.014$). Diğer değişkenler arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.



Tablo 4.12 K-TZF Grubunda Klinik İndeksler ile DK ve KDG Arasındaki Korelasyonun Zamana Göre Değerlendirilmesi

			DK			KDG		
			Bl.	1.Ay	3.Ay	Bl.	1.Ay	3.Ay
K-TZF	PI	r	-0.122	-0.061	-0.003	0.069	0.135	0.046
		p	0.664	0.829	0.992	0.808	0.631	0.870
		r	0.122	0.194	0.045	0.057	0.091	-0.004
		p	0.666	0.489	0.874	0.840	0.747	0.989
		r	-0.122	0.196	-0.036	-0.154	-0.126	-0.164
		p	0.665	0.484	0.898	0.583	0.656	0.560
	GI	r	-0.260	-0.168	-0.310	-0.025	0.005	-0.069
		p	0.349	0.549	0.261	0.929	0.985	0.808
		r	-0.039	-0.039	-0.103	0.187	0.236	0.161
		p	0.890	0.890	0.715	0.504	0.398	0.566
		r	0.386	0.228	0.335	0.384	0.382	0.348
		p	0.156	0.414	0.223	0.158	0.160	0.204
	CD	r	0.013	0.459	0.280	0.002	0.043	0.052
		p	0.965	0.085	0.312	0.995	0.879	0.854
		r	0.215	.597*	0.293	0.219	0.210	0.188
		p	0.441	0.019	0.290	0.433	0.453	0.501
		r	0.240	.616*	0.386	0.265	0.237	0.240
		p	0.389	0.014	0.156	0.339	0.396	0.389

PI: Plak İndeksi, GI: Gingival İndeks, CD:Cep Derinliği, Bl: Başlangıç *p<0.05; r: Spearman rho korelasyon katsayısı

E-TZF grubunda klinik periodontal indekslerin birbirleriyle olan olası korelasyonları analiz edilerek Tablo 4.13'te sunulmuştur. Başlangıç PI ile 1.ay PI ($r=0.591$, $p=0.020$), 3. ay PI ($r=0.668$, $p=0.006$), ve başlangıç GI ($r=0.574$, $p=0.025$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde korelasyonlar saptanmıştır. 1.ay PI ile 3.ay PI ($r=0.769$, $p=0.001$) ve 3.ay GI ($r=0.573$, $p=0.025$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde korelasyonlar bulunmuştur. 3.ay PI ile başlangıç GI arasında anlamlı ve pozitif korelasyon izlenmiştir ($r=0.666$, $p=0.007$). Başlangıç GI ile 1.ay GI ($r=0.663$, $p=0.007$), 3.ay GI ($r=0.594$, $p=0.019$), 1.ay CD ($r=0.567$, $p=0.027$) ve 3.ay CD ($r=0.516$, $p=0.049$) arasında anlamlı ve pozitif korelasyonlar görülmüştür. 3.ay GI ile 3.ay CD arasında anlamlı ve pozitif korelasyon bulunmuştur ($r=0.535$, $p=0.04$). Başlangıç CD ile 1.ay CD ($r=0.933$, $p<0.001$) ve 3.ay CD ($r=0.913$, $p<0.001$) arasında, 1.ay CD ile 3.ay CD ($r=0.989$, $p<0.001$) ve 3.ay GI ($r=0.516$, $p=0.049$) arasında anlamlı ve pozitif korelasyonlar tespit edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Günümüzde dişeti fenotipi, dental tedavi planlamasında ve uzun dönem klinik başarıda kritik bir unsur olarak kabul edilmektedir. Periodontal dokuların travmaya karşı doku yanıtı ve iyileşme süreci, bireyin dişeti fenotipinden büyük oranda etkilenmektedir (2). Hem klinisyenlerin hem de hastaların yüksek estetik beklentileri, tedavi sürecinin her aşamasında fenotip kavramını ön plana çıkarmaktadır (3). Dişeti fenotipinin, cerrahi olan-olmayan periodontal tedavilerde, restoratif , implant ve ortodontik tedavi sonuçlarında önemli rol oynadığı bildirilmiştir (4). Çalışmamızda, iki farklı trombositten zengin kan konsantresinin (E-TZF ve K-TZF) dişeti fenotipi üzerindeki etkileri incelenmiş, fenotip modifikasyonu DK ve KDG parametreleri üzerinden değerlendirilmiştir. Çalışmamızda DK açısından, E-TZF ve K-TZF grubunda başlangıç ile 1. ay, başlangıç ile 3. ay ve 1. ay ile 3. ay ölçümleri arasında anlamlı artışlar elde edilmiştir. Başlangıç ile 1. ve 3. ay arasındaki zamana bağlı artış, K-TZF grubunda E-TZF'ye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. KDG açısından değerlendirildiğinde, her iki grupta da başlangıca kıyasla 1. ve 3. ayda anlamlı artış saptanmış, ancak gruplar arasında zamana bağlı değişimler hiçbir zaman diliminde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Dişeti fenotipi üzerinde yaş, cinsiyet, büyüme-gelişim süreci ve lokalizasyonun (maksilla ve mandibula) etkileri, literatürde çeşitli çalışmalarda ele alınmıştır. Dişeti fenotipi ile cinsiyet ilişkisini değerlendiren çalışmalarda, kadınlardaki ince fenotip oranının erkeklere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (93, 235, 236). Ancak cinsiyet ile dişeti fenotipi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını raporlayan çalışmalar da mevcuttur (70, 93, 237). Agarwal ve ark. (238) mandibulada maksillaya kıyasla daha ince DK gözlemlendiğini bildirmiştir. Öte yandan, DK'nin hem bireyler arasında hem de aynı bireyde farklılık gösterebildiğini; genel olarak değerlendirildiğinde ise maksilla ve mandibula arasında anlamlı bir fark bulunmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (239-241). Yaş ve dişeti fenotipi ilişkisi bazı çalışmalarda değerlendirilmiş, bu çalışmalar yaşın fenotip üzerinde belirleyici bir etkisi olmadığını göstermiştir (70, 239, 242). Kolte ve ark. (78) ile Vandana ve ark. (93) ise, genç bireylerde daha kalın DK bulunduğunu ileri sürmüştür. Çalışmamızda ise gruplar arasında hasta sayısı, cinsiyet dağılımı, ortalama yaş ve yaş aralığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Kadın hasta sayısının fazla olması, ince fenotipin kadınlarda daha sık görülmesine dair literatürdeki bulgularla uyumludur. Ayrıca bu durum kadınların erkeklere kıyasla daha iyi

ağız sağlığı okuryazarlığına sahip olmaları ve diş hekimi ziyaretlerine karşı daha olumlu tutum sergilemeleriyle de açıklanabilir (243).

DK'yi inceleyen çalışmalarda genellikle anterior bölgeye odaklanılmış, alt ya da üst çene tercihi araştırmalara göre farklılık göstermiştir (244, 245). Estetik bölgede maksiller ve mandibular DK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olsa da mevcut kanıtlar sınırlıdır ve büyük ölçüde kesitsel gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır. Literatürde maksilla ile karşılaştırıldığında mandibula anterior bölgede daha ince DK saptandığını bildiren çalışmalar mevcut iken (246-249), aksini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (93, 250).

Alt anterior bölgede DÇ gelişime riskinin yüksek olduğu bilinmektedir (251), bu nedenle klinik uygulamalarda çeşitli stres faktörlerine karşı daha duyarlı olduğu göz önünde bulundurularak dikkatle değerlendirilmelidir. Bu stres faktörleri arasında kas kaynaklı etkiler (dil, dudak, çene), frenulum ile ilişkili sorunlar, travmatik etmenler (örneğin agresif fırçalama), kapanış bozuklukları ve diğer iatrojenik nedenler yer almakta olup, tümü mandibular anterior dişlerin periodonsiyumunu olumsuz yönde etkileyebilmektedir (252). İnce ve dar dişeti fenotipi bu tür etkilere karşı daha düşük direnç gösterir. Bu durum mandibular anterior bölgede ince fenotip ile DÇ riski arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildiren Koppolu ve ark.'nın (253) bulgularıyla desteklenmektedir. Alt anterior bölgede ince dişeti fenotipinin daha sık görüldüğüne dair literatürdeki bulgular, kliniğimizde elde edilen ölçümler ve gözlemsel verilerle de örtüşmektedir. Bu sebeple çalışmamızda mandibular anterior bölge değerlendirilmiş, anatomik varyasyonlardan kaynaklanabilecek potansiyel sapmalar en aza indirgenmiştir. Alt anterior bölgede ince dişeti fenotipinin daha sık görüldüğüne dair literatürdeki bulgular, kliniğimizde elde edilen ölçümler ve gözlemsel verilerle de örtüşmektedir. Bu sebeple çalışmamızda mandibular anterior bölge değerlendirilmiş, anatomik varyasyonlardan kaynaklanabilecek potansiyel sapmalar en aza indirgenmiştir.

Dişeti fenotipi ile dişlerin çapraşıklık derecesi arasındaki olası ilişki, literatürde çeşitli araştırmalarla ele alınmıştır. Zawawi ve ark. (236), maksiller anterior bölgede yaptıkları çalışmada, çapraşıklık miktarı ile DK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamamıştır. Diğer yandan, mandibular anterior bölgede çapraşıklığın artmasıyla kesici dişlerde DK'nin arttığını; kanin dişlerde de azaldığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (254). Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda çapraşıklığın doku kalınlığı üzerindeki potansiyel etkilerini elimine ederek fenotip değerlendirmesinde

standardizasyon sağlanması amaçlanmıştır. Bu nedenle çapraşıklığa sahip bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Ağız solunumu, tükürük aracılı savunma mekanizmalarında değişikliklere ve tükürüğün ağız ortamını yıkayıcı etkisinin azalmasına neden olarak plak birikiminin hızlanmasına yol açar. Ayrıca, plağa karşı savunma sağlayan epitel hücrelerinin azalması (255) ve hava akışına bağlı olarak dişeti yüzeyinin dehidratasyonu, gingivitis ve diğer periodontal hastalıkların gelişimine katkıda bulunmaktadır (256). Bu durumun dişeti fenotipi üzerinde potansiyel bir etkisi olabileceği göz önünde bulundurularak, ağız solunumu yapan bireyler çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır.

Sigara, cerrahi olan ve olmayan periodontal tedavilerin, diş çekimleri veya travma sonrası dokuların iyileşme potansiyelini önemli ölçüde bozar (257, 258). Klinik çalışmalar, sigara içen bireylerde periodontal cerrahi sonrası iyileşme yanıtının azaldığını göstermiştir (259). Bu durumun, anjiyogenez sürecinin inhibisyonu veya sigara dumanında yer alan vazoaktif bileşenlerin etkisiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (260). Ayrıca, sigaranın periodontal rejeneratif süreçlerde görev alan fibroblast, osteoblast ve endotel hücrelerinin biyolojik fonksiyonlarını olumsuz etkilediği; bu yolla kollajen sentezi ve anjiyogenez gibi iyileşme mekanizmalarını engellediği bildirilmektedir. Bu etkiler, periodontal ligament kök hücrelerinin rejeneratif kapasitesinin azalmasına neden olmaktadır. (261, 262). Bu nedenle, çalışmamıza sigara kullanan bireyler dahil edilmemiş, sigaranın tedavi süreci üzerindeki olası olumsuz etkileri elimine edilmiştir.

Periodontoloji literatüründe, dişeti fenotipinin belirlenmesine yönelik çeşitli yöntemler tanımlanmış ve bu konuyla ilgili çok sayıda bilimsel çalışma gerçekleştirilmiştir (5, 94, 263-266). Dişeti fenotipinin belirlenmesinde DK'nin temel belirleyici faktör olduğu ortaya koyulmuştur (2). Görsel muayene, yumuşak dokuların değerlendirilmesinde sık kullanılan basit bir yöntem olmakla birlikte, öznel yapısından dolayı geçerliliği sınırlı kabul edilmiştir (267). Eghbali ve ark. (82) görsel yöntemle yapılan fenotip değerlendirmesinin güvenilir olmadığını ve olguların yalnızca yarısında doğru sonuç verdiğini belirtmiştir. Kan ve ark. (83) görsel değerlendirmenin periodontal sond görünürlüğü ve transgingival ölçüm yöntemlerinden anlamlı olarak farklı olduğunu ve tek başına fenotipin doğru belirlenmesinde yeterli olmadığını ortaya koymuştur. Sond görünürlüğü yöntemi ilk olarak Kan ve ark. (268) tarafından implant çevresindeki yumuşak dokuların değerlendirilmesi amacıyla önerilmiş, 2010 yılında aynı araştırma grubu (83) tarafından transgingival sondalama ile benzer sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Transgingival sondalama, DK'yi değerlendirmede standart ve güvenilir bir yöntem olarak

kabul edilmiştir (269-271). Kloukos ve ark. (271), metal periodontal sond ile yapılan transgingival ölçümlerin gerçek DK'ye çok yakın sonuçlar verdiğini ve bu yöntemin klinik altın standart olarak kabul edilebileceğini bildirmiştir. KIBT'nin DK'yi ölçmede yüksek doğruluk sağladığı ve transgingival sondalama ile karşılaştırıldığında ölçüm sonuçlarının benzer olduğu görülmüştür (272). KIBT içerdiği radyasyon dozu nedeniyle sık tercih edilen bir yöntem değildir (246). Schwarz ve arkadaşları, dental manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanımının, KIBT ile karşılaştırıldığında dişeti fenotiplerini ayırt etmede avantaj sağladığını bildirmiştir. Bu durumun, MRG'nin yumuşak dokular arasında sağladığı yüksek kontrasta bağlı olduğu düşünülmektedir (265). Diş hekimliğinde MRG kullanımı, cihazlara erişimin kısıtlı olması ve dental materyallerin artefaktlara yol açarak görüntü kalitesini düşürmesi nedeniyle yaygın değildir (273). KIBT'nin radyasyon içermesi ve USG ile MRG'nin klinik kullanımda sınırlı uygulanabilirliği nedeniyle, çalışmamızda DK'nin basit, tekrarlanabilir ve güvenilir bir şekilde değerlendirilmesini sağlamak amacıyla transgingival sondalama yöntemi tercih edilmiştir. Ayrıca fenotip değerlendirmesi, renkli biyotip sondları kullanılarak görsel olarak da yapılmıştır.

Literatürde DK ölçümü için farklı anatomik referans noktaları ve eşik değerler kullanılmıştır (90, 272, 274). Bazı çalışmalarda ölçüm dişeti kenarının 1 mm, 1,5 mm, 2 mm veya 3 mm apikalinden yapılırken (90, 104, 106, 274-277), MSB seviyesinden (240), serbest dişeti oluşunun apikalinden (278), mukogingival birleşim ile serbest dişeti oluşu arasındaki orta noktadan (279) veya mine-sement birleşiminin 5 mm apikalinden (96) ölçüm yapan çalışmalar da bulunmaktadır. Rodrigues ve ark.nın (280) gerçekleştirdiği güncel metaanaliz, ölçümlerde kullanılan anatomik referans noktalarının oldukça heterojen olduğunu göstermiştir. Bu farklılıkların, uygulanan yöntemlerden kaynaklanabileceği ifade edilmiştir. 2017 Dünya Periodontoloji Çalıştayı'nda, periodontal sondun görünürlüğüne göre belirlenen eşik değer 1 mm olarak kabul edilmiş; buna göre $DK \leq 1$ mm olanlar ince, >1 mm olanlar ise kalın fenotip olarak sınıflandırılmıştır (1). Frost ve ark. (52), KIBT ölçümlerinde DK 0,8 mm'nin üzerinde olduğunda sondun görünmediğini belirtmiştir. Benzer şekilde Kloukos ve ark. (80), alt çene kesici dişler üzerinde yaptıkları çalışmada 0,8 mm'yi sond görünürlüğü açısından eşik değer olarak bildirmiştir. Costa ve ark. (263) farklı sondalama yöntemlerini kullandıkları çalışmalarında, ince fenotipi 0,82 mm, kalın fenotipi ise 1,16 mm ortalama kalınlıkla tanımlamıştır. Çalışmamızda, dişlerin mid-bukkal bölgesinde serbest dişeti

kenarının 1,5 mm apikali referans alınarak DK ölçülmüştür. Ölçümlerde, literatürde bildirildiği üzere 0,8 mm ince fenotip için eşik değer olarak dikkate alınmıştır.

Klinik olarak amaç; hastaya fonksiyonel, estetik açıdan tatmin edici ve öngörülebilir sonuçlar sunarken periodontal dokulara minimum düzeyde travma oluşturmaktır. Son on yılda tekniklerdeki gelişmeler ve büyütme, aydınlatma, mikro cerrahi aletler minimal invaziv yaklaşımlara ilgiyi artırmıştır. Bu gelişmeler göz önünde bulundurulduğunda, VISTA prosedürü; minimal invaziv yapısı, kanlanmayı koruması ve tüm klinik parametrelerde sağladığı iyileşme ile mukogingival tedavide güvenilir bir seçenek olarak değerlendirilmektedir (126, 281). Subperiosteal tünel girişi ve vertikal insizyonun dişeti kenarından uzakta konumlandırılması, marjinal doku kaybını ve papil kaldırılmasını önleyerek gingival travma riskini azaltmakta ve interdental papilin korunmasına olanak sağlamaktadır (282). Bu nedenle çalışmamızda, minimal invaziv bir yaklaşım olan VISTA tekniği sonrasında büyüme faktörlerinden zengin otolog kan konsantreleri (E-TZF ve K-TZF) dişetine uygulanarak DK ve KDG artışı yoluyla fenotip modifikasyonu sağlanması hedeflenmiştir.

Bağ doku grefti veya diğer greft alternatifleri ile birlikte uygulanan KPF, lateral pozisyone flep, semilunar flep, tünel tekniği ve vestibüler insizyon subperiosteal tünel erişimi (VISTA) gibi çeşitli yöntemler, mukogingival problemlerin yönetiminde kullanılmaktadır (126, 283, 284). Bu teknikler arasında, BDG temelli yaklaşımlar; tam kök yüzeyi örtümü potansiyeli, dişeti fenotipini kalınlaştırma etkisi ve üstün estetik sonuçları ile öne çıkmaktadır (285-287). Literatürde, KPF + BDG uygulamasının DK'yi artırmada ve kök yüzeyini örtmede "altın standart" olarak kabul edildiği; özellikle Miller Sınıf I ve II dişeti çekilmelerinde tam kök yüzeyi örtümü başarısını artırdığı bildirilmiştir (288). Bununla birlikte, greftin epitelize kısmı ile komşu yumuşak dokular arasında renk farklılığı oluşması, flep açılması sonucu greftin açığa çıkması ve greft alanı ile çevre dokular arasındaki kalınlık farkı gibi durumların estetik sonucu olumsuz etkileyebileceği belirtilmiştir (289, 290). Ayrıca, postoperatif dönemde hastaların yaşadığı rahatsızlığın çoğunlukla BDG'nin alındığı donör alanla ilişkili olduğu ifade edilmiştir (291). Otolog yumuşak doku greftleri, ikinci bir cerrahi alan gerektirmesi ve enfeksiyon, ağrı, şişlik, nekroz gibi komplikasyon riskleri nedeniyle alternatif tedavi seçeneklerine olan ilgiyi artırmıştır (292). Bu bağlamda, trombositten zengin kan konsantreleri; kolay erişilebilirliği, pratik uygulanabilirliği ve maliyet etkinliği sayesinde günümüzde giderek daha fazla önem kazanmaktadır (168).

Doku rejenerasyonu; hücre çoğalması, kollajen sentezi ve yeni damar oluşumuyla (neoanjiyogenez) şekillenen iyileşme yanıtıdır (211). İyileşmenin erken evresinde oluşan pıhtı ve bu pıhtının stabil kalması, immün kaskadın aktivasyonunu da düzenleyerek rejenerasyon sürecinin başlangıcında kritik bir rol oynar. Trombositler pıhtı oluşumunda görev alır; aynı zamanda taşıdıkları büyüme faktörleri ve sitokinler sayesinde iyileşmeyi düzenleyen önemli biyolojik sinyallerin kaynağını oluşturur (293). Bu aşamada osteoblastlar, fibroblastlar, endotel hücreleri ve periodontal ligament kök hücreleri göç ederek kollajen salgılar ve erken onarım matriksini oluşturur. Matriks zamanla olgunlaşır ve yeniden şekillenerek organize dokuların gelişimini sağlar (293). Bu özellikleri sayesinde trombositlerden zengin kan ürünleri, son otuz yıldır diş hekimliğinde rejeneratif süreçleri desteklemek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (155).

TZF hazırlanmasında kritik aşamalardan biri, kanın hızlı bir şekilde toplanması ve santrifüj cihazına aktarılmasıdır. Toplama ile santrifüj işlemi arasındaki sürenin uzaması, fibrin oluşumunun tüp içinde istenmeyen şekilde gerçekleşmesine neden olur. Bu da küçük ve homojen olmayan bir pıhtının oluşmasına yol açabilir (133). Bu nedenle, çalışmamızda kan alım süreci ve santrifüj cihazına transfer süresi titizlikle kontrol edilmiştir.

TZF eldesinde kullanılan santrifüj cihazları sabit açılı ve yatay (horizontal) olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Yaygın olarak sabit açılı santrifüj sistemleri tercih edilmekle birlikte, araştırma laboratuvarlarında yatay santrifüj sistemlerinin daha avantajlı olduğu bildirilmiştir (221). Bu yöntem, ilk olarak TZP'nin gelişim sürecinde kullanılmıştır (149). "Swing-out" tasarımı, santrifüj kuvvetinin tüpler boyunca daha dengeli dağılmasına ve farklı hücre tabakaları arasında daha belirgin bir ayrım oluşmasına olanak tanımaktadır. Böylece, hücreler uygun katmanlara daha hızlı yönelip daha verimli bir ayrışma sağlamaktadır (219). Ayrıca, TZF matrisinde lökositlerin ayrıştırılması ve birikimi, trombositlere kıyasla çok daha zordur. Bu durum, özellikle sabit açılı santrifüj sistemleri kullanıldığında daha belirgindir. Santrifüjleme sırasında hücreler, arka distal duvara karşı daha yüksek sıkıştırma kuvvetlerine maruz kalır ve yoğunluk farklılıkları doğrultusunda, eğimli/açılı santrifüj yüzeyi boyunca yukarı veya aşağı hareket ederek ayrışmak zorunda kalır (17). KKH, trombosit ve lökositlerden daha büyük ve ağır olduğundan aşağı doğru hareket ederken, daha hafif olan trombositler TZF'nin toplandığı tüpün üst kısmına doğru hareket eder. Dolayısıyla KKH'lerin lökositlerden yaklaşık 1000 kat daha fazla sayıda bulunduğu standart tam kanda, trombositler ve lökositler gibi küçük hücre tiplerinin üst katmanlara ulaşması nispeten zorlaşır; çünkü bu hücreler, KKH

altında sıkışıp kalır (222). Fujioka-Kobayashi ve ark. (221), sabit açılı santrifüj ile hazırlanan L-TZF'nin, rotor açısına bağlı olarak plazma ve KKH tabakaları arasında düzensiz bir ayırım gösterdiğini; üst tabakalarda tüpün arka distal duvarında KKH, lökosit ve trombosit bileşenlerinin bulunduğunu bildirmiştir. Yatay santrifüj ile hazırlanan K-TZF'nin ise hücre tabakalarının daha homojen dağılım sağladığı ve trombosit/lökosit yoğunluklarını yaklaşık dört kat artırdığı belirtilmiştir (221). Klinik uygulamada, K-TZF'nin daha etkin bir şekilde toplanabilmesi için öncelikle üstteki 4–5 mL'lik trombosit fakir plazma tabakasının uzaklaştırılması önerilmektedir. Bu işlem sonrasında, altta kalan 0.5–1 mL'lik buffy coat çok daha kolay şekilde izole edilebilir. Böylece biyolojik olarak aktif konsantrenin standart ve güvenilir şekilde elde edilmesi ve klinik sonuçlarda öngörülebilirliği sağlanabilir (15). Çalışmamızda, iki farklı santrifüj sistemi ile elde edilen E-TZF (sabit açılı santrifüj) ve K-TZF (yatay santrifüj)'nin dişeti fenotipi üzerine etkileri karşılaştırılmıştır.

Farklı otolog kan ürünleri yumuşak doku rejenerasyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Türer ve ark. (218), bağ dokusu grefti ile E-TZF kombinasyonunun kök yüzeyi örtümü üzerindeki etkisini araştırmıştır. Graft materyaline E-TZF eklenmesi, yalnızca BDG kullanılan gruba kıyasla, çekilme derinliğinde anlamlı bir azalma ve KDG'de belirgin bir artış sağlamıştır. Kapa ve ark. (294), maksiller estetik bölgede Miller Sınıf I ve II çekilmesi olan hastalarda E-TZF ile sticky bone kullanımını değerlendirmiştir. Tüm olgularda DK ve KDG artarken, çekilme ve cep derinliklerinde azalma gözlenmiştir. Dohle ve ark.nın (295) yaptığı in vitro bir çalışmada, E-TZF'nin anjiyogenez ve yara iyileşmesi üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada, E-TZF'nin PDGF-BB, ICAM-1 ve E-selektin gibi yara iyileşmesiyle ilişkili faktörleri artırdığı; ayrıca VEGF, BMP2 ve ALP gibi pro-anjiyojenik ve büyüme faktörlerinin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (295).

Manasa ve ark. (296), maksilla veya mandibula kesici diş bölgelerinde ince dişeti fenotipine sahip bireylerde E-TZF'nin etkinliğini değerlendirmiştir. Bölünmüş ağız tasarımıyla yürütülen bu çalışmada, E-TZF yapışık dişetine enjekte edilmiş; kontralateral bölge ise kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Başlangıç verileriyle karşılaştırıldığında, DK'de anlamlı artışlar gözlenmiştir. Bir başka çalışmada sert damaktan alınan greft bölgesine E-TZF uygulamasının epitelizasyonu ve yumuşak doku iyileşmesini artırdığı, kontrol grubuna kıyasla daha düşük kanama ve daha yüksek epitelizasyon gözlemlendiği bildirilmiştir (297). Özsağır ve ark. (298) ince periodontal fenotipe sahip bireylerde yalnızca E-TZF uygulamasını ve mikroiğneleme ile kombine

edilen E-TZF uygulamasını karşılaştırmışlardır. E-TZF enjeksiyonları 10'ar günlük aralıklarla toplam dört seans boyunca yapılmıştır. Her iki grupta da 6. ayda DK'de anlamlı artış sağlanmış, bu artış kombine tedavi grubunda daha anlamlı bulunmuştur. Buna karşılık KDG açısından klinik olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Yapışık dişetin alveol kemiğine sıkı bağlı olması nedeniyle materyal periost ile kemik arasına enjekte edilememiş, uygulamalar mukogingival birleşimin apikaline yapılmıştır. Bu sınırlamayı aşmak amacıyla Alan ve ark. (299) ilgili bölgenin apikal kısmında minimal bir insizyon sonrasında, mikrocerrahi aletler yardımıyla periostu kaldırarak E-TZF'nin hedef bölgeye ulaşmasını ve kemiğe bakan dişeti yüzeyinde yeterli kan pıhtısı oluşmasını sağlamışlardır. Toplam dört seans E-TZF enjeksiyonunu 10'ar günlük aralıklarla uygulamışlar, 6 ay sonunda DK'de anlamlı artış elde etmişlerdir. Bu teknikte, pıhtının histokondüktif etkileri sayesinde DK'deki artışın daha belirgin olduğu ortaya konmuştur. K-TZF'nin yumuşak doku rejenerasyonunda etkilerini inceleyen insan çalışmasına rastlanmamıştır. Çalışmamızda E-TZF ve K-TZF uygulamaları, iyileşme sürecinde büyüme faktörlerinin salınımı ve fibroblast aktivitesinin yaklaşık 7-10 gün boyunca yüksek düzeyde devam etmesi göz önünde bulundurularak, dokunun rejenerasyonunu desteklemek amacıyla VISTA tekniğiyle dört seans halinde ve 10'ar günlük aralıklarla planlanmıştır. Bu teknikte flep horizontal olarak eleve edilerek lamina propria ve periost serbestleştirilmiştir. Normalde oldukça sıkı bağlı olan bu bölge pıhtının tutunmasını güçleştirirken, VISTA ile oluşturulan boşluk pıhtının hacimsel olarak stabil kalmasına imkân tanımaktadır. Ayrıca, tekrarlayan E-TZF veya K-TZF enjeksiyonlarının pıhtı içerisindeki biyokimyasal sinyalleri güçlendirerek, anjiyojenik ve histokondüktif etkiler yoluyla DK ve KDG artışına katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Bildiğimiz kadarıyla, literatürde K-TZF ile E-TZF'nin DK ve KDG üzerine etkilerini doğrudan karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu yönüyle mevcut çalışma, iki farklı santrifüj sisteminden elde edilen TZF formlarının klinik periodontal parametreler üzerindeki etkilerini karşılaştıran ilk araştırma olma özelliğini taşımaktadır. Çalışmamızda grup içi değerlendirmede DK açısından her iki grupta da anlamlı artışlar elde edilmiştir. Bulgularımız, trombosit zengin kan ürünlerinin DK'yi artırmadaki etkinliğini ortaya koyan önceki çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (298-301). Zamana göre değişimlerde, DK artış oranları E-TZF ve K-TZF gruplarında sırasıyla başlangıç-1. ayda 0.34 ± 0.06 mm ve 0.40 ± 0.05 mm; başlangıç-3. ayda ise 0.45 ± 0.07 mm ve 0.51 ± 0.05 mm olarak hesaplanmıştır. Bu zaman dilimlerindeki değişimler, K-TZF grubunda E-TZF grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu durum, K-TZF'nin literatürde

belirtilen biyolojik avantajları ile ilişkilendirilebilir. KDG açısından grup içi değerlendirmede her iki grupta da başlangıç- 1. ay ve başlangıç- 3. ay değişimleri anlamlı bulunmuşken, 1. ay ile 3.ay arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Çalışmamız, farklı kan konsantrelerinin uygulandığı mukogingival cerrahi girişimlerde KDG artışı bildiren çalışmalarla benzer sonuçlar ortaya koymuştur (301-303). Öte yandan Miron ve ark. (304) tarafından gerçekleştirilen sistematik derlemede, TZF kullanımının KDG’de önemli bir değişiklik sağlamadığı bildirilmiştir. E-TZF ve K-TZF protokollerinde TZF’ye göre lökosit ve trombositlerin daha yoğun şekilde konsantre edilmesi, fibroblast ve epitel hücre aktivitesini artırarak kollajen lif sentezini desteklemektedir. Bu nedenle, çalışmamızda elde edilen KDG artışı, TZF uygulamalarına göre artan rejeneratif potansiyel ile ilişkili olabilir. Manasa ve ark. (296) bölünmüş ağız tasarımlı çalışmalarında E-TZF’yi yapışık dişetine enjekte etmiş, kontralateral bölgeleri ise kontrol grubu olarak belirlemiştir. Çalışmada 6 ay sonunda DK’de anlamlı artış sağlanırken, KDG’de herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu durum, uygulamanın tek seansla sınırlı kalmış olmasına bağlı olabilir. Periost ile kemik arasında pıhtı boşluğu oluşmayan durumlarda enjeksiyonun yalnızca mukogingival bölgeye uygulanabilmesinin histokondüktif etkiyi sınırladığını düşünülmektedir (299). DK başlangıç-3. ay ve 1. ay – 3.ay değişimi ile KDG 1. ay-3. ay değişimi arasında anlamlı ve pozitif korelasyonlar saptanmıştır. DK ve KDG değişimlerinin birlikte artması, E-TZF ve K-TZF’nin rejeneratif kapasitesinin dokudaki biyolojik temelleri güçlendirerek fenotip artışının uyumlu, eş zamanlı ve birbirini destekler nitelikte olduğunu gösterebilir.

K-TZF ile ilgili mevcut literatür incelendiğinde, bu alanda yapılan çalışmaların sınırlı olduğu görülmektedir. Mevcut çalışmalardan birinde, yumuşak doku rejenerasyonu amacıyla insan gingival fibroblastları üzerinde K-TZF, hyaluronik asit (HA) ve her ikisinin 1:1 oranındaki kombinasyonu değerlendirilmiş; bulgular, bu kombinasyonun daha yüksek hücre canlılığı, kollajen sentezi, kemotaksis ve hücre göçü sağlayarak hücrelerin canlılığı ve işlevi açısından önemli avantajlar sunduğunu ortaya koymuştur. Sonuç olarak HA-K-TZF kombinasyonunun, periodontal veya peri-implant yumuşak doku rejenerasyonunda tek başına ya da otojen greftlerle birlikte kullanılabilir potansiyel bir yaklaşım olabileceği bildirilmiştir (305). Collins ve ark. (306) at kanından 700 g’de 8 dakika yatay santrifüj ile cam ve plastik tüpler kullanarak katı ve sıvı K-TZF elde etmiştir. Katı K-TZF, incelenen TGF- β 1, PDGF ve VEGF-A’nın yanı sıra IL-1 β ve IL-4’ün en yüksek konsantrasyonlarını içerirken; sıvı K-TZF, IL-6 ve TNF- α açısından en yüksek konsantrasyonlara sahip bulunmuştur. K-TZF’nin güçlü

antibakteriyel ve antiinflamatuvar özelliklere de sahip olduğu bildirilmiştir; nitekim TZF'ye kıyasla hem S. aureus hem de E. coli'ye karşı anlamlı derecede daha yüksek antibakteriyel aktivite sergilediği (227) ve antiinflamatuvar özellikler gösterdiği (307) belirtilmiştir. K-TZF'nin makrofaj polarizasyonunu M1'den M2 fenotipine yönlendirdiği gösterilmiştir (307). Bu bulgular, K-TZF'nin antiinflamatuvar etkilerini açıklamakta ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde de önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

Literatürde trombosit zengin kan ürünlerinin klinik periodontal ölçümler üzerindeki etkisine yönelik çalışmalar bulunmaktadır (308, 309). Kronik periodontitisli hastalarda kök yüzeyi düzleştirilmesine (KYD) ek olarak E-TZF uygulamasının etkisi değerlendirilmiştir. Sonuçlar, tek başına KYD'ye kıyasla E-TZF'nin KAS, CD ve SK değerlerini iyileştirdiğini göstermiştir (310). Diğer bir klinik çalışmada E-TZF, KYD'ye ek olarak cep tabanına cep tamamen dolana kadar enjekte edilmiş ve yalnızca KYD'ye kıyasla üstün periodontal klinik kazanımlar sağladığı bildirilmiştir (311). E-TZF, klasik periodontal tedaviye ek olarak uygulandığında, sigara kullanan Evre II–III, Derece C periodontitisli hastalarda CD azalmış ve klinik ataçman kazancı sağlamıştır (312). Bildiğimiz kadarıyla K-TZF'nin periodontal parametreler üzerindeki etkisini değerlendiren hiç çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda PI ve CD açısından başlangıç değerleri ile 1. ve 3. ay ölçümleri arasında iki grupta da anlamlı azalmalar saptanmıştır. GI açısından, her iki grupta da başlangıca kıyasla 1. ve 3. ay değerlerinde anlamlı bir azalma saptanmıştır. Üçüncü ayda ise K-TZF grubunun GI değerleri, E-TZF grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Bu durum K-TZF'nin antiinflamatuvar etkisinin daha belirgin olduğunu gösterebilir. Ayrıca, çalışmaya dahil edilen ve başlangıçta düşük periodontal skorlara sahip bireylerde, operasyon sonrasında klinik periodontal parametrelerde (CD, Pİ, GI) anlamlı bir düşüş gözlenmesi, hastaların operasyon sonrası oral hijyenlerine daha fazla özen göstermeleri ve düzenli hekim kontrollerine devam etmeleri ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızın sınırlılıkları arasında; KIBT kullanılmadığı için bukkal alveol kemiğin kalınlığı, morfolojisi ve defekt varlığının değerlendirilememesi, takip süresinin 3 ay ile sınırlı olması ve örneklem büyüklüğünün sınırlı kalması sayılabilir.

6. SONUÇ

Dişeti fenotipi, periodontal dokuların uzun dönem başarısının korunmasında kritik bir rol oynamakta olup, diş hekimliğinin farklı disiplinlerindeki tedavilerin başarısı ve öngörülebilirliğini büyük ölçüde etkilemektedir. Bu açıdan, çalışmamızın K-TZF ve E-TZF'nin ince dişeti fenotipinde DK ve KDG üzerine etkilerini ortaya koyarak, bu ürünlerin fenotip modifikasyonundaki potansiyeline dair literatüre katkı sağladığını düşünmekteyiz. Literatürde K-TZF ile E-TZF'nin DK ve KDG üzerindeki etkilerini doğrudan karşılaştıran bir çalışma bulunmamakta olup, mevcut araştırmamız bu yönüyle ilk olma özelliğini taşımaktadır. Örneklem büyüklüğü ve takip süresi sınırlılıkları dikkate alındığında, sonuçların doğrulanması için daha geniş kapsamlı ve uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

- Dişeti fenotipini artırmada E-TZF ve K-TZF uygulaması başarılı bulunmuştur.
- Her iki grupta da DK ve KDG başlangıca kıyasla 1. ve 3. aylarda anlamlı olarak artmıştır. DK açısından gruplar arası karşılaştırmalarda K-TZF grubunda başlangıç-1. ay ve başlangıç-3. ay değişimleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of clinical periodontology*. 2018;45:S219-S29.
2. Kim DM, Bassir SH, Nguyen TT. Effect of gingival phenotype on the maintenance of periodontal health: An American Academy of Periodontology best evidence review. *Journal of periodontology*. 2020;91(3):311-38.
3. Kao RT, Curtis DA, Kim DM, Lin GH, Wang CW, Cobb CM, et al. American Academy of Periodontology best evidence consensus statement on modifying periodontal phenotype in preparation for orthodontic and restorative treatment. 2020.
4. Fu JH, Yeh CY, Chan HL, Tatarakis N, Leong DJ, Wang HL. Tissue biotype and its relation to the underlying bone morphology. *Journal of periodontology*. 2010;81(4):569-74.
5. Kuralt M, Gašperšič R, Fidler A. 3D computer-aided treatment planning in periodontology: A novel approach for evaluation and visualization of soft tissue thickness. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*. 2020;32(5):457-62.
6. Jepsen K, Stefanini M, Sanz M, Zucchelli G, Jepsen S. Long-Term Stability of Root Coverage by Coronally Advanced Flap Procedures. *J Periodontol*. 2017;88(7):626-33.
7. Barootchi S, Tavelli L, Di Gianfilippo R, Byun HY, Oh TJ, Barbato L, et al. Long term assessment of root coverage stability using connective tissue graft with or without an epithelial collar for gingival recession treatment. A 12-year follow-up from a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2019;46(11):1124-33.
8. Barootchi S, Tavelli L, Zucchelli G, Giannobile WV, Wang HL. Gingival phenotype modification therapies on natural teeth: A network meta-analysis. *J Periodontol*. 2020;91(11):1386-99.
9. İzol BS, Üner DD. A new approach for root surface biomodification using injectable platelet-rich fibrin (I-PRF). *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2019;25:4744.

10. Adamson R. Role of macrophages in normal wound healing: an overview. *Journal of wound care*. 2009;18(8):349-51.
11. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2006;101(3):e37-e44.
12. Choukroun JM, Richard J. Platelet Rich Fibrin: A Second-Generation Platelet Concentrate. In: Miron RJC, Joseph, editor. *Platelet Rich Fibrin in Regenerative Dentistry: Biological Background and Clinical Indications*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2017. p. 1-14.
13. Zheng S, Zhang X, Zhao Q, Chai J, Zhang Y. Liquid platelet-rich fibrin promotes the regenerative potential of human periodontal ligament cells. *Oral Dis*. 2020;26(8):1755-63.
14. Lorenz J, Al-Maawi S, Sader R, Ghanaati S. Individualized titanium mesh combined with platelet-rich fibrin and deproteinized bovine bone: a new approach for challenging augmentation. *Journal of Oral Implantology*. 2018;44(5):345-51.
15. Fujioka-Kobayashi M, Katagiri H, Kono M, Schaller B, Zhang Y, Sculean A, et al. Improved growth factor delivery and cellular activity using concentrated platelet-rich fibrin (C-PRF) when compared with traditional injectable (i-PRF) protocols. *Clinical oral investigations*. 2020;24:4373-83.
16. Farshidfar N, Jafarpour D, Firoozi P, Sahmeddini S, Hamedani S, de Souza RF, et al. The application of injectable platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: A systematic scoping review of In vitro and In vivo studies. *Jpn Dent Sci Rev*. 2022;58:89-123.
17. Farshidfar N, Apaza Alccayhuaman KA, Estrin NE, Ahmad P, Sculean A, Zhang Y, et al. Advantages of horizontal centrifugation of platelet-rich fibrin in regenerative medicine and dentistry. *Periodontology 2000*. 2025.
18. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. *Newman and Carranza's Clinical Periodontology and Implantology*. 14th ed. St. Louis: Elsevier; 2024.
19. Tomokiyo A, Wada N, Maeda H. Periodontal ligament stem cells: regenerative potency in periodontium. *Stem cells and development*. 2019;28(15):974-85.
20. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. *Carranza's Clinical Periodontology*. 13 ed. St. Louis: Elsevier; 2019.

21. Nanci A. Ten Cate's Oral Histology: Development, Structure, and Function. St. louis: Elsevier; 2017.
22. Berglundh T, Giannobile WV, Lang NP, Sanz M. Lindhe's Clinical Periodontology and Implant Dentistry. 7th ed. Hoboken: Wiley Blackwell; 2022.
23. Lang NP, Berglundh T, Giannobile WV, Sanz M. Lindhe's clinical periodontology and implant dentistry: John Wiley & Sons; 2021.
24. Bimstein E EJ, Akkus A, King G. Periodontal health in children and adolescents. *Pediatric Dentistry*. 2003;25(3):321–9.
25. Zuhr O, Hürzeler M. Plastic-esthetic periodontal and implant surgery: a microsurgical approach. (No Title). 2012.
26. Schmitt CM, Moest T, Lutz R, Wehrhan F, Neukam FW, Schlegel KA. Long-term outcomes after vestibuloplasty with a porcine collagen matrix (Mucograft®) versus the free gingival graft: a comparative prospective clinical trial. *Clinical oral implants research*. 2016;27(11):e125-e33.
27. C LJS. The Histology of the Muco-Gingival Junction. *Journal of Periodontal Research*. 1969;4(2):83-93.
28. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. Newman and Carranza's Clinical Periodontology E-Book: Newman and Carranza's Clinical Periodontology E-Book: Elsevier Health Sciences; 2018.
29. Lang NP, Lindhe J. Clinical periodontology and implant dentistry, 2 Volume Set: John Wiley & Sons; 2015.
30. Cortellini P, Bissada NF. Mucogingival conditions in the natural dentition: Narrative review, case definitions, and diagnostic considerations. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S204-s13.
31. Sin Y-W, Chang H-Y, Yun W-H, Jeong S-N, Pi S-H, You H-K. Association of gingival biotype with the results of scaling and root planing. *Journal of periodontal & implant science*. 2013;43(6):283-90.
32. Zweers J, Thomas RZ, Slot DE, Weisgold AS, Van der Weijden FG. Characteristics of periodontal biotype, its dimensions, associations and prevalence: a systematic review. *Journal of clinical periodontology*. 2014;41(10):958-71.
33. Fischer KR, Künzlberger A, Donos N, Fickl S, Friedmann A. Gingival biotype revisited-novel classification and assessment tool. *Clin Oral Investig*. 2018;22(1):443-8.

34. Ochsenbein C, ROSS S. A reevaluation of osseous surgery. *Dental Clinics of North America*. 1969;13(1):87-102.
35. Andlin-Sobocki A, Bodin L. Dimensional alterations of the gingiva related to changes of facial/lingual tooth position in permanent anterior teeth of children: A 2-year longitudinal study. *Journal of Clinical Periodontology*. 1993;20(3):219-24.
36. Malpartida-Carrillo V, Tinedo-Lopez PL, Guerrero ME, Amaya-Pajares SP, Özcan M, Rösing CK. Periodontal phenotype: A review of historical and current classifications evaluating different methods and characteristics. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*. 2021;33(3):432-45.
37. Kim DM, Neiva R. Periodontal soft tissue non-root coverage procedures: A systematic review from the AAP regeneration workshop. *Journal of periodontology*. 2015;86:S56-S72.
38. Rasperini G, Acunzo R, Cannalire P, Farronato G. Influence of Periodontal Biotype on Root Surface Exposure During Orthodontic Treatment: A Preliminary Study. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2015;35(5).
39. Huang LH, Neiva RE, Wang HL. Factors affecting the outcomes of coronally advanced flap root coverage procedure. *Journal of periodontology*. 2005;76(10):1729-34.
40. Kao RT, Fagan MC, Conte GJ. Thick vs. thin gingival biotypes: a key determinant in treatment planning for dental implants. *Journal of the california dental association*. 2008;36(3):193-8.
41. Liu F, Pelekos G, Jin L. The gingival biotype in a cohort of Chinese subjects with and without history of periodontal disease. *Journal of Periodontal Research*. 2017;52(6):1004-10.
42. Pini Prato GP, Magnani C, Chambrone L. Long-term evaluation (20 years) of the outcomes of coronally advanced flap in the treatment of single recession-type defects. *Journal of Periodontology*. 2018;89(3):265-74.
43. Tavelli L, Barootchi S, Di Gianfilippo R, Modarressi M, Cairo F, Rasperini G, et al. Acellular dermal matrix and coronally advanced flap or tunnel technique in the treatment of multiple adjacent gingival recessions. A 12-year follow-up from a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*. 2019;46(9):937-48.
44. Maroso FB, Gaio EJ, Rösing CK, Fernandes MI. Correlation between gingival thickness and gingival recession in humans. *Acta odontologica latinoamericana*. 2015;28(2):162-6.

45. McGuire MK, Scheyer ET, Snyder MB. Evaluation of recession defects treated with coronally advanced flaps and either recombinant human platelet-derived growth factor-BB plus β -tricalcium phosphate or connective tissue: Comparison of clinical parameters at 5 years. *Journal of periodontology*. 2014;85(10):1361-70.
46. Kao RT, Pasquinelli K. Thick vs. thin gingival tissue: a key determinant in tissue response to disease and restorative treatment. *J Calif Dent Assoc*. 2002;30(7):521-6.
47. Ahmedbeyli C, Ipçi ŞD, Cakar G, Kuru BE, Yılmaz S. Clinical evaluation of coronally advanced flap with or without acellular dermal matrix graft on complete defect coverage for the treatment of multiple gingival recessions with thin tissue biotype. *Journal of Clinical Periodontology*. 2014;41(3):303-10.
48. Claffey N, Shanley D. Relationship of gingival thickness and bleeding to loss of probing attachment in shallow sites following nonsurgical periodontal therapy. *Journal of clinical periodontology*. 1986;13(7):654-7.
49. Evans CD, Chen ST. Esthetic outcomes of immediate implant placements. *Clinical oral implants research*. 2008;19(1):73-80.
50. Kan JY, Morimoto T, Rungcharassaeng K, Roe P, Smith DH. Gingival biotype assessment in the esthetic zone: visual versus direct measurement. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2010;30(3):237-43.
51. M. LJKTA. The anatomy of periodontal tissues. In: T. LJK, editor. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 5th ed. ed. Oxford: Blackwell Publishing Company; 2008. p. 3-49.
52. Frost NA, Mealey BL, Jones AA, Huynh-Ba G. Periodontal biotype: gingival thickness as it relates to probe visibility and buccal plate thickness. *Journal of periodontology*. 2015;86(10):1141-9.
53. Bertl K, Al-Hotheiry M, Sun D, Olofsson J, Lettner S, Gotfredsen K, et al. Are colored periodontal probes reliable to classify the gingival phenotype in terms of gingival thickness? *J Periodontol*. 2022;93(3):412-22.
54. Barootchi S, Tavelli L, Zucchelli G, Giannobile WV, Wang HL. Gingival phenotype modification therapies on natural teeth: A network meta-analysis. *Journal of Periodontology*. 2020;91(11):1386-99.
55. Jepsen K, Sculean A, Jepsen S. Complications and treatment errors involving periodontal tissues related to orthodontic therapy. *Periodontology* 2000. 2023;92(1):135-58.

56. Hwang D, Wang HL. Flap thickness as a predictor of root coverage: a systematic review. *J Periodontol*. 2006;77(10):1625-34.
57. Cairo F, Cortellini P, Nieri M, Pilloni A, Barbato L, Pagavino G, et al. Coronally advanced flap and composite restoration of the enamel with or without connective tissue graft for the treatment of single maxillary gingival recession with non-carious cervical lesion. A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2020;47(3):362-71.
58. Baldi C, Pini-Prato G, Pagliaro U, Nieri M, Saletta D, Muzzi L, et al. Coronally advanced flap procedure for root coverage. Is flap thickness a relevant predictor to achieve root coverage? A 19-case series. *Journal of periodontology*. 1999;70(9):1077-84.
59. Zucchelli G, Mounssif I. Periodontal plastic surgery. *Periodontology* 2000. 2015;68(1):333-68.
60. Woodyard JG, Greenwell H, Hill M, Drisko C, Iasella JM, Scheetz J. The clinical effect of acellular dermal matrix on gingival thickness and root coverage compared to coronally positioned flap alone. *Journal of periodontology*. 2004;75(1):44-56.
61. Deas DE, Moritz AJ, McDonnell HT, Powell CA, Mealey BL. Osseous surgery for crown lengthening: A 6-month clinical study. *Journal of periodontology*. 2004;75(9):1288-94.
62. Esfahrood ZR, Kadkhodazadeh M, Talebi Ardakani MR. Gingival biotype: a review. *Gen Dent*. 2013;61(4):14-7.
63. Pilalas I, Tsalikis L, Tatakis DN. Pre-restorative crown lengthening surgery outcomes: a systematic review. *Journal of clinical periodontology*. 2016;43(12):1094-108.
64. Jung RE, Sailer I, Hammerle C, Attin T, Schmidlin P. In vitro color changes of soft tissues caused by restorative materials. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*. 2007;27(3):251.
65. Tao J, Wu Y, Chen J, Su J. A follow-up study of up to 5 years of metal-ceramic crowns in maxillary central incisors for different gingival biotypes. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2014;34(5):e85-92.
66. Kao RT. Dentistry at the crossroads. *Journal of the California Dental Association*. 2014;42(2):91-5.
67. Mandelaris GA, Neiva R, Chambrone L. Cone-beam computed tomography and interdisciplinary dentofacial therapy: an American Academy of Periodontology best

- evidence review focusing on risk assessment of the dentoalveolar bone changes influenced by tooth movement. *Journal of Periodontology*. 2017;88(10):960-77.
68. Ong MA, Wang HL, Smith FN. Interrelationship between periodontics and adult orthodontics. *Journal of clinical periodontology*. 1998;25(4):271-7.
 69. Joss-Vassalli I, Grebenstein C, Topouzelis N, Sculean A, Katsaros C. Orthodontic therapy and gingival recession: a systematic review. *Orthod Craniofac Res*. 2010;13(3):127-41.
 70. Cook DR, Mealey BL, Verrett RG, Mills MP, Noujeim ME, Lasho DJ, et al. Relationship between clinical periodontal biotype and labial plate thickness: an in vivo study. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2011;31(4).
 71. Stefanini M, Felice P, Mazzotti C, Mounssif I, Marzadori M, Zucchelli G. Esthetic evaluation and patient-centered outcomes in single-tooth implant rehabilitation in the esthetic area. *Periodontology 2000*. 2018;77(1):150-64.
 72. Zucchelli G, Tavelli L, Stefanini M, Barootchi S, Mazzotti C, Gori G, et al. Classification of facial peri-implant soft tissue dehiscence/deficiencies at single implant sites in the esthetic zone. *Journal of periodontology*. 2019;90(10):1116-24.
 73. Elkashty AA-R, Aboelmaaty WM, Elmeadawy S, Elewa ME, Mansour A, Ateia IM. Comparison of sub-epithelial connective tissue graft and platelet rich fibrin in peri-implant soft tissue augmentation: a randomized clinical split-mouth study. *The Open Dentistry Journal*. 2022;16(1).
 74. Linkevicius T, Linkevicius R, Alkimavicius J, Linkeviciene L, Andrijauskas P, Puisys A. Influence of titanium base, lithium disilicate restoration and vertical soft tissue thickness on bone stability around triangular-shaped implants: A prospective clinical trial. *Clinical oral implants research*. 2018;29(7):716-24.
 75. Fawzy M, Hosny M, El-Nahass H. Evaluation of esthetic outcome of delayed implants with de-epithelialized free gingival graft in thin gingival phenotype with or without immediate temporization: a randomized clinical trial. *International journal of implant dentistry*. 2023;9(1):5.
 76. Ronay V, Sahrman P, Bindl A, Attin T, Schmidlin PR. Current status and perspectives of mucogingival soft tissue measurement methods. *Journal of esthetic and restorative dentistry*. 2011;23(3):146-56.
 77. Shah R, Sowmya N, Mehta D. Prevalence of gingival biotype and its relationship to clinical parameters. *Contemporary clinical dentistry*. 2015;6(Suppl 1):S167-S71.

78. Kolte R, Kolte A, Mahajan A. Assessment of gingival thickness with regards to age, gender and arch location. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2014;18(4):478-81.
79. Sala L, Alonso-Pérez R, Agustin-Panadero R, Ferreiroa A, Carrillo-de-Albornoz A. Comparative in vitro study of two methods for gingival biotype assessment. *Journal of clinical and experimental dentistry*. 2018;10(9):e858.
80. Kloukos D, Kakali L, Koukos G, Sculean A, Stavropoulos A, Katsaros C. Gingival thickness assessment at mandibular incisors of orthodontic patients with ultrasound and cone-beam CT. A cross-sectional study. *Oral health & preventive dentistry*. 2021;19:b1248965.
81. Goaslind G, Robertson P, Mahan C, Morrison W, Olson J. Thickness of facial gingiva. *Journal of periodontology*. 1977;48(12):768-71.
82. Eghbali A, De Rouck T, De Bruyn H, Cosyn J. The gingival biotype assessed by experienced and inexperienced clinicians. *Journal of clinical periodontology*. 2009;36(11):958-63.
83. Kan JY, Morimoto T, Rungcharassaeng K, Roe P, Smith DH. Gingival biotype assessment in the esthetic zone: visual versus direct measurement. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2010;30(3).
84. Fischer KR, Richter T, Kebschull M, Petersen N, Fickl S. On the relationship between gingival biotypes and gingival thickness in young Caucasians. *Clinical oral implants research*. 2015;26(8):865-9.
85. Nagate R, Tikare S, Chaturvedi S, AlQahtani N, Kader M, Gokhale S. A novel perspective for predicting gingival biotype via dentopapillary measurements on study models in the Saudi population: Cross-sectional study. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2019;22(1).
86. Cuny-Houchmand M, Renaudin S, Leroul M, Planche L, Le Guehennec L, Soueidan A. Gingival biotype assesement: visual inspection relevance and maxillary versus mandibular comparison. *The open dentistry journal*. 2013;7:1.
87. Cortellini P, Bissada NF. Mucogingival conditions in the natural dentition: Narrative review, case definitions, and diagnostic considerations. *Journal of periodontology*. 2018;89:S204-S13.
88. De Rouck T, Eghbali R, Collys K, De Bruyn H, Cosyn J. The gingival biotype revisited: transparency of the periodontal probe through the gingival margin as a

- method to discriminate thin from thick gingiva. *Journal of clinical periodontology*. 2009;36(5):428-33.
89. Ciok E, Górski B, Fester A, Zadurska M. Methods of gingival biotype assessment. *J Stoma*. 2014;67(4):460-69.
 90. Kloukos D, Koukos G, Doulis I, Sculean A, Stavropoulos A, Katsaros C. Gingival thickness assessment at the mandibular incisors with four methods: A cross-sectional study. *Journal of periodontology*. 2018;89(11):1300-9.
 91. Müller H-P, Barrieshi-Nusair KM, Könönen E. Repeatability of ultrasonic determination of gingival thickness. *Clinical oral investigations*. 2007;11:439-42.
 92. Müller H, Könönen E. Variance components of gingival thickness. *Journal of periodontal research*. 2005;40(3):239-44.
 93. Vandana K, Savitha B. Thickness of gingiva in association with age, gender and dental arch location. *Journal of clinical periodontology*. 2005;32(7):828-30.
 94. Wang J, Cha S, Zhao Q, Bai D. Methods to assess tooth gingival thickness and diagnose gingival phenotypes: a systematic review. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*. 2022;34(4):620-32.
 95. Müller HP, Heinecke A, Schaller N, Eger T. Masticatory mucosa in subjects with different periodontal phenotypes. *Journal of clinical periodontology*. 2000;27(9):621-6.
 96. Sönmez G, Kamburoğlu K, Gülşahı A. Accuracy of high-resolution ultrasound (US) for gingival soft tissue thickness measurement in edentulous patients prior to implant placement. *Dentomaxillofac Radiol*. 2021;50(5):20200309.
 97. Alpiste-Illueca F. Dimensions of the dentogingival unit in maxillary anterior teeth: a new exploration technique (parallel profile radiograph). *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2004;24(4):386-96.
 98. Rossell J, Puigdollers A, Girabent-Farres M. A simple method for measuring thickness of gingiva and labial bone of mandibular incisors. *Quintessence international*. 2015;46(3).
 99. Stein JM, Lintel-Höping N, Hammächer C, Kasaj A, Tamm M, Hanisch O. The gingival biotype: measurement of soft and hard tissue dimensions-a radiographic morphometric study. *Journal of clinical periodontology*. 2013;40(12):1132-9.
 100. Galgali SR, Gontiya G. Evaluation of an innovative radiographic technique-parallel profile radiography-to determine the dimensions of dentogingival unit. *Indian journal of dental research*. 2011;22(2):237-41.

101. Mozzo P, Procacci C, Tacconi A, Tinazzi Martini P, Bergamo Andreis I. A new volumetric CT machine for dental imaging based on the cone-beam technique: preliminary results. *European radiology*. 1998;8:1558-64.
102. Januario AL, Barriviera M, Duarte WR. Soft tissue cone-beam computed tomography: A novel method for the measurement of gingival tissue and the dimensions of the dentogingival unit. *Journal of esthetic and restorative dentistry*. 2008;20(6):366-73.
103. Nikiforidou M, Tsalikis L, Angelopoulos C, Menexes G, Vouros I, Konstantinides A. Classification of periodontal biotypes with the use of CBCT. A cross-sectional study. *Clinical oral investigations*. 2016;20:2061-71.
104. Gürlek Ö, Sönmez Ş, Güneri P, Nizam N. A novel soft tissue thickness measuring method using cone beam computed tomography. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*. 2018;30(6):516-22.
105. Scarfe WC, Farman AG. What is cone-beam CT and how does it work? *Dental Clinics of North America*. 2008;52(4):707-30.
106. Alves PHM, Alves TCLP, Pegoraro TA, Costa YM, Bonfante EA, de Almeida ALPF. Measurement properties of gingival biotype evaluation methods. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2018;20(3):280-4.
107. Fons-Badal C, Alonso Pérez-Barquero J, Martínez-Martínez N, Faus-López J, Fons-Font A, Agustín-Panadero R. A novel, fully digital approach to quantifying volume gain after soft tissue graft surgery. A pilot study. *Journal of Clinical Periodontology*. 2020;47(5):614-20.
108. Yilmaz BT, Comerdiv E, Kutuk C, Nart J, Keceli HG. Modified coronally advanced tunnel versus epithelialized free gingival graft technique in gingival phenotype modification: a comparative randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Investigations*. 2022;26(10):6283-93.
109. de Resende DRB, Gregghi SLA, Siqueira AF, Benfatti CAM, Damante CA, Ragghianti Zangrando MS. Acellular dermal matrix allograft versus free gingival graft: a histological evaluation and split-mouth randomized clinical trial. *Clinical oral investigations*. 2019;23:539-50.
110. Pini Prato GP, Franceschi D, Cortellini P, Chambrone L. Long-term evaluation (20 years) of the outcomes of subepithelial connective tissue graft plus coronally advanced flap in the treatment of maxillary single recession-type defects. *Journal of Periodontology*. 2018;89(11):1290-9.

111. Agudio G, Chambrone L, Pini Prato G. Biologic remodeling of periodontal dimensions of areas treated with gingival augmentation procedure: a 25-year follow-up observation. *Journal of Periodontology*. 2017;88(7):634-42.
112. Idris MI, Burhan AS, Hajeer MY, Sultan K, Nawaya FR. Efficacy of the injectable platelet-rich fibrin (i-PRF) in gingival phenotype modification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Oral Health*. 2024;24(1):1331.
113. Zucchelli G, Mounssif I. Periodontal plastic surgery. *Periodontol 2000*. 2015;68(1):333-68.
114. Cevallos CAR, de Resende DRB, Damante CA, Sant'Ana ACP, de Rezende MLR, Gregghi SLA, et al. Free gingival graft and acellular dermal matrix for gingival augmentation: a 15-year clinical study. *Clinical oral investigations*. 2020;24:1197-203.
115. Cortellini P, Pini Prato G. Coronally advanced flap and combination therapy for root coverage. Clinical strategies based on scientific evidence and clinical experience. *Periodontology 2000*. 2012;59(1):158-84.
116. Zucchelli G, Tavelli L, Barootchi S, Stefanini M, Rasperini G, Valles C, et al. The influence of tooth location on the outcomes of multiple adjacent gingival recessions treated with coronally advanced flap: A multicenter re-analysis study. *J Periodontol*. 2019;90(11):1244-51.
117. Zucchelli G, Tavelli L, McGuire MK, Rasperini G, Feinberg SE, Wang HL, et al. Autogenous soft tissue grafting for periodontal and peri-implant plastic surgical reconstruction. *Journal of periodontology*. 2020;91(1):9-16.
118. Tavelli L, Barootchi S, Greenwell H, Wang HL. Is a soft tissue graft harvested from the maxillary tuberosity the approach of choice in an isolated site? *Journal of periodontology*. 2019;90(8):821-5.
119. Mercado F, Hamlet S, Ivanovski S. Subepithelial connective tissue graft with or without enamel matrix derivative for the treatment of multiple Class III-IV recessions in lower anterior teeth: A 3-year randomized clinical trial. *Journal of periodontology*. 2020;91(4):473-83.
120. Chambrone L, Tatakis DN. Periodontal soft tissue root coverage procedures: a systematic review from the AAP Regeneration Workshop. *Journal of periodontology*. 2015;86:S8-S51.

121. Piecha MCR, Rossales RK, Araujo TS, Martins TM. Treatment of deep gingival recession in homologous molars using a modified laterally positioned flap and subepithelial connective tissue graft: a case report. *Gen Dent*. 2024;72(5):20-5.
122. Sculean A, Allen EP. The Laterally Closed Tunnel for the Treatment of Deep Isolated Mandibular Recessions: Surgical Technique and a Report of 24 Cases. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2018;38(4).
123. González-Febles J, Romandini M, Laciár-Oudshoorn F, Noguerol F, Marruganti C, Bujaldón-Daza A, et al. Tunnel vs. coronally advanced flap in combination with a connective tissue graft for the treatment of multiple gingival recessions: a multi-center randomized clinical trial. *Clinical Oral Investigations*. 2023;27(7):3627-38.
124. Zuhr O, Rebele SF, Vach K, Petsos H, Huerzeler MB, Biology RGfOST, et al. Tunnel technique with connective tissue graft versus coronally advanced flap with enamel matrix derivate for root coverage: 2-year results of an RCT using 3D digital measuring for volumetric comparison of gingival dimensions. *Journal of clinical periodontology*. 2020;47(9):1144-58.
125. Aroca S, Molnár B, Windisch P, Gera I, Salvi GE, Nikolidakis D, et al. Treatment of multiple adjacent Miller class I and II gingival recessions with a Modified Coronally Advanced Tunnel (MCAT) technique and a collagen matrix or palatal connective tissue graft: a randomized, controlled clinical trial. *Journal of clinical periodontology*. 2013;40(7):713-20.
126. Zadeh HH. Minimally invasive treatment of maxillary anterior gingival recession defects by vestibular incision subperiosteal tunnel access and platelet-derived growth factor BB. *International journal of Periodontics and Restorative dentistry*. 2011;31(6):653.
127. Lin GH. Double-vestibular incision subperiosteal tunnel access (double-VISTA) with connective tissue graft for treating multiple gingival recessions: 2-year follow-up. *Clin Adv Periodontics*. 2025.
128. Tavelli L, Barootchi S, Ravidà A, Oh T-J, Wang H-L. What is the safety zone for palatal soft tissue graft harvesting based on the locations of the greater palatine artery and foramen? A systematic review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2019;77(2):271. e1-. e9.
129. Gapski R, Parks CA, Wang HL. Acellular dermal matrix for mucogingival surgery: A meta-analysis. *Journal of periodontology*. 2005;76(11):1814-22.

130. Boháč M, Danišovič L, Koller J, Dragúňová J, Varga I. What happens to an acellular dermal matrix after implantation in the human body? A histological and electron microscopic study. *European journal of histochemistry: EJH*. 2018;62(1):2873.
131. Dhama A, Rutland CD, Momeni A, Waheed U. Acellular Dermal Matrix: Imaging Features With Histopathology Correlation. *J Breast Imaging*. 2025;7(1):75-84.
132. Lu W, Qi G, Ding Z, Li X, Qi W, He F. Clinical efficacy of acellular dermal matrix for plastic periodontal and implant surgery: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020;49(8):1057-66.
133. Ayub LG, Ramos UD, Reino DM, Grisi MF, Taba M, Jr., Souza SL, et al. A Randomized comparative clinical study of two surgical procedures to improve root coverage with the acellular dermal matrix graft. *J Clin Periodontol*. 2012;39(9):871-8.
134. Tavelli L, McGuire MK, Zucchelli G, Rasperini G, Feinberg SE, Wang HL, et al. Extracellular matrix-based scaffolding technologies for periodontal and peri-implant soft tissue regeneration. *Journal of periodontology*. 2020;91(1):17-25.
135. Urban IA, Nagy K, Werner S, Meyer M. Evaluation of the Combination of Strip Gingival Grafts and a Xenogeneic Collagen Matrix for the Treatment of Severe Mucogingival Defects: A Human Histologic Study. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2019;39(1).
136. Urban IA, Lozada JL, Nagy K, Sanz M. Treatment of severe mucogingival defects with a combination of strip gingival grafts and a xenogeneic collagen matrix: a prospective case series study. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2015;35(3):345-53.
137. Qiu X, Li X, Li F, Hu D, Wen Z, Wang Y, et al. Xenogeneic collagen matrix versus free gingival graft for augmenting keratinized mucosa around posterior mandibular implants: a randomized clinical trial. *Clinical Oral Investigations*. 2023;27(5):1953-64.
138. Asaka T, Ohga N, Yamazaki Y, Sato J, Satoh C, Kitagawa Y. Platelet-rich fibrin may reduce the risk of delayed recovery in tooth-extracted patients undergoing oral bisphosphonate therapy: a trial study. *Clin Oral Investig*. 2017;21(7):2165-72.
139. Harmon K, Hanson R, Bowen J, Greenberg S, Magaziner E, Vandenbosch J, et al. Guidelines for the use of platelet rich plasma. 2011.

140. Upputuri PK, Sivasubramanian K, Mark CSK, Pramanik M. Recent developments in vascular imaging techniques in tissue engineering and regenerative medicine. *BioMed research international*. 2015;2015(1):783983.
141. Guo Sa, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *Journal of dental research*. 2010;89(3):219-29.
142. Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thrombosis and haemostasis*. 2011;105(S 06):S13-S33.
143. Lundquist R, Holmstrøm K, Clausen C, Jørgensen B, Karlsmark T. Characteristics of an autologous leukocyte and platelet-rich fibrin patch intended for the treatment of recalcitrant wounds. *Wound Repair and Regeneration*. 2013;21(1):66-76.
144. 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.
145. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant dentistry*. 2001;10(4):225-8.
146. Re M. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998;85:638-46.
147. Amable PR, Carias RBV, Teixeira MVT, da Cruz Pacheco Í, Corrêa do Amaral RJF, Granjeiro JM, et al. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem cell research & therapy*. 2013;4:1-13.
148. Jameson CA. Autologous platelet concentrate for the production of platelet gel. *Laboratory Medicine*. 2007;38(1):39-42.
149. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2004;62(4):489-96.
150. El-Sharkawy H, Kantarci A, Dedy J, Hasturk H, Liu H, Alshahat M, et al. Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. *J Periodontol*. 2007;78(4):661-9.
151. Choukroun JM, Richard J. Understanding platelet-rich fibrin. (No Title). 2021.
152. Kobayashi E, Flückiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, et al. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clinical oral investigations*. 2016;20:2353-60.

153. 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 in biotechnology*. 2009;27(3):158-67.
154. Miron RJ, Moraschini V, Estrin NE, Shibli JA, Cosgarea R, Jepsen K, et al. Periodontal Regeneration using Platelet-Rich Fibrin. Furcation defects: a systematic review with meta-analysis. *Periodontology 2000*. 2025;97(1):191-214.
155. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard M-O, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2006;101(3):e56-e60.
156. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. 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):e37-44.
157. Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier JB. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *Journal of periodontology*. 2010;81(4):546-55.
158. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunité en parodontologie: le PRF. *Implantodontie*. 2001;42(55):e62.
159. Toffler M, Toscano N, Holtzclaw D, Corso MD, Ehrenfest DD. Introducing Choukroun's platelet rich fibrin (PRF) to the reconstructive surgery milieu. *J Implant Adv Clin Dent*. 2009;1(6):21-30.
160. Tsay RC, Vo J, Burke A, Eisig SB, Lu HH, Landesberg R. Differential growth factor retention by platelet-rich plasma composites. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2005;63(4):521-8.
161. Hauser F, Gaydarov N, Badoud I, Vazquez L, Bernard J-P, Ammann P. Clinical and histological evaluation of postextraction platelet-rich fibrin socket filling: a prospective randomized controlled study. *Implant dentistry*. 2013;22(3):295-303.
162. Kang Y-H, Jeon SH, Park J-Y, Chung J-H, Choung Y-H, Choung H-W, et al. Platelet-rich fibrin is a Bioscaffold and reservoir of growth factors for tissue regeneration. *Tissue Engineering Part A*. 2011;17(3-4):349-59.
163. Suttapreyasri S, Leepong N. Influence of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2013;24(4):1088-94.

164. Temmerman A, Vandessel J, Castro A, Jacobs R, Teughels W, Pinto N, et al. The use of leucocyte and platelet-rich fibrin in socket management and ridge preservation: a split-mouth, randomized, controlled clinical trial. *Journal of clinical periodontology*. 2016;43(11):990-9.
165. Simonpieri A, Choukroun J, Del Corso M, Sammartino G, Ehrenfest DMD. Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte-and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six-year experience. *Implant dentistry*. 2011;20(1):2-12.
166. Zhang Y, Tangl S, Huber CD, Lin Y, Qiu L, Rausch-Fan X. Effects of Choukroun's platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with deproteinized bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation: a histological and histomorphometric study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2012;40(4):321-8.
167. Bozkurt Doğan Ş, Öngöz Dede F, Ballı U, Atalay EN, Durmuşlar MC. Concentrated growth factor in the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial. *Journal of clinical periodontology*. 2015;42(9):868-75.
168. Öncü E. The Use of Platelet-Rich Fibrin Versus Subepithelial Connective Tissue Graft in Treatment of Multiple Gingival Recessions: A Randomized Clinical Trial. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2017;37(2):265-71.
169. Keceli HG, Kamak G, Erdemir EO, Evginer MS, Dolgun A. The adjunctive effect of Platelet-Rich Fibrin to Connective Tissue Graft in the treatment of buccal recession defects: results of a randomized, parallel-group controlled trial. *Journal of periodontology*. 2015;86(11):1221-30.
170. Jankovic S, Aleksic Z, Milinkovic I, Dimitrijevic B. The coronally advanced flap in combination with platelet-rich fibrin (PRF) and enamel matrix derivative in the treatment of gingival recession: a comparative study. *European Journal of Esthetic Dentistry*. 2010;5(3).
171. Agarwal SK, Jhingran R, Bains VK, Srivastava R, Madan R, Rizvi I. Patient-centered evaluation of microsurgical management of gingival recession using coronally advanced flap with platelet-rich fibrin or amnion membrane: A comparative analysis. *European journal of dentistry*. 2016;10(01):121-33.

172. Moraschini V, Barboza EdSP. Use of platelet-rich fibrin membrane in the treatment of gingival recession: A systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontology*. 2016;87(3):281-90.
173. Jankovic S, Aleksic Z, Klokkevold P, Lekovic V, Dimitrijevic B, Barrie Kenney E, et al. Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*. 2012;32(2):165.
174. Femminella B, Iaconi MC, Di Tullio M, Romano L, Sinjari B, D'Arcangelo C, et al. 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. *Journal of periodontology*. 2016;87(2):103-13.
175. Sharma A, Pradeep AR. Autologous platelet-rich fibrin in the treatment of mandibular degree II furcation defects: A randomized clinical trial. *Journal of periodontology*. 2011;82(10):1396-403.
176. Bajaj P, Pradeep A, Agarwal E, Rao NS, Naik SB, Priyanka N, et al. Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of mandibular degree II furcation defects: a randomized controlled clinical trial. *Journal of periodontal research*. 2013;48(5):573-81.
177. Pradeep A, Karvekar S, Nagpal K, Patnaik K, Raju A, Singh P. Rosuvastatin 1.2 mg in situ gel combined with 1: 1 mixture of autologous platelet-rich fibrin and porous hydroxyapatite bone graft in surgical treatment of mandibular class II furcation defects: A randomized clinical control trial. *Journal of periodontology*. 2016;87(1):5-13.
178. Gupta SJ, Jhingran R, Gupta V, Bains VK, Madan R, Rizvi I. Efficacy of platelet-rich fibrin vs. enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intrabony defects: a clinical and cone beam computed tomography study. *Journal of the International Academy of Periodontology*. 2014;16(3):86-96.
179. Csifó-Nagy BK, Sólyom E, Bognár VL, Nevelits A, Dőri F. Efficacy of a new-generation platelet-rich fibrin in the treatment of periodontal intrabony defects: a randomized clinical trial. *BMC Oral Health*. 2021;21:1-10.
180. Sam G, Amol NV. Clinical evaluation of autologous platelet rich fibrin in horizontal alveolar bony defects. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2014;8(11):ZC43.

181. Pham TAV. Intrabony defect treatment with platelet-rich fibrin, guided tissue regeneration and open-flap debridement: a randomized controlled trial. *Journal of Evidence Based Dental Practice*. 2021;21(3):101545.
182. Miron RJ, Pikos MA, Zhang Y, Fretwurst T. Guided bone regeneration with platelet rich fibrin. *Platelet Rich Fibrin in Regenerative Dentistry: Biological Background and Clinical Indications: Biological Background and Clinical Indications*. 2017:159-83.
183. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, Choukroun J. Platelet-rich fibrin and soft tissue wound healing: a systematic review. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 2017;23(1):83-99.
184. Ratajczak J, Vanganswinkel T, Gervois P, Merckx G, Hilken P, Quirynen M, et al. Angiogenic properties of 'leukocyte-and platelet-rich fibrin'. *Scientific reports*. 2018;8(1):14632.
185. Yoon J-S, Lee S-H, Yoon H-J. The influence of platelet-rich fibrin on angiogenesis in guided bone regeneration using xenogenic bone substitutes: A study of rabbit cranial defects. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2014;42(7):1071-7.
186. Engler-Pinto A, Siéssere S, Calefi A, Oliveira L, Ervolino E, de Souza S, et al. Effects of leukocyte-and platelet-rich fibrin associated or not with bovine bone graft on the healing of bone defects in rats with osteoporosis induced by ovariectomy. *Clinical oral implants research*. 2019;30(10):962-76.
187. Fahimipour F, Bastami F, Khoshzaban A, Jahangir S, Eslaminejad MB, Khayyatan F, et al. Critical-sized bone defects regeneration using a bone-inspired 3D bilayer collagen membrane in combination with leukocyte and platelet-rich fibrin membrane (L-PRF): An in vivo study. *Tissue and Cell*. 2020;63:101326.
188. Karayürek F, Kadiroğlu ET, Nergiz Y, Akçay NC, Tunik S, Kanay BE, et al. Combining platelet rich fibrin with different bone graft materials: An experimental study on the histopathological and immunohistochemical aspects of bone healing. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2019;47(5):815-25.
189. Knapen M, Gheldof D, Drion P, Layrolle P, Rompen E, Lambert F. Effect of leukocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF) on bone regeneration: a study in rabbits. *Clinical implant dentistry and related research*. 2015;17:e143-e52.
190. Steenvoorde P, Van Doorn L, Naves C, Oskam J. Use of autologous platelet-rich fibrin on hard-to-heal wounds. *Journal of wound care*. 2008;17(2):60-3.

191. Desai CB, Mahindra UR, Kini YK, Bakshi MK. Use of platelet-rich fibrin over skin wounds: modified secondary intention healing. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*. 2013;6(1):35-7.
192. Sclafani AP. Safety, efficacy, and utility of platelet-rich fibrin matrix in facial plastic surgery. *Archives of facial plastic surgery*. 2011;13(4):247-51.
193. Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, et al. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *J Oral Implantol*. 2014;40(6):679-89.
194. Kobayashi E, Flückiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, et al. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clin Oral Investig*. 2016;20(9):2353-60.
195. Miron RJ, Chai J, Zhang P, Li Y, Wang Y, Mourão CFdAB, et al. A novel method for harvesting concentrated platelet-rich fibrin (C-PRF) with a 10-fold increase in platelet and leukocyte yields. *Clinical oral investigations*. 2020;24:2819-28.
196. O'Connell SM. Safety issues associated with platelet-rich fibrin method. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103(5):587; author reply -93.
197. Tsujino T, Takahashi A, Yamaguchi S, Watanabe T, Isobe K, Kitamura Y, et al. Evidence for Contamination of Silica Microparticles in Advanced Platelet-Rich Fibrin Matrices Prepared Using Silica-Coated Plastic Tubes. *Biomedicines*. 2019;7(2).
198. 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.
199. Tunalı M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Yaprak E, Toker H, et al. A novel platelet concentrate: titanium-prepared platelet-rich fibrin. *Biomed Res Int*. 2014;2014:209548.
200. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Ghanaati S, et al. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clin Oral Investig*. 2017;21(8):2619-27.
201. Choukroun J, Ghanaati rS. Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich-fibrin (PRF) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors: the first introduction to the low speed centrifugation concept. *European journal of trauma and emergency surgery*. 2018;44:87-95.

202. Lucarelli E, Beretta R, Dozza B, Tazzari P, O'Connell S, Ricci F, et al. A recently developed bifacial platelet-rich fibrin matrix. *European cells & materials*. 2010;20:13-23.
203. Kim T-H, Kim S-H, Sándor GK, Kim Y-D. Comparison of platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), and concentrated growth factor (CGF) in rabbit-skull defect healing. *Archives of oral biology*. 2014;59(5):550-8.
204. Smith PC, Martínez C, Cáceres M, Martínez J. Research on growth factors in periodontology. *Periodontol 2000*. 2015;67(1):234-50.
205. Wang X, Zhang Y, Choukroun J, Ghanaati S, Miron RJ. Effects of an injectable platelet-rich fibrin on osteoblast behavior and bone tissue formation in comparison to platelet-rich plasma. *Platelets*. 2018;29(1):48-55.
206. DiGiovanni CW, Petricek JM. The evolution of rhPDGF-BB in musculoskeletal repair and its role in foot and ankle fusion surgery. *Foot and Ankle Clinics*. 2010;15(4):621-40.
207. Lichtman MK, Otero-Vinas M, Falanga V. Transforming growth factor beta (TGF- β) isoforms in wound healing and fibrosis. *Wound repair and regeneration*. 2016;24(2):215-22.
208. Seeger MA, Paller AS. The roles of growth factors in keratinocyte migration. *Advances in wound care*. 2015;4(4):213-24.
209. Alexander PB, Yuan L, Yang P, Sun T, Chen R, Xiang H, et al. EGF promotes mammalian cell growth by suppressing cellular senescence. *Cell research*. 2015;25(1):135-8.
210. Zeng Y, Fu BM. Angiogenesis and Microvascular Permeability. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2025;15(1).
211. Choukroun J, Ghanaati rS. Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich-fibrin (PRF) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors: the first introduction to the low speed centrifugation concept. *European journal of trauma and emergency surgery*. 2018;44(1):87-95.
212. Wang X, Zhang Y, Choukroun J, Ghanaati S, Miron RJ. Behavior of Gingival Fibroblasts on Titanium Implant Surfaces in Combination with either Injectable-PRF or PRP. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2).

213. Moraschini V, Miron RJ, Mourao CFdAB, Louro RS, Sculean A, da Fonseca LAM, et al. Antimicrobial effect of platelet-rich fibrin: a systematic review of in vitro evidence-based studies. *Periodontology 2000*. 2024;94(1):131-42.
214. Amaral Valladão CA, Freitas Monteiro M, Joly JC. Guided bone regeneration in staged vertical and horizontal bone augmentation using platelet-rich fibrin associated with bone grafts: a retrospective clinical study. *International journal of implant dentistry*. 2020;6:1-10.
215. Chenchev IL, Ivanova VV, Neychev DZ, Cholakova RB. Application of platelet-rich fibrin and injectable platelet-rich fibrin in combination of bone substitute material for alveolar ridge augmentation-a case report. *Folia medica*. 2017;59(3):362-6.
216. Kızıltoprak M, Uslu MÖ. Comparison of the effects of injectable platelet-rich fibrin and autologous fibrin glue applications on palatal wound healing: a randomized controlled clinical trial. *Clinical oral investigations*. 2020;24:4549-61.
217. Saglam E, Ozsagir ZB, Unver T, Alinca SB, Toprak A, Tunalı M. Efficacy of injectable platelet-rich fibrin in the erosive oral lichen planus: a split-mouth, randomized, controlled clinical trial. *Journal of Applied Oral Science*. 2021;29:e20210180.
218. Ucak Turer O, Ozcan M, Alkaya B, Surmeli S, Seydaoglu G, Haytac MC. Clinical evaluation of injectable platelet-rich fibrin with connective tissue graft for the treatment of deep gingival recession defects: A controlled randomized clinical trial. *Journal of clinical periodontology*. 2020;47(1):72-80.
219. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Sculean A, Zhang Y. Optimization of platelet-rich fibrin. *Periodontology 2000*. 2024;94(1):79-91.
220. Quirynen M, Siawasch SAM, Yu J, Miron RJ. Essential principles for blood centrifugation. *Periodontology 2000*. 2025;97(1):43-51.
221. Fujioka-Kobayashi M, Kono M, Katagiri H, Schaller B, Zhang Y, Sculean A, et al. Histological comparison of Platelet rich fibrin clots prepared by fixed-angle versus horizontal centrifugation. *Platelets*. 2021;32(3):413-9.
222. Miron RJ, Chai J, Zheng S, Feng M, Sculean A, Zhang Y. A novel method for evaluating and quantifying cell types in platelet rich fibrin and an introduction to horizontal centrifugation. *Journal of biomedical materials research Part A*. 2019;107(10):2257-71.

223. Ferreira Sávio DdS, Silva LMPd, Reis GGD, Denardi RJ, Costa NMMd, Chaves Furlaneto FA, et al. Effects of platelet-rich fibrin produced by three centrifugation protocols on bone neoformation in defects created in rat calvaria. *Platelets*. 2023;34(1):2228417.
224. Lourenço ES, Rocha NRS, de Lima Barbosa R, Mello-Machado RC, de Souza Lima VH, Leite PEC, et al. Investigating the Biological Efficacy of Albumin-Enriched Platelet-Rich Fibrin (Alb-PRF): A Study on Cytokine Dynamics and Osteoblast Behavior. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(21):11531.
225. Wend S, Kubesch A, Orlowska A, Al-Maawi S, Zender N, Dias A, et al. 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.
226. Choukroun J, Ghanaati S. Introducing the low-speed centrifugation concept. *Platelet Rich Fibrin in Regenerative Dentistry: Biological Background and Clinical Indications: Biological Background and Clinical Indications*. 2017:33-46.
227. Feng M, Wang Y, Zhang P, Zhao Q, Yu S, Shen K, et al. Antibacterial effects of platelet-rich fibrin produced by horizontal centrifugation. *International journal of oral science*. 2020;12(1):32.
228. Gheno E, Mourão CFdAB, Mello-Machado RCd, Stellet Lourenco E, Miron RJ, Catarino KFF, et al. In vivo evaluation of the biocompatibility and biodegradation of a new denatured plasma membrane combined with liquid PRF (Alb-PRF). *Platelets*. 2021;32(4):542-54.
229. Manasa B, Baiju K, Ambili R. Efficacy of injectable platelet-rich fibrin (i-PRF) for gingival phenotype modification: a split-mouth randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Investigations*. 2023;27(6):3275-83.
230. Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta odontologica scandinavica*. 1964;22(1):121-35.
231. Løe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta odontologica scandinavica*. 1963;21(6):533-51.
232. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International dental journal*. 1975;25(4):229-35.
233. Miron RJ, Gruber R, Farshidfar N, Sculean A, Zhang Y. Ten years of injectable platelet-rich fibrin. *Periodontology 2000*. 2024;94(1):92-113.

234. Farshidfar N, Apaza Alccayhuaman KA, Estrin NE, Ahmad P, Sculean A, Zhang Y, et al. Advantages of horizontal centrifugation of platelet-rich fibrin in regenerative medicine and dentistry. *Periodontol 2000*. 2025.
235. Manjunath RS, Rana A, Sarkar A. Gingival biotype assessment in a healthy periodontium: transgingival probing method. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2015;9(5):ZC66.
236. Zawawi KH, Al-Zahrani MS. Gingival biotype in relation to incisors' inclination and position. *Saudi medical journal*. 2014;35(11):1378.
237. Collins JR, Pannuti CM, Veras K, Ogando G, Brache M. Gingival phenotype and its relationship with different clinical parameters: a study in a Dominican adult sample. *Clinical Oral Investigations*. 2021;25(8):4967-73.
238. Agarwal V, Mehrotra N, Vijay V. Gingival biotype assessment: variations in gingival thickness with regard to age, gender, and arch location. *Indian Journal of Dental Sciences*. 2017;9(1):12-5.
239. Lee WZ, Ong MM, Yeo ABK. Gingival profiles in a select Asian cohort: A pilot study. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*. 2018;9(1):e12269.
240. Shao Y, Yin L, Gu J, Wang D, Lu W, Sun Y. Assessment of periodontal biotype in a young Chinese population using different measurement methods. *Scientific reports*. 2018;8(1):11212.
241. Pascual A, Barallat L, Santos A, Levi Jr P, Vicario M, Nart J, et al. Comparison of periodontal biotypes between maxillary and mandibular anterior teeth: A clinical and radiographic study. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2017;37(4).
242. Ghassemian M, Lajolo C, Semeraro V, Giuliani M, Verdugo F, Pirronti T, et al. Relationship between biotype and bone morphology in the lower anterior mandible: an observational study. *Journal of periodontology*. 2016;87(6):680-9.
243. Furuta M, Ekuni D, Irie K, Azuma T, Tomofuji T, Ogura T, et al. Sex differences in gingivitis relate to interaction of oral health behaviors in young people. *Journal of periodontology*. 2011;82(4):558-65.
244. Stein JM, Lintel-Höping N, Hammächer C, Kasaj A, Tamm M, Hanisch O. The gingival biotype: measurement of soft and hard tissue dimensions - a radiographic morphometric study. *J Clin Periodontol*. 2013;40(12):1132-9.

245. Pascual A, Barallat L, Santos A, Levi P, Jr., Vicario M, Nart J, et al. Comparison of Periodontal Biotypes Between Maxillary and Mandibular Anterior Teeth: A Clinical and Radiographic Study. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2017;37(4):533-9.
246. La Rocca AP, Alemany AS, Levi Jr P, Juan MV, Molina JN, Weisgold AS. Anterior maxillary and mandibular biotype: relationship between gingival thickness and width with respect to underlying bone thickness. *Implant dentistry*. 2012;21(6):507-15.
247. Alkan Ö, Kaya Y, Tunca M, Keskin S. Changes in the gingival thickness and keratinized gingival width of maxillary and mandibular anterior teeth after orthodontic treatment. *The Angle Orthodontist*. 2021;91(4):459-67.
248. Rathod SR, Gonde NP, Kolte AP, Bawankar PV. Quantitative analysis of gingival phenotype in different types of malocclusion in the anterior esthetic zone. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2020;24(5):414-20.
249. Dridi S-M, Ameline C, Masucci C, Fontas E, Charavet C. Gingival phenotype prevalence of lower incisors and associated risk indicators in the French dental student population: a cross-sectional study. *Clinical Oral Investigations*. 2025;29(2):130.
250. Ranga P, John J. Evaluation of the thickness of facial anterior gingiva and posterior palatal mucosa by transgingival probing. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2015;8(5):565.
251. Bin Bahar BSK, Alkhalidy SR, Kaklamanos EG, Athanasiou AE. Do orthodontic patients develop more gingival recession in anterior teeth compared to untreated individuals? A systematic review of controlled studies. *Int Orthod*. 2020;18(1):1-9.
252. Jati AS, Furquim LZ, Consolaro A. Gingival recession: its causes and types, and the importance of orthodontic treatment. *Dental press journal of orthodontics*. 2016;21(3):18-29.
253. Koppolu P, Al Arabi AA, Al Khayri MJ, Alfaraj FA, Alsafwani WM, Alhozaimi SF, et al. Correlation between Gingival Thickness and Occurrence of Gingival Recession. *J Pharm Bioallied Sci*. 2023;15(Suppl 1):S495-s501.
254. Boke F, Gazioglu C, Akkaya S, Akkaya M. Relationship between orthodontic treatment and gingival health: A retrospective study. *European journal of dentistry*. 2014;8(03):373-80.

255. Mayer M, Pontesa P, Pignatari A, Weckx L. Caries prevalence, levels of mutans streptococci, and gingival and plaque indices in 3.0-to 5.0-year-old mouth breathing children. *Caries research*. 2004;38(6).
256. Ballikaya E, Dogan BG, Onay O, Tekcicek MU. Oral health status of children with mouth breathing due to adenotonsillar hypertrophy. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2018;113:11-5.
257. Balaji S. Tobacco smoking and surgical healing of oral tissues: a review. *Indian Journal of Dental Research*. 2008;19(4):344-8.
258. Gray JL. When not to perform root coverage procedures. *Journal of periodontology*. 2000;71(6):1048-50.
259. Jin L, Wong KY, Leung WK, Corbet EF. Comparison of treatment response patterns following scaling and root planing in smokers and non-smokers with untreated adult periodontitis. *J Clin Dent*. 2000;11(2):35-41.
260. Buduneli N, Scott DA. Tobacco-induced suppression of the vascular response to dental plaque. *Molecular oral microbiology*. 2018;33(4):271-82.
261. Kallala R, Barrow J, Graham SM, Kanakaris N, Giannoudis PV. The in vitro and in vivo effects of nicotine on bone, bone cells and fracture repair. *Expert opinion on drug safety*. 2013;12(2):209-33.
262. Sørensen LT. Wound healing and infection in surgery: the pathophysiological impact of smoking, smoking cessation, and nicotine replacement therapy: a systematic review. *Annals of surgery*. 2012;255(6):1069-79.
263. da Costa FA, Perussolo J, Dias DR, Araújo MG. Identification of thin and thick gingival phenotypes by two transparency methods: a diagnostic accuracy study. *Journal of Periodontology*. 2023;94(5):673-82.
264. Bertl K, Al-Hotheiry M, Sun D, Olofsson J, Lettner S, Gotfredsen K, et al. Are colored periodontal probes reliable to classify the gingival phenotype in terms of gingival thickness? *Journal of Periodontology*. 2022;93(3):412-22.
265. Schwarz L, Unger E, Gahleitner A, Rausch-Fan X, Jonke E. A novel approach for gingiva thickness measurements around lower anterior teeth by means of dental magnetic resonance imaging. *Clinical Oral Investigations*. 2023;28(1):18.
266. Aşkın D, Tayman MA, Çelik B, Kamburoğlu K, Özen D. Comparison of gingival and periodontal phenotype classification methods and phenotype-related clinical parameters: cross-sectional observational study. *BMC Oral Health*. 2025;25(1):620.

267. Eghbali A, De Rouck T, De Bruyn H, Cosyn J. The gingival biotype assessed by experienced and inexperienced clinicians. *J Clin Periodontol*. 2009;36(11):958-63.
268. Kan JY, Rungcharassaeng K, Umezu K, Kois JC. Dimensions of peri-implant mucosa: an evaluation of maxillary anterior single implants in humans. *Journal of periodontology*. 2003;74(4):557-62.
269. Yildirim Bolat S, Lutfioglu M. Evaluation of gingival phenotype: the role of gingival thickness measurements from different vertical gingival levels. *Clin Oral Investig*. 2025;29(1):87.
270. Nisanci Yilmaz MN, Koseoglu Secgin C, Ozemre MO, İnonu E, Aslan S, Bulut S. Assessment of gingival thickness in the maxillary anterior region using different techniques. *Clinical Oral Investigations*. 2022;26(11):6531-8.
271. Kloukos D, Koukos G, Gkantidis N, Sculean A, Katsaros C, Stavropoulos A. Transgingival probing: a clinical gold standard for assessing gingival thickness. *Quintessence Int*. 2021;52(5):394-401.
272. Alves PHM, Alves T, Pegoraro TA, Costa YM, Bonfante EA, de Almeida A. Measurement properties of gingival biotype evaluation methods. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2018;20(3):280-4.
273. Geibel M-A, Schreiber E, Bracher A, Hell E, Ulrici J, Sailer L, et al., editors. Assessment of apical periodontitis by MRI: a feasibility study. *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*; 2015: © Georg Thieme Verlag KG.
274. Kim Y-S, Park J-S, Jang Y-H, Son J-H, Kim W-K, Lee Y-K, et al. Accuracy of periodontal probe visibility in the assessment of gingival thickness. *Journal of Periodontal & Implant Science*. 2020;51(1):30.
275. Gánti B, Bednarz W, Kőműves K, Vág J. Reproducibility of the PIROP ultrasonic biometer for gingival thickness measurements. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*. 2019;31(3):263-7.
276. Younes F, Eghbali A, Raes M, De Bruyckere T, Cosyn J, De Bruyn H. Relationship between buccal bone and gingival thickness revisited using non-invasive registration methods. *Clinical oral implants research*. 2016;27(5):523-8.
277. Zucchelli G, Mounssif I, Mazzotti C, Montebugnoli L, Sangiorgi M, Mele M, et al. Does the dimension of the graft influence patient morbidity and root coverage outcomes? A randomized controlled clinical trial. *Journal of clinical periodontology*. 2014;41(7):708-16.

278. Sharma S, Thakur SL, Joshi SK, Kulkarni SS. Measurement of gingival thickness using digital vernier caliper and ultrasonographic method: a comparative study. *Journal of investigative and clinical dentistry*. 2014;5(2):138-43.
279. Savitha B, Vandana K. Comparative assesment of gingival thickness using transgingival probing and ultrasonographic method. *Indian journal of dental research*. 2005;16(4):135-9.
280. Rodrigues DM, Chambrone L, Montez C, Luz DP, Barboza EP. Current landmarks for gingival thickness evaluation in maxillary anterior teeth: a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2023;27(4):1363-89.
281. Cairo F, Burkhardt R. Minimal invasiveness in gingival augmentation and root coverage procedures. *Periodontol 2000*. 2023;91(1):45-64.
282. Gil A, Bakhshalian N, Min S, Nart J, Zadeh HH. Three-Dimensional Volumetric Analysis of Multiple Gingival Recession Defects Treated by the Vestibular Incision Subperiosteal Tunnel Access (VISTA) Procedure. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2019;39(5).
283. Feuillet D, Keller J-F, Agossa K. Interproximal Tunneling with a Customized Connective Tissue Graft: A Microsurgical Technique for Interdental Papilla Reconstruction. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2018;38(6).
284. Stefanini M, Marzadori M, Aroca S, Felice P, Sangiorgi M, Zucchelli G. Decision making in root-coverage procedures for the esthetic outcome. *Periodontology 2000*. 2018;77(1):54-64.
285. Cairo F, Nieri M, Pagliaro U. Efficacy of periodontal plastic surgery procedures in the treatment of localized facial gingival recessions. A systematic review. *Journal of clinical periodontology*. 2014;41:S44-S62.
286. Zucchelli G, Tavelli L, Barootchi S, Stefanini M, Rasperini G, Valles C, et al. The influence of tooth location on the outcomes of multiple adjacent gingival recessions treated with coronally advanced flap: a multicenter re-analysis study. *Journal of Periodontology*. 2019;90(11):1244-51.
287. Rebele SF, Zuhr O, Schneider D, Jung RE, Hürzeler MB. Tunnel technique with connective tissue graft versus coronally advanced flap with enamel matrix derivative for root coverage: a RCT using 3D digital measuring methods. Part II. Volumetric studies on healing dynamics and gingival dimensions. *Journal of clinical periodontology*. 2014;41(6):593-603.

288. Cairo F, Pagliaro U, Nieri M. Treatment of gingival recession with coronally advanced flap procedures: a systematic review. *Journal of clinical periodontology*. 2008;35:136-62.
289. Zucchelli G, De Sanctis M. Long-term outcome following treatment of multiple Miller class I and II recession defects in esthetic areas of the mouth. *Journal of periodontology*. 2005;76(12):2286-92.
290. López A, Nart J, Santos A, Alcázar J, Freixa O. Assessment of morbidity after periodontal resective surgery. *Journal of periodontology*. 2011;82(11):1563-9.
291. Cairo F, Barootchi S, Tavelli L, Barbato L, Wang HL, Rasperini G, et al. Aesthetic- And patient-related outcomes following root coverage procedures: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*. 2020;47(11):1403-15.
292. NART MOLINA J. Assessment of Morbidity After Periodontal Resective Surgery. 2011.
293. Cobb CM. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. *Journal of clinical periodontology*. 2002;29:22-32.
294. Kapa BP, N KS, G VG, Mehta DS. Coronally Advanced Flap Combined With Sticky Bone and i-PRF-Coated Collagen Membrane to Treat Single Maxillary Gingival Recessions: Case Series. *Clin Adv Periodontics*. 2022;12(3):147-51.
295. Dohle E, El Bagdadi K, Sader R, Choukroun J, James Kirkpatrick C, Ghanaati S. Platelet-rich fibrin-based matrices to improve angiogenesis in an in vitro co-culture model for bone tissue engineering. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018;12(3):598-610.
296. Manasa B, Baiju KV, Ambili R. Efficacy of injectable platelet-rich fibrin (i-PRF) for gingival phenotype modification: a split-mouth randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2023;27(6):3275-83.
297. Kızıltoprak M, Uslu MÖ. Comparison of the effects of injectable platelet-rich fibrin and autologous fibrin glue applications on palatal wound healing: a randomized controlled clinical trial. *Clinical oral investigations*. 2020;24(12):4549-61.
298. Ozsagır ZB, Sağlam E, Sen Yılmaz B, Choukroun J, Tunali M. Injectable platelet-rich fibrin and microneedling for gingival augmentation in thin periodontal phenotype: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2020;47(4):489-99.

299. Alan R, Ercan E, Firatli Y, Firatli E, Tunalı M. Innovative i-PRF semisurgical method for gingival augmentation and root coverage in thin periodontal phenotypes: a preliminary study. *Quintessence Int.* 2023;54(9):734-43.
300. Kuka S, Ipci SD, Cakar G, Yılmaz S. Clinical evaluation of coronally advanced flap with or without platelet-rich fibrin for the treatment of multiple gingival recessions. *Clin Oral Investig.* 2018;22(3):1551-8.
301. Uzun BC, Ercan E, Tunalı M. Effectiveness and predictability of titanium-prepared platelet-rich fibrin for the management of multiple gingival recessions. *Clin Oral Investig.* 2018;22(3):1345-54.
302. Eren G, Atilla G. Platelet-rich fibrin in the treatment of localized gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2014;18(8):1941-8.
303. Abdelhaleem M, Saleh W, Elmeadawy S. Treatment of gingival recession with vestibular incision subperiosteal tunnel access and advanced platelet-rich fibrin. *BMC Oral Health.* 2025;25(1):63.
304. Miron RJ, Moraschini V, Del Fabbro M, Piattelli A, Fujioka-Kobayashi M, Zhang Y, et al. Use of platelet-rich fibrin for the treatment of gingival recessions: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2020;24(8):2543-57.
305. Qiu Y, Shen K, Wei H, Zhang Y, Wang Y, Bai Y. Novel approach to soft tissue regeneration: in vitro study of compound hyaluronic acid and horizontal platelet-rich fibrin combination. *J Appl Oral Sci.* 2024;32:e20230294.
306. Collins E, Barr E, Zhang C, Steadman M, Gilger B, Henriksen ML. Methodology of easy-to-use horizontally centrifuged platelet-rich fibrin as a topical treatment for equine ulcerative keratitis in 5 horses. *J Am Vet Med Assoc.* 2025:1-10.
307. Afradi Z, Panahipour L, Abbas Zadeh S, Gruber R. PRF lysates modulate chemokine expression in oral squamous carcinoma and healthy epithelial cells. *Bioengineering.* 2024;11(8):746.
308. Olsson M, Lindhe J, Marinello CP. On the relationship between crown form and clinical features of the gingiva in adolescents. *J Clin Periodontol.* 1993;20(8):570-7.
309. Goldstein M, Boyan B, Cochran D, Schwartz Z. Human histology of new attachment after root coverage using subepithelial connective tissue graft. *Journal of clinical periodontology.* 2001;28(7):657-62.

310. Vučković M, Nikolić N, Milašin J, Đorđević V, Milinković I, Asotić J, et al. The effect of injectable platelet-rich fibrin use in the initial treatment of chronic periodontitis. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2020;148(5-6):280-5.
311. Torumtay Cin G, Lektemur Alpan A, Çevik Ö. Efficacy of injectable platelet-rich fibrin on clinical and biochemical parameters in non-surgical periodontal treatment: a split-mouth randomized controlled trial. *Clinical oral investigations*. 2023;28(1):46.
312. Çağırıran Gürbüz T, Meracı Yıldırım B. The clinical efficacy of injectable platelet-rich fibrin (i-PRF) as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy in smokers with periodontitis. *BMC Oral Health*. 2025;25(1):618.

