



T.C

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AĞIZ, DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**LÖKOSİT VE TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN
UYGULAMASININ SERBEST DİŞETİ GREFTİ VERİCİ BÖLGE
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Serap GÜLSEVER

DOKTORA TEZİ

ANKARA / 2014



T.C
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

LÖKOSİT VE TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN
UYGULAMASININ SERBEST DİŞETİ GREFTİ VERİCİ BÖLGE
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DOKTORA TEZİ

Dt. Serap GÜLSEVER

Danışman: Prof. Dr. Sina UÇKAN

ANKARA / 2014

T.C
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde Dt. Serap Gülsever tarafından yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 01/10/2014

Tez Konusu: “Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin Uygulamasının Serbest Dişeti Grefti Verici Bölge İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi”

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Sina UÇKAN

TEZ JÜRİSİ ÜYELERİ

Prof. Dr. Kenan Araz	Başkent Üniversitesi
Prof. Dr. Sina Uçkan	Medipol Üniversitesi
Prof. Dr. Hakan Hıfzı Tüz	Hacettepe Üniversitesi
Doç. Dr. Burak Bayram	Başkent Üniversitesi
Yrd. Doç. Dr. Ufuk Ateş	Başkent Üniversitesi



ONAY: Bu tez, Başkent Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulunun 01/10. / 2014 tarih ve 175.. Karar Sayısı ile kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Rengin ERDAL
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimimiz süresince engin bilgi ve tecrübesinden istifade etmemize imkan tanıyıp bizlere yol gösteren, her alandaki tutumu ile bizler için örnek teşkil eden değerli Hocam **Sayın Prof. Dr. Kenan ARAZ**'a,

Doktora eğitimime başladığım ilk günden tez çalışmamı tamamladığım güne kadar derin mesleki bilgisi ve emsalsiz öğretme azmiyle bizlere ışık tutup mesleğimizi bizlere daha çok sevdiren, mesleki açıdan kendisine borcumu asla ödeyemeyeceğim değerli Hocam **Sayın Prof. Dr. Sina UÇKAN**'a,

Başımız ne zaman sıkışsa yardımımıza koşan, tez çalışmam dahil asistanlığımın her aşamasında bana hep yardımcı olan ve mesleki gelişimimde büyük katkısı olan değerli Hocam ve Ağabeyim **Sayın Doç. Dr. Burak BAYRAM**'a,

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve birlikte çalışmadığımız zamanlarda bile bizlerden ilgisini esirgemeyen değerli Hocam ve Ablam **Sayın Doç. Dr. Firdevs VEZİROĞLU ŞENEL**'e,

Doktora eğitimimiz süresince bizlerden yardımlarını esirgemeyen ve mesleki tecrübelerini paylaşan değerli Hocam ve Ağabeyim **Sayın Yrd. Doç. Dr. Ufuk ATEŞ**'e,

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen değerli Hocam **Sayın Yrd. Doç. Dr. Yener OĞUZ**'a,

Kendisini tanımış olmayı doktora eğitimimin en güzel yanlarından biri olarak değerlendirdiğim ve asistanlık hayatım boyunca mesleki ve manevi anlamda bitmeyen desteğini her zaman şükranla hatırlayacağım değerli dostum **Sayın Yrd. Doç. Dr. Sıdika Sinem AKDENİZ**'e,

Doktora eğitimine beraber başladığım ve bugüne kadar kader ortaklığı yaptığım, bugünden sonra da bir ömürboyu dost kalmayı temenni ettiğim değerli arkadaşlarım **Sayın Dr. Dt. Nur ALTIPARMAK** ve **Sayın Dr. Dt. Seçil ÇUBUK**'a,

Doktora tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı değerli asistan arkadaşlarım **Sayın Dr. Dt. Tansu ERAKMAN** ve **Sayın Dt. Tuğçe AKIN**'a,

Beraber çalışmaktan her zaman keyif aldığım diğer bütün asistan arkadaşlarıma,

Diş Hekimliği Fakóltesi personeli başta olmak üzere, parçası olmaktan onur duyduğum **Başkent Üniversitesi'nin tüm çalışanlarına,**

Hayatım ve eğitimim boyunca desteklerini hep hissettiğim, sonsuz sevgileri, sabır ve özverileri ile bugünlere gelmemi sağlayan sevgili annem **Filiz BOZLAK**, babam **Ali İhsan BOZLAK** ve büyükannem **Seniha KÜNDÜK'e,**

Çalışmalarım sırasında benim için her türlü fedakarlığı gösteren, sonsuz sevgisi, sabrı ve hoşgörüsü ile bana her zaman destek olan sevgili eşim **Ozan GÜLSEVER'e**
Son olarak önümüzdeki aylarda aramıza katılmalarını beklediğimiz **Kızıma ve Oğluma,**

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

ÖZET

Serap Gülsever. Lökosit ve trombosit zengin fibrin uygulamasının serbest dişeti grefti verici bölge iyileşmesi üzerine etkilerinin değerlendirilmesi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Programı. Doktora tezi. Ankara. 2014.

Serbest dişeti grefti (SDG) operasyonu yapışık dişeti genişliğini arttırmak amacıyla en sık uygulanan cerrahi prosedürlerden biridir. Bu operasyon sırasında en çok tercih edilen verici bölge palatinal mukozadır ve rapor edilen postoperatif komplikasyonlar genellikle verici bölge ile ilgilidir. Greftin alındığı palatinal bölge sekonder iyileşmeye bırakıldığından; yara iyileşmesinin gecikmesi, kanama süresinin uzaması ve şiddetli ağrı gibi problemlerle sık karşılaşmaktadır.

Yüksek konsantrasyonda otojen büyüme faktörü içeren lökosit ve trombosit zengin fibrinin (L-TZF) yumuşak doku iyileşmesini hızlandırdığı düşünülmektedir. Literatürde L-TZF'nin yara örtücü bir membran olarak kullanımı ile ilgili sadece birkaç vaka örneği bulunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; SDG alındıktan sonra palatinal verici bölgeye yerleştirilip sütüre edilen L-TZF membranının yara iyileşmesi, hemostaz ve ağrı kontrolündeki etkinliğinin değerlendirilmesidir. Bu amaçla yapışık dişeti yetersizliği olan, 26 gönüllü erişkin hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda yapışık dişeti miktarını arttırmak için SDG operasyonu uygulanmış ve verici bölge olarak palatinal mukoza kullanılmıştır. Hastalar her grupta 13 hasta olmak üzere rastgele çalışma veya kontrol grubuna dahil edilmiştir. SDG alındıktan sonra, çalışma grubuna dahil edilen hastalarda verici bölgeye L-TZF yerleştirilip sütüre edilmiş, kontrol grubuna dahil edilen hastalarda ise verici bölge konvansiyonel olarak sekonder iyileşmeye bırakılmıştır. Hastalar operasyonu takiben 1., 3., 5., 7., günlerde ve 2., 3., 4., 5., 6. haftalarda takip edilmiştir. Palatinal donör saha ile ilgili ağrı, yanma hissi, kanama gibi komplikasyonlar değerlendirilerek kaydedilmiştir. Yara iyileşmesi ise hem görsel olarak hem de dijital görüntü analizi ile fotometrik olarak değerlendirilmiştir.

Damaktaki ağrı ve yanma hissi düzeyleri ilk 2 hafta boyunca çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Verici bölgede meydana gelen postoperatif kanama operasyondan sonraki 1. ve 3. günlerde çalışma grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Verici bölgenin çevre sağlıklı doku ile olan renk uyumu postoperatif 1., 3. ve 6. haftalarda çalışma grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Yara iyileşmesinin makroskobik değerlendirmesine göre klinik iyileşme indeksi skorları 3. ve 4. haftalarda çalışma grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Fotometrik değerlendirme sonuçlarına göre; verici bölge yara yüzey alanı çalışma ve kontrol gruplarında zamanla anlamlı şekilde azalmıştır. 3. gün ve 1., 2., 3., 4. haftalarda yara yüzey alanında başlangıca göre meydana gelen küçülme oranlarının, çalışma grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0,001$).

Sonuç olarak; L-TZF, palatinal donör sahada yara iyileşmesini hızlandırıp, postoperatif kanama ve ağrı şiddetini azaltarak SDG prosedüründe daha başarılı klinik sonuçlar elde edilmesine katkıda bulunmuştur. L-TZF'nin yara iyileşmesini hızlandırıcı ve postoperatif hasta konforunu artırıcı etkilerinden dolayı oral mukozadaki açık yara yüzeylerine uygulanması etkili bir yaklaşım olabilir.

Anahtar Kelimeler: Serbest dişeti grefti, lökosit ve trombosit zengin fibrin, yara iyileşmesi, membran, komplikasyonlar

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir (Proje No: D-KA13/15).

ABSTRACT

Serap Gulsever. Evaluation of the effect of leukocyte and platelet rich fibrin on wound healing of palatal donor sites after free gingival grafting procedures. Baskent University, Institute of Health Science. Department of Oral and Maxillofacial Surgery. PhD thesis. Ankara. 2014.

Free gingival grafting (FGG) is one of the most common surgical procedures used to increase width of attached gingiva. Hard palate has been the primary source of donor tissue in FGG procedures and most of the documented postoperative complications are associated with the donor site. The palatal donor sites heal with secondary intention so delay in wound healing, bleeding time prolongation and severe pain are common problems with these operations.

Leukocyte and platelet rich fibrin (L-PRF), containing high concentrations of autologous growth factors has been thought to accelerate soft tissue healing. In the literature there are only a few case reports associated with using of L-PRF as a membrane to cover the donor site.

The aim of this study was to evaluate the efficacy of L-PRF membrane application to the palatal donor site on wound healing, hemostasis and pain control after free gingival graft harvesting. Twenty-six adult volunteer patients with insufficient attached gingiva were included in this study. The patients to be included in the study were treated with FGG procedure in order to improve inadequate attached gingiva and FGG was harvested from the palatal mucosa. Patients were randomly assigned (13 per group) to the experimental or control groups. In the experimental group, L-PRF membrane was applied and sutured to the donor sites whereas in the control group donor sites were allowed to heal with secondary intention in a conventional way without L-PRF membrane after harvesting of FGG. Patients were observed at 1th, 3rd, 5th, 7th days and 2nd, 3rd, 4th, 5th and 6th weeks postoperatively. Complications such as pain, burning sensation, hemorrhage were evaluated and recorded. Wound healing was assessed visually and also photometrically by digital image analysis.

Palatal pain and burning sensation levels were statistically significantly lower in the experimental group than in the control group during postoperative two weeks ($p<0,001$). Postoperative hemorrhage in the donor site was significantly lower in the experimental group at 1. and 3. days ($p<0,001$). Color match of the donor site with the surrounding normal tissue was significantly higher in the experimental group at 1., 3. and 6. weeks postoperatively ($p<0,001$). The clinical healing index scores obtained according to the macroscopically evaluation of wound healing were significantly higher in the experimental group at 3rd and 4th weeks postoperatively ($p<0,001$). According to the photometric evaluations, donor site wound surface area decreased significantly with time in the experimental and control groups. Wound surface area reduction from baseline was significantly higher in the experimental group at 3rd day and 1st, 2nd, 3rd, 4th weeks postoperatively ($p<0,001$).

Based on the results of this study; L-PRF provided additional clinical benefits in the SDG procedures by accelerating wound healing at the palatal donor site, reducing postoperative hemorrhage and pain levels. The application of L-PRF membrane may be an efficacious approach to protect the raw oral mucosal wound areas by reducing healing time and postoperative patient discomfort.

Key Words: Free gingival graft, leukocyte and platelet rich fibrin, wound healing, membrane, complications.

This study was approved by Baskent University Institutional Review Board and Ethics Committee and supported by Research Fund of Baskent University (Project No: D-KA13/15).

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	x
SİMGELER ve KISALTMALAR	xiii
ŞEKİLLER	xv
TABLolar	xvii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Dişeti.....	4
2.1.1. Makroskobik yapısı.....	4
2.1.1.1. Serbest dişeti.....	4
2.1.1.2. İnterdental dişeti	4
2.1.1.3. Yapışık dişeti	4
2.1.2. Mikroskobik yapısı	5
2.1.2.1. Epitel	5
2.1.2.2. Bağ doku	6
2.1.3. Palatinal mukoza.....	7
2.2. Serbest Dişeti Grefti Operasyonu	7
2.2.1. Endikasyonları	9
2.2.2. Operasyon tekniği	10
2.2.2.1. Alıcı bölgenin hazırlanması.....	10
2.2.2.2. Serbest dişeti greftinin alınması.....	11
2.2.2.3. Greftin alıcı bölgeye sabitlenmesi.....	14
2.2.3. İyileşme paterni.....	14
2.2.3.1. Alıcı bölgede yara iyileşmesi	14
2.2.3.2. Verici bölgede yara iyileşmesi.....	16

2.2.4. Serbest dişeti grefti operasyonu komplikasyonları.....	16
2.3. Yara İyileşmesi	18
2.3.1. Yara İyileşmesi Evreleri	18
2.3.1.1. İnflamasyon evresi	19
2.3.1.2. Proliferasyon evresi (4-14. günler).....	22
2.3.1.3. Yeniden şekillenme evresi (8. günden 1. yıla kadar).....	24
2.3.2. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler.....	24
2.3.2.1. Lokal faktörler	25
2.3.2.2. Sistemik faktörler	26
2.3.3 Yara onarım tipleri	30
2.3.3.1. Primer yara iyileşmesi	30
2.3.3.2. Sekonder yara iyileşmesi	30
2.3.3.2. Tersiyer yara iyileşmesi	31
2.4. Lökosit Ve Trombositten Zengin Fibrin (L-TZF)	32
2.4.1. Trombosit konsantrasyonları.....	32
2.4.1.1. Büyüme faktörlerinin etki mekanizması.....	34
2.4.1.2. Trombositten zengin plazma (TZP)	34
2.4.1.3. Lökosit ve trombositte zengin fibrin (L-TZF).....	36
2.4.2. Trombositler	40
2.4.2.1. Trombosit büyüme faktörleri	41
2.4.3. Lökositler	43
2.4.3.1. İnflamatuar Sitokinler	44
2.4.3.2. İyileşme sitokinleri	45
2.4.4. Fibrin.....	46
2.4.5. Dolaşımdaki Kök Hücreler.....	46
2.4.6. L-TZF'nin Etki Mekanizması.....	46
2.4.7. L-TZF'nin Yara İyileşmesine Klinik Etkileri	48
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	51
3.1. Hasta Seçimi	51
3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	51
3.1.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri	51
3.2. Araştırma Planı	52

3.3. Cerrahi Yöntem.....	53
3.3.1. Alıcı bölgenin hazırlanması.....	53
3.3.2. Serbest dişeti greftinin alınması ve alıcı bölgeye yerleştirilmesi.....	54
3.3.3. Lökosit ve trombosit zengin fibrinin hazırlanması ve palatinal verici bölgeye uygulanması	56
3.3.4. Operasyon kayıtları	59
3.4. Operasyon Sonrası İşlemler	60
3.4.1. Operasyon sonrası bakım	60
3.4.2. Operasyon sonrası kayıtlar	61
3.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	67
4. BULGULAR	68
4.1. Demografik Özellikler	68
4.2. Verici Bölgede Hissedilen Ağrı	69
4.3. Verici Bölgede Hissedilen Yanma.....	72
4.4. Verici Bölgedeki Postoperatif Kanama.....	74
4.5. Verici Bölgenin Çevre Sağlıklı Doku ile Olan Renk Uyumu.....	77
4.6. Verici Bölge Yara Yüzey Alanı Ölçümleri.....	79
4.7. Klinik Yara İyileşme İndeksi	82
4.8. Korelasyonlar	84
5. TARTIŞMA	87
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	102
7. KAYNAKLAR	103

SİMGELER ve KISALTMALAR

ADM	: Asellüler dermal matriks
ADP	: Adenozin difosfat
Ark.	: Arkadaşları
ASA	: American Society of Anesthesiologists
ATP	: Adenozin trifosfat
BDG	: Bağ dokusu grefti
bFGF	: Bazik fibroblast büyüme faktörü
cTZP	: Konsantre trombosit zengin plazma
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
ESM	: Ekstrasellüler matriks
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
FGG	: Free gingival graft
HCl	: Hidroklorür
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL-1	: İnterlökin-1
IL-4	: İnterlökin-4
IL-6	: İnterlökin-6
L-PRF	: Leukocyte and platelet rich fibrin
L-TZF	: Lökosit ve trombosit zengin fibrin
L-TZP	: Lökosit ve trombosit zengin plazma
mg	: miligram
ml	: mililitre
mm	: milimetre
MMP-1	: Matriks metalloproteinaz-1
MMP-3	: Matriks metalloproteinaz-3
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
P-TZF	: Saf lökosit ve trombosit zengin fibrin
P-TZP	: Saf trombosit zengin plazma

RNA	: Ribonükleik asit
Rpm	: Dakikadaki devir sayısı
SBDG	: Subepitelyal bağ dokusu grefti
SDG	: Serbest dişeti grefti
TF-4	: Trombosit faktör-4
TFP	: Trombositten fakir plazma
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktörü- β
TK	: Trombosit konsantrasyonu
TNF-α	: Tümör nekrotizan factor- α
TZP	: Trombositten zengin plazma
VAS	: Görsel Analog Skala
Vb	: ve benzeri
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VEGFR	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü spesifik reseptörü
YDG	: Yapışık dişeti genişliği
yy	: yüzyıl
α	: alfa
β	: beta
%	: yüzde

ŞEKİLLER

Şekil

2.1. Yara iyileşme fazları	19
2.2. Trombosit konsantrasyonlarının matriks ve hücre yapısının şematik illüstrasyonu	33
2.3. cTZP protokolü	35
2.4. Fibrin matriksin 3 boyutlu yapısının şematik illüstrasyonu	38
2. 5. TZF protokolü	39
2.6. TZF protokolünü takiben tüpte oluşan tabakalar	39
3.1. Alıcı bölgenin hazırlanması	54
3.2. Serbest dişeti greftinin alınması	55
3.3. Serbest dişeti greftinin alıcı bölgeye yerleştirilmesi ve suture edilmesi	56
3.4. Antikoagulan içermeyen tüp ve kan alma kiti	57
3.5. Tezgah üstü tek aşamalı santrifüj cihazı ve L-TZF'nin tüp içerisindeki görünümü	57
3.6. L-TZF'nin uygulamaya hazır hale getirilmesi amacıyla kullanılan özel kutu, hemostat ve makas	58
3.7. L-TZF membranının elde edilmesi	58
3.8. L-TZF membranının palatinal verici bölgeye yerleştirilmesi ve suture edilmesi	59
3.9. Operasyon günü çekilen fotoğraf üzerinde verici bölge yara sınırlarının işaretlenmesi	63

Şekil

3.10. Verici bölge yara yüzey alanının piksel olarak hesaplanması	63
3.11. Steril kağıt cetvelin gerçek alanı bilinen kısmının sınırlarının işaretlenmesi	64
3.12. Cetvelin sınırları çizilen kısmının alanının piksel olarak hesaplanması	64
3.13. Postoperatif 3. günde çekilen fotoğraf üzerinde piksel olarak alan hesaplamaları	65
3.14. Postoperatif 1. haftada çekilen fotoğraf üzerinde piksel olarak alan hesaplamaları	65
3.15. Postoperatif 2. haftada çekilen fotoğraf üzerinde piksel olarak alan hesaplamaları	66
3.16. Postoperatif 3. haftada çekilen fotoğraf üzerinde piksel olarak alan hesaplamaları	66
3.17. Postoperatif 4. haftada çekilen fotoğraf üzerinde piksel olarak alan hesaplamaları	66
4.1. İzlem zamanlarına göre damakta hissedilen ağrı (VAS) skorları	71
4.2. İzlem zamanlarına göre damaktaki yanma hissi (VAS) skorları	73
4.3. İzlem zamanlarına göre verici bölgedeki postoperatif kanama skorları	76
4.4. İzlem zamanlarına göre verici bölgenin çevre sağlıklı doku ile olan renk uyumu skorları	78
4.5. İzlem zamanlarına göre verici bölge yara yüzey alanı ölçümleri	81
4.6. Verici bölge yara yüzey alanında operasyon gününe göre meydana gelen yüzdesel küçülme oranları	82
4.7. İzlem zamanlarına göre verici bölge klinik iyileşme indeksi skorları	83

TABLÖLAR

Tablo

4.1. Gruplara göre olguların demografik özellikleri	69
4.2. İzlem zamanlarına göre damakta hissedilen ağrı (VAS) skorları	70
4.3. İzlem zamanlarına göre damakta hissedilen ağrı (VAS) skorlarındaki değişimlerin gruplar arasında karşılaştırılması	72
4.4. İzlem zamanlarına göre damaktaki yanma hissi (VAS) skorları	73
4.5. İzlem zamanlarına göre damaktaki yanma hissi (VAS) skorlarındaki değişimlerin gruplar arasında karşılaştırılması	74
4.6. İzlem zamanlarına göre verici bölgedeki postoperatif kanama skorları	76
4.7. İzlem zamanlarına göre verici bölgedeki postoperatif kanama skorlarındaki değişimlerin gruplar arasında karşılaştırılması	77
4.8. İzlem zamanlarına göre verici bölgenin çevre sağlıklı doku ile olan renk uyumu skorları	78
4.9. İzlem zamanlarına göre verici bölgenin çevre sağlıklı doku ile olan renk uyumu skorlarındaki değişimlerin gruplar arasında karşılaştırılması	79
4.10. İzlem zamanlarına göre verici bölge yara yüzey alanı ölçümleri	80
4.11. Operasyon gününe göre ardışık diğer izlem zamanlarında verici bölge yara yüzey alanında meydana gelen yüzdesel küçülme oranlarının gruplar arasında karşılaştırılması	81
4.12. İzlem zamanlarına göre verici bölge klinik iyileşme indeksi skorları	83
4.13. İzlem zamanlarına göre verici bölge klinik iyileşme indeksi skorlarındaki değişimlerin gruplar arasında karşılaştırılması	84

Tablo

4.14. Tüm olgular içerisinde verici bölgenin operasyon günündeki yara yüzey alanı ile diğer klinik değişkenler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	85
4.15. Tüm olgular içerisinde operasyon günündeki verici bölge yara yüzey alanı ile operasyon gününe göre ardışık izlem zamanlarında yara yüzey alanındaki yüzdesel küçülme oranları arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	86

1. GİRİŞ

Serbest dişeti grefti (SDG) operasyonları; dişeti çekilmesi, yapışık dişeti yetersizliği gibi mukogingival problemlerin tedavisinde yaygın olarak uygulanan cerrahi prosedürlerden biridir (1-4). Bu işlem sırasında elde edilen greft; keratinize doku genişliğini arttırmak için sık vestibüler mukozaya, dişeti çekilmesini kapatmak için açığı kök yüzeyine veya dişsiz bölgelerde dişeti dokusunun hacmini arttırmak için kret üzerine sütüre edilir (5). Verici bölge olarak en sık premolar ve molar dişler bölgesindeki palatinal mukoza kullanılır (6, 7, 8).

Yumuşak doku grefti teknikleri; ağız içinde ikinci bir yara yeri oluşturulması, uzun cerrahi işlem süresi, doku morbiditesinde yüksek risk, operasyon sırasında ve sonrasında yarattığı rahatsızlık sebebiyle hastalar tarafından zor tolere edilen işlemlerdir (5, 9). SDG operasyonları sonrası komplikasyonlar genellikle verici bölge ile ilgilidir (7). Greftin alındığı palatinal bölge sekonder iyileşmeye bırakıldığından; yara iyileşmesinin gecikmesi, kanama süresinin uzaması ve şiddetli ağrı gibi problemlerle sık karşılaşılmaktadır (1, 2). Griffin ve ark. SDG ile subepitelyal bağ dokusu grefti (SBDG) teknikleri kıyaslandığında, orta şiddetli veya çok şiddetli ağrı ve kanama görülme olasılığının SDG tekniğinde üç kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (9). Del Pizzo ve ark. SDG operasyonu sonrası 1. haftada 12 hastanın %33'ünde kanama ve tamamında rahatsızlık hissi olduğunu bildirmişlerdir (5).

Oral yumuşak doku cerrahisinde uygulanan SDG, frenektomi, gingivoplasti, biyopsi alınması gibi birçok operasyon sonrası ve ağızda oluşabilecek çeşitli ülser ve travmalar sonrası dokularda primer yara iyileşmesinden daha yavaş seyreden sekonder yara iyileşmesi süreci başlamaktadır. Oral cerrahi uygulamalar sonrasında hızlı, komplikasyonsuz ve hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemeyen bir yara iyileşmesi önde gelen beklentilerimiz arasında yer almaktadır. SDG cerrahisi sonrası; sekonder iyileşmeye bırakılan verici bölgeyi dış ortamdan korumak, ağrıyı ve kanamayı azaltmak ve yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla birçok materyal kullanılmaktadır ancak bu materyallerin yara iyileşmesi sürecinde oluşan hücresel olaylar üzerinde belirgin bir etki gösteremedikleri bilinmektedir (10).

Trombosit içerikli biyomateryallerin maksillofasiyal cerrahide yara iyileşmesinde kullanımı ilk olarak Whitman tarafından 1997 yılında açıklanmıştır (18). Trombosit konsantrasyonları; otojen venöz kanın bir dizi santrifüj işlemine tabi tutularak trombositlerin ayrıştırılmasıyla elde edilen ve yüksek konsantrasyonda trombosit ve büyüme faktörleri içeren kan komponentleridir (12).

L-TZF bu protokollerin en son geliştirileni ve ikinci nesil trombosit konsantrasyonudur. İlk olarak 2001 yılında Choukroun ve ark. tarafından oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılmak üzere geliştirilmiştir (13). Bu protokolda kan antikoagölansız 10 ml'lik tüplere alınır ve 3000 rpm hızda 10 dakika veya 2700 rpm hızda 12 dakika santrifüj edilir (14). Kana herhangi bir biyokimyasal ajan uygulanmadan oluşan polimerizasyon doğala yakın ve yavaş gerçekleşir. Uygulandığı ortamdan hızla rezorbe olmayan ve fizyolojik yapısı güçlü bir fibrin matriks elde edilir (14, 15).

L-TZF içeriğinde kanda bulunan trombositler, trombosit kaynaklı büyüme faktörleri, lökositler, sitokinler, fibrinojenin aktifleşmesiyle oluşan fibrin ve dolaşımdaki kök hücreler bulunmaktadır (14). Büyüme faktörleri ve sitokinleri belli bir süre sonra salınmak üzere fibrin ağda hapseden en basit ve maliyeti en düşük yöntemdir (14, 15, 16). Polimerize fibrin jel, yaralanma alanında epitelyal hücre ve fibroblastları etkileyerek yara alanını kaplar ve ilk skatrissel matriksi oluşturur. Fibrin oluşmazsa iyileşme gerçekleşmeyecektir (17, 18). Ayrıca fibrin ağ, kök hücreleri doğrudan yakalayarak transplantasyonunda destek matriks görevi görür (19). Trombositlerin yüksek konsantrasyonda içerdiği büyüme faktörleri pıhtılaşma başladıktan sonra 10 dakika içinde ortama salınmaya başlarlar ve 1 saat sonra % 95'i ortama salınmış olur. Bu büyüme faktörleri; mezenşimal hücreler için kemoatraktandırılar, hücre migrasyonunu, proliferasyonunu, diferansiyasyonunu ve mitozunu stimüle ederler, skatrissel kollajen matriks sekresyonunu indüklerler, anjiyogenezisi stimüle ederler ve inflamasyonu regüle ederler (12, 15, 17, 18). Lökositler antienfeksiyöz ve immün regülatör etkileri ile ağrı ve inflamasyonu azaltırlar (15). İmmün sitokinler antiinflamatuvar fonksiyona sahiptirler, anjiyogenezisi, kollajen sentezini ve endotel hücre fonksiyonlarını stimüle ederler

(15, 20, 21, 22, 23). L-TZF, defans mekanizmalarını stimüle eden bir immün ağ görevi görür (19, 24).

Yara iyileşmesi çok sayıda hücre içi ve hücre dışı medyatörün rol aldığı bir olaydır. L-TZF yara bölgesine topikal olarak uygulandığında, içeriğindeki maddeler ile yumuşak doku iyileşmesi ve olgunlaşmasının 3 fenomeni olan anjiyogenezis, immünite ve epitelyal kapanmayı destekler. Açık yaraları korumak ve iyileşmeyi hızlandırmak için klinik uygulamalarda bu tip bir membranın kullanımının önemi açıktır (15, 18). Literatürde L-TZF'nin yumuşak ve sert doku iyileşmesi üzerine etkilerinin değerlendirildiği birçok çalışma olmasına karşın yara örtücü bir membran olarak kullanımı ile ilgili sadece birkaç vaka örneği bulunmaktadır. Jain ve ark. açığa çıkmış kemik yüzeyine L-TZF uyguladıkları bir vakada 14 gün sonra mukozanın tamamen epitelize olduğunu bildirmişlerdir (25). Aravindaksha ve ark. SDG cerrahisi sonrası palatinal bandaj olarak L-TZF uyguladıkları hastalarda yara iyileşmesinin daha hızlı gerçekleştiğini bildirmişlerdir (26).

Bu çalışmanın amacı, SDG operasyonu sırasında palatinal mukozada greft alınan bölgeye L-TZF membranı yerleştirip sütüre ederek, verici bölge yara iyileşmesi üzerine etkilerini hemostaz, yara iyileşmesi ve analjezi açısından değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dişeti

2.1.1. Makroskobik yapısı

Ağız mukozası; dişeti ve sert damağı örten çiğneyici mukoza, dil sırtını döşeyen özelleşmiş mukoza ve ağız boşluğunun geriye kalan kısımlarını örten örtücü mukozadan oluşmaktadır. Klinik olarak dişeti; çenelerin alveolar proçesini örten ve serbest dişeti kenarından mukogingival birleşime kadar uzanarak dişlerin boyun kısmını saran oral mukoza parçasıdır. Dişeti son şekil ve yapısına dişler sürdükten sonra ulaşır ve anatomik olarak serbest dişeti, yapışık dişeti ve interdental dişeti olmak üzere 3 bölümden oluşur (27, 28, 29).

2.1.1.1. Serbest dişeti

Dişetin kural kısmında dişeti oluşunu yaparak dişe yapışmadan çepeçevre saran bölümdür. Serbest dişeti mine-sement sınırı hizasında bulunan serbest dişeti oluğu ile yapışık dişetinden ayrılır ve yaklaşık olarak 0,5-2 mm genişliktedir (27, 28). Serbest dişeti oluğu, bireylerin yaklaşık yarısında klinik olarak saptanabilir.

2.1.1.2. İnterdental dişeti

Alveol kreti ile dişlerin temas noktaları arasındaki üçgen boşluğu dolduran dişeti bölümüdür. Kesiciler bölgesinde sivri, molarlar bölgesinde küt piramit şeklindedir.

2.1.1.3. Yapışık dişeti

Altındaki alveolar kemiğin periostuna ya da kök yüzeyine sıkıca tutunmuş olan hareketsiz bölümdür. Kalın, sıkı, dirençli ve keratinize bir dokudur. Açık pembe

renkte olup, yüzeyinde “stippling” olarak adlandırılan ve portakal kabuğu görünümünü andıran çöküntüler mevcuttur. Bu çöküntülerin çapı ve sayısının kişiden kişiye değiştiği, ilk olarak 5-6 yaş civarında gözlenirken yaş ilerledikçe arttığı ve yaşlılıkta kaybolduğu bildirilmiştir (28, 30). Stippling yetişkinlerde %40 dolayında gözlenmektedir. Yapışık dişeti, mukogingival birleşim adı verilen sınır ile alveol mukozasından ayrılır. Alveol mukozası koyu pembe rengi ve hareketli olması ile dişetinden ayrılır (27, 28).

Yapışık dişeti miktarı yaş ile birlikte artar (31). Yapışık dişeti genişliği ise genetik olarak önceden belirlenmiştir, ancak yaşam boyunca ve bölgeden bölgeye değişebilir. Yapışık dişeti, dişeti dokusunu çiğneme, diş fırçalama ve konuşma sırasında ortaya çıkan mekanik kuvvetlere karşı korur.

2.1.2. Mikroskobik yapısı

2.1.2.1. Epitel

Serbest dişeti ve yapışık dişeti histolojik olarak epitel ve bağ dokusundan oluşmaktadır (32). Epitel bazal membran ile bağ dokusundan ayrılır. Oral müköz membran epiteli konumuna göre keratinize, parakeratinize veya nonkeratinize olabilmektedir. Dişeti ve sert damak epiteli (çiğneyici mukoza) keratinizedir. Keratinize oral epitel; bazal membrandan yüzeye doğru “stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum ve stratum corneum” olmak üzere 4 tabakadan oluşmaktadır (33). Epitelin karakteristik hücreleri keratin üreten keratinositlerdir ve tüm hücrelerin % 90 kadarını oluştururlar. Bunlar dışında; melanositler, Langerhans hücreleri, Merkel hücreleri ve inflamatuvar hücreler bulunmaktadır.

Epitelin en alt tabakasını oluşturan “stratum basale” tek sıra halinde dizilmiş kübik veya silindirik hücrelerden meydana gelmektedir. Bu hücreler bölünme yeteneğine sahip aktif hücrelerdir ve epitelin devamlılığını sağlarlar. Bazal tabakada mitotik aktivite ile çoğalan hücreler yüzeye doğru hareket ederken şekil, içerik ve işlev bakımından değişikliklere uğrar. Bazal tabakadan bir üst tabakaya geçen hücreler bölünme yeteneğini kaybeder ve giderek kübikten yassı hale geçerler.

Protein sentezi ve enerji üretimi için gerekli tüm organelleri ile hücre çekirdekleri kaybolur. Hücre sitoplazması keratin ve lipid damlacıkları ile dolar, hücreler arası bağlantılar kopar. Bu şekilde epitel, keratinizasyon özelliği kazanmış olur. Bir keratinositin en üst tabakaya ulaşması yaklaşık olarak bir ay sürer. Dökülen hücre sayısı ile üretilen yeni hücre sayısı birbirine eşittir (27, 28). Dişetin keratinizasyonu, periodonsiyumu çiğneme sırasında oluşan sürtünme kuvvetlerine karşı korur, mukozaya ait kas bağlantılarının dişeti kenarına uyguladığı çekme kuvvetlerini önler. Epitel keratinizasyonunun çevresel faktörlere adaptasyon için meydana geldiği ve dişeti keratinizasyonunun da çiğneme esnasında meydana gelen sürtünmelere karşı olduğu kabul edilmekteydi. Ancak maymunlarda yapılan bir dizi klinik ve histolojik çalışmada keratinizasyonun fonksiyonel adaptasyondan çok genetik olarak belirlendiği ortaya konmuştur (34).

2.1.2.2. Bağ doku

Dişeti epiteli altındaki gevşek bağ dokusudur. Mezodermal kökenli olan bu doku; amorf bir ana madde içinde yer alan hücreler (fibroblastlar, mast hücreleri, nötrofiller ve monosit/makrofajlar), hücre dışı bileşenler (matriks ve lifler), kan damarları ve sinir liflerinden meydana gelmektedir (27, 28).

Dişeti bağ dokusunun temel hücreleri olan fibroblastlar, bağ dokusunun fibröz bileşenlerini (kollajen, retikülin ve elastin) ve mukopolisakkaritleri (glikoproteinler ve glikozaminoglikanlar) salgırlar. Fibroblastlar kollajen sentezi yanında kollajen yıkımını da düzenlerler. Mast hücrelerinin sitoplazmalarındaki iri granüller her türlü doku irritasyonunda serbest kalan vazoaktif maddeler ile doludur. Lökosit ailesinin hücreleri olan nötrofillerin esas fonksiyonları fagositoz ve mikroorganizmaların öldürülmesidir. Kemik iliği kökenli olan kan monositleri damar dışına çıkıp dokuya geçtiklerinde makrofaj adını alırlar ve doku içerisine giren mikroorganizmaları fagosite edebilme yeteneğine sahip olduklarından savunma sisteminin önemli hücreleridir (34).

İntersellüler matriks, hücrelerin ve liflerin içinde gömülü olduğu, proteoglikanlar (hyalüronik asit ve kondroidin sülfat) ve glikoproteinlerden (esas

olarak fibronektin) oluşmuş bir yapıdır. Temel bağ dokusu lifleri ise kollajen ve elastik liflerdir. Bağ dokusundaki kollajen lifler esas olarak tip I kollajenden oluşur ve dişeti dokusuna gerilme kuvveti kazandırır (27).

2.1.3. Palatinal mukoza

Palatinal mukoza; en dışta epitel, altında bağ dokusu ve en altta tükürük ve yağ bezlerinden oluşur. Yapışık dişetiyle aynı kıvamda ve sertlikte olmasına rağmen yapışık dişetine göre daha açık renktedir ve alttaki kemiğe periost ile olan bağlantısı nedeniyle yapışık dişetine göre daha sıkıdır. Palatal mukozanın kalınlığı hastadan hastaya ve bölgeden bölgeye değişiklik gösterir ve 1-2 mm kalınlığa kadar inebilir. Anterior bölgede alttaki kemik rugalarını taklit eder.

2.2. Serbest Dişeti Grefti Operasyonu

Yapışık dişeti bandının kuren-apeks yönünde boyut kaybetmesi sonucunda ortaya çıkan yetersiz yapışık dişeti genişliği mukogingival sorunların başında gelir. Çiğneme, diş fırçalama ve konuşma sırasında ortaya çıkan mekanik kuvvetlere karşı konabilmesi, frenilum ve kas hareketlerinin olası zararlı etkilerinin önlenmesi, uygun ağız bakımının yapılabilmesi ve hareketli protezlerin stabilizasyonunun sağlanabilmesi için yapışık dişetinin yeterli genişlikte olması gerekmektedir.

Yapışık dişeti genişliği (YDG) genetik olarak önceden belirlenmiştir ancak yaşam boyunca ve bölgeden bölgeye değişiklik gösterebilir. Vestibül yüzeyde YDG alt çenede üst çeneden milimetrik olarak daha azdır. Yapışık dişetinin en geniş olduğu bölge, üst çenede kesici dişler özellikle de lateral diş bölgesidir. En dar olduğu bölge ise, alt çenede kanin ve 1. premolar dişler bölgesidir. Alt çene lingual yüzde ise yapışık dişetinin genişliği ön bölgede daha azdır ve arka bölgeye doğru giderek artar (28).

Bugüne kadar keratinize dişetinin milimetrik değerinin belirlenmesine yönelik pek çok araştırma yapılmış ancak kesin bir değer konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Bazı araştırmacılar bu değerın bölgeden bölgeye ve kişiden kişiye

değişmekle birlikte yaklaşık olarak 1-9 mm'lik bir aralıkta olabileceğini belirtmişlerdir ancak genel olarak periodontal sağlığın sürdürülebildiği herhangi bir genişlik yeterli olarak kabul edilmektedir (35). Hall ve Lundergan, yapışık dişeti bandını arttırmak için SDG uygulanması hususunda karar verirken sadece bandın genişliğinin değerlendirilmesinin yetersiz olduğunu, hastaya ve bölgeye ait pekçok faktörün göz önünde bulundurulması gerektiğini belirtmişlerdir (36).

Keratinize dişeti genişliğinin yeterli olmadığı vakalarda bu yetersizliği gidermek amacıyla birçok cerrahi teknik geliştirilmiştir. Yarım asır önce uygulanmaya başlayan serbest otojen dişeti grefti operasyonları, yüksek başarı oranları nedeniyle klinikte sıkça tercih edilmektedir (37, 38). Serbest dişeti greftleri Miller tarafından "palatal mastikatör mukozal otogreft" olarak tanımlanmıştır (39). Ağız içi yumuşak dokularda morfoloji, pozisyon ve miktar olarak düzenleme sağlarlar. Uygulama ile keratinize dişeti bandının artırılmasının yanı sıra vestibül derinleştirme de sağlanır.

İlk deri greftlerinin Eski Mısır'da uygulandığına dair bilgiler mevcuttur ancak günümüzdeki greft teknikleri 19. yy'a kadar uygulanamamıştır. 19. yy'ın ikinci yarısında Reverdin ve Thierish tarafından uygulanan ilk deri greftinin ardından epidermal dokunun serbest greftleri yaraların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (40). SDG'nin ağızda ilk başarılı uygulaması ise 1963'de Bjorn tarafından sunulmuştur ve daha sonra bu teknik birçok problemi çözmek üzere mukogingival cerrahi işlemlerde sık sık kullanılmaya başlanmıştır (41). 1964 yılında King ve Pennel başarılı serbest dişeti grefti vakalarını sunmuşlardır (42). 1966 yılında Nabers tarafından sunulan serbest dişeti grefti vakaları günümüzdeki tekniğin çıkış noktasını oluşturmaktadır. Nabers vestibüler genişliği artırmak için mukogingival birleşime SDG yerleştirerek uygulamalar yapmıştır (43).

SDG'nin rengi, kıvamı, keratinizasyon düzeyi alındığı bölgenin özelliklerini taşır. Greft üzerindeki epitelin nekroze olmasına ve yeni epitelin komşu dokulardan proliferasyon olmasına rağmen, greft dokusu özgün yapısını korur. Bu olay, ağız içindeki bağ dokusunun üzerinde yer alan epitelin yapısını belirleyecek genetik özelliklere sahip olduğunu göstermektedir (44). Klinik çalışmalar keratinize bölgelerden alınan

ve bağ dokusu içeren greftlerin keratinize olmayan mukozal bölgelere taşındığında bu bölgelerde keratinizasyonun oluşmasını sağladığını göstermiştir (44).

Gingival ve palatinal dokuların mukoza bölgelerine dikildiğinde anatomik ve fonksiyonel özelliğini koruduğunun gösterilmesi ile Sullivan ve Atkins ilk defa 1968 yılında SDG'ni yapışık dişeti bandını arttırmak amacıyla uygulamışlardır (40).

SDG'leri; tekniğin basit olması, cerrahi sonucun tahmin edilebilir olması ve geniş operasyon alanlarında uygulanabilmesi nedeniyle yapışık dişeti bandını arttırmada altın standart olarak kabul edilmektedir (45).

2.2.1. Endikasyonları

Kök yüzeyini örtmekten ziyade yapışık dişeti genişliğinin ve vestibül derinliğinin arttırılması amacıyla uygulanan SDG operasyonu aşağıda belirtilen birçok mukogingival problemin tedavisinde kullanılmaktadır (46).

- Dişeti çekilmesi sonucu ortaya çıkan kök yüzeyinin örtülmesinde (47).
- Yapışık dişeti genişliğinin az olduğu vakalarda bu genişliğin arttırılmasında (48, 49).
- İmplant çevresi dokuların rekonstrüksiyonunda (50).
- Soket koruma işlemlerinde (50).
- Aşırı kas yapışıklıkları ve lokal doku gerilimlerine bağlı olarak vestibüler sulkusun sığlaştığı durumlarda (51) frenilum ve kasların bağlantı yerlerinin değiştirilmesinde ve açıkta kalan bölgenin kapatılmasında (52).
- Doğal dişlerin kaybını takiben dişsiz alveoler yapıda oluşan çeşitli boyutlardaki küçülmeyi kompanse edebilmek amacıyla uygulanan vestibuloplasti

işlemlerinde protez örtücü sahadaki mastikatör mukozanın genişletilmesinde (53).

- Diğer mukogingival operasyonlar için yetersiz yapışık dişeti varlığında preoperatif dişeti kalınlığını ve yapışık dişeti bandını arttırmada (54).

2.2.2. Operasyon tekniği

Sullivan ve Atkins'in geliştirdiği tekniğe göre önce yapışık dişeti bandının yetersiz olduğu bölgede alıcı bir yatak hazırlanır, daha sonra palatinal bölgeden alınan doku hazırlanan alıcı bölgeye dikilerek sabitlenir (40).

2.2.2.1. Alıcı bölgenin hazırlanması

Bu aşamanın amacı greftin konulacağı bölgede, altındaki kemiğe sıkıca tutunan ince bir bağ dokusu yüzeyi ortaya çıkarmaktır (55). Çünkü SDG'nin beslenebilmesi için periost üzerine yerleştirilmesi gerekmektedir. Çeşitli araştırmalarda SDG'nin iyileşme sürecinde farklı miktarlarda büzülme meydana geldiği bildirilmiştir (34, 56). Graft beslenmesinin devamlılığını bozan veya gecikmesine neden olan faktörler greft büzülmesinde de etkili olmaktadır. Alıcı bölge hazırlanırken periost üzerinde ince bir bağ dokusu bırakılması greftin sabitlendikten sonra hareket etmesini önler ve iyileşme sürecinde greftte meydana gelen büzülme miktarı azalır.

İlk insizyon, yapışık dişeti bandının yetersiz olduğu bölgede mukogingival sınırı takip ederek yapılır. Bu insizyon alveol kemiği boyunca düz bir yara yüzeyi oluşturacak şekilde, mezial ve distalde yapışık dişeti genişliğinin yeterli olduğu bölgelere kadar uzatılır. Graftin optimum kanlanmasını sağlayabilmesi için horizontal ve vertikal insizyonlar yüzeye 90° açıyla ve uç uca birleşimi sağlayacak şekilde yapılmalıdır. Eğimli insizyon, greftin insizyon kenarından kaymasına sebep olup greft ile yatak arasında ölü alanların oluşmasına neden olur (57, 58, 59). Daha sonra epitel, bağ dokusu ve kas lifleri periost boyunca bistüri ile apikale doğru insize edilir. Bu işlem esnasında dudak ve/veya yanak dışa doğru çekilerek işlem

kolaylaştırılmaya çalışılır ve bistüri periosta mümkün olduğunca paralel tutulur. Amaç alıcı yatakta düzenli ve kan desteği bozulmamış bir periost bırakmaktır (43, 60).

Alıcı yatak; fazla kanın birikmesini önlemek için mümkün olduğunca düz bir yüzey halinde ve iyileşme sırasında greftin beslenmesi için yeterli alan sağlayabilmek amacıyla planlanan grefte göre dikey yönde daha geniş hazırlanmalıdır. Alıcı bölgenin yeterli uzunluk ve genişlikte hazırlanmaması, istenilen boyutta keratinize dişeti elde edilememesine neden olabilir.

İnsizyonlar tamamlandıktan sonra kanama kontrolünü sağlamak için bölgeye steril serum fizyolojik emdirilmiş gazlı bez ile basınç uygulanır. Greftin alıcı bölgede yeterli kanama kontrolü sağlanmadan dikilmesi veya greft sabitlendikten sonra alıcı bölgede kanama başlaması greft altında hematoma oluşmasına ve greftin beslenmesinin bozulmasına neden olur (40). Daha sonra mukoza en apikal noktada kenarlarından periosta dikilerek sabitlenir. Yeni mukogingival sınırın belirlenmesi için bu dikişler mutlaka uygulanmalıdır. Hassas bir dikiş uygulamasıdır ve periostu zedeleme ihtimali yüksek olduğu için dikkatli çalışmak gerekir (61, 62).

2.2.2.2. Serbest dişeti greftinin alınması

SDG işlemlerinde; verici bölgelerin alıcı bölge ile fonksiyon ve renk uyumunun yanısıra, doku bütünlüğünün ve ideal oranlarda yüzey kapanmasının sağlanabilmesi için damarsal özelliklerinin de benzerlik taşıması önemlidir (63). Ayrıca transplante edilen dokunun keratinizasyon özelliği de çok önemlidir. Verici bölge olarak dişsiz kret bölgeleri, retromolar bölge ve damak bölgesi tercih edilebilir. Fakat insizyonların kolay yapılabilmesi ve geniş bir keratinize bant alınabilmesi açısından palatinal premolar/molar bölgesi en çok tercih edilen verici bölgedir (7).

Palatinal bölgeden greft alınırken rugalardan kaçınmaya, dişeti kenarından 1-2 mm uzakta çalışmaya, çok fazla posterior bölgelere gitmeden 1. molar dişler hizasında kalmaya dikkat edilmelidir. Foramen palatinum majus en sık 2. ve 3. molar dişler arasında yer alır. Foramenden arteria palatina descendens'in uç dalı olan

arteria palatina major geçer. Yüksek damak kubbesi olan hastalarda, bu bölge molar dişlerin mine sement birleşiminden 12-17 mm uzaklıktadır. Daha düz damaklı hastalarda bu mesafe 7 mm'ye kadar azalabilir. Bu sınırlara dikkat edilmeden greft alındığı takdirde ciddi kanama ve parestezi problemleri ile karşılaşılabilir (8). Rugalar bölgesinden alınan greft ise alıcı sahada iyileşme sonrası estetik olmayan sonuçlara yol açmaktadır (7).

SDG operasyonlarında greftin boyutları, kalınlığı ve alıcı bölgedeki bağ dokusu yatağıyla olan sıkı uyumu greftin beslenmesindeki anahtar noktalardır.

Greft iyileşmesi greft kalınlığına bağlı olarak bazı farklılıklar gösterir ve uygulamanın başarısında greftin kalınlığı çok önemli bir rol oynar. Ayrıca greft kalınlığının, greftin iyileşmesi sırasındaki ve iyileştikten sonraki özelliklerini belirleyebileceği ileri sürülmüştür (40, 47). Kalınlığı 0.5-0.75 mm arasındaki greftler ince, kalınlığı yaklaşık 2 mm olan greftler kalın olarak tanımlanmaktadır (40, 57, 59). Greft epitelle birlikte ince bir tabaka bağ dokusu içermeli ve yaklaşık olarak 0,75-1 mm kalınlıkta olmalıdır. SDG'lerinin canlılığını devam ettirebilmesi, iyileşmenin erken döneminde (ilk 3 gün) plazmatik difüzyona, daha sonra alıcı bölgede yeni oluşan kapillerlerle yerleştirilen greft içinde kesintiye uğramış damarların anastomozuna bağlıdır (64, 65, 66, 67). Greftin beslenmesini durduran veya engelleyen herhangi bir durum başarıyı olumsuz yönde etkiler (68). Greftin bütün yüzeyinde bağ dokusunun bulunması sayesinde greftteki kapillerler ile alıcı bölgenin periostundaki kan damarları arasında direkt temas oluşacak ve böylelikle operasyondan hemen sonra kan dolaşımının kurulması sağlanacaktır. İnce greftler, epitel ve ince bağ dokusundan oluştukları için canlı kalmayı başarırlar (40, 47). Diğer taraftan, kalın bağ dokusu taşıyan kalın greftlerde bağ dokusunda daralma meydana gelmekte ve bunun sonucunda kan damarlarının çökmesiyle revaskülarizasyon gecikmektedir (59). Kalın greftler aynı zamanda verici bölgede derin bir yara bölgesi oluşmasına da neden olmaktadır (69). Bu zorlukların yanında, kalın greftler postoperatif dönemde kapiller anastomoz bütünlüğü korunabildiğinde ve hareketsiz olarak iyileştiğinde ince greftlere nazaran daha başarılı olmakta ve iyileştikten sonra fonksiyonel streslere karşı daha fazla direnç göstermektedir (68).

Dikiş atıldıktan hemen sonra kan dolaşımının yeniden sağlanabilmesi için insizyon hattı boyunca greft ile alıcı bölge arasında uç uca bir birleşim olması gerekir. Bu nedenle greftin boyutları alıcı bölge ile uyumlu olmalıdır. Alıcı bölge boyutlarından küçük greft alınması, greftin alıcı bölgenin periferi ile temasını ve bunun sonucunda kanlanmasını bozacağı için uygulama başarısız olur ve istenilen boyutta keratinize dışeti elde edilemez (70). Greftin fazla büyük alınması ise gereksiz yere büyük verici bölge oluşturulmasına neden olmaktadır. Bu durumda hasta konforu azalırken, verici bölge kaynaklı kanama riski de artmaktadır.

Yerleştirilecek greftin boyutlarını belirlemek ve verici sahaya aktarabilmek için steril alüminyum yapraklar kullanılabilir. Bu yapraklar planlanan greftin boyutlarına göre şekillendirilerek verici bölgeye yerleştirilir ve ilk insizyon bu yaprağın çevresini takip ederek, mukozaya dik yönde ve ortalama 1 mm derinliğinde yapılır. Alüminyum yaprağın kaldırılmasının ardından greftin kalınlığını belirleyebilmek için bu ilk insizyonun kenarından 15 nolu bistüri ile 45° açı ile girilerek başlangıç kesisi yapılır. Daha sonra atravmatik şekilde, gerekirse grefti bir doku pensi yardımıyla gerdirerek kesi tamamlanır. Tümüyle serbestleşen greft hemen steril serum fizyolojik ile nemlendirilir ve altındaki yağ dokuları temizlenir. Greft en kısa sürede alıcı yatağı uyumlandırılıp dikiş safhasına geçilmelidir. Greftin uyumlandırılması esnasında fazla kurutulması, içeriğindeki yeni kapiller oluşumunda görev alacak olan damar yapılarının büzölmesine ve kaybına dolayısıyla beslenmenin bozulmasına yol açmaktadır (61, 62).

SDG operasyonlarında greftin verici bölgeden alınması için kullanılan el mukotomları veya mikromotorlara takılarak kullanılan motorlu mukotomlar ile farklı genişlik ve kalınlıkta greftler elde edilebilmektedir (42).

Eğer verici bölgede ısrarlı bir kanama varsa bölgeye gaz tamponla basınç uygulanabilir, vazokonstriktörlü anestezi madde enjekte edilebilir ya da kesilmiş damar saptanabiliyorsa damar trajesi üzerinde bir bölgeye dikiş atılarak damar sıkıştırılabilir. Ayrıca verici bölgedeki yara yüzeyi için akrilik plak hazırlanarak hastanın operasyon sonrası konforu sağlanabilir.

2.2.2.3. Greftin alıcı bölgeye sabitlenmesi

Greft ağız dışı ortamda uzun süre bekletilmeden en kısa sürede ve en hızlı şekilde bağ dokusu yüzeyi periosta gelecek şekilde alıcı yatağa sabitlenmelidir. Aksi takdirde greft içinde meydana gelecek kuruma sonucu greft büzülme miktarı artar (40). Alıcı bölgedeki kanama bu safhaya kadar durmuştur. Kalın bir pıhtı tabakası greftin beslenmesini önleyeceği için, aşırı pıhtı oluşmuşsa ortamdaki uzaklaştırılmalıdır. Aynı şekilde greft ile alıcı yatak arasında oluşabilecek ölü boşluklar beslenmeyi güçleştirip greftin nekrozuna yol açabileceği için ve greftin hareket etmesi yeni oluşan kapillerlerin yırtılmasına neden olacağı için greft, alıcı bölgeye iyileşme sürecinde greftin hareketini engelleyecek ve doku hasarı oluşturmayacak en az sayıda dikiş ile sıkıca adapte edilmelidir (71). Periost dikişi oldukça zordur, hassas bir teknik ve tecrübe gerektirir. Dikiş tekniği; greft ile alıcı bölge arasında uç uca birleşmeyi ve greft ile kök yüzeyi veya periost arasında tam teması sağlaması açısından çok önemlidir.

Dikiş işlemi bittikten sonra nemli bir gaz tamponla greft yüzeyine 2-3 dakika basınç uygulanarak altında biriken kanın uzaklaştırılması ve ince bir pıhtı tabakası oluşması sağlanır. Bu basınç yardımıyla oluşan ince kan pıhtısı ve fibrin köprüsü ile greftin stabil olması sağlanır. Aşırı ve uygun olmayan yöndeki baskıdan kaçınmak gerekir. En son olarak periodontal pat kenarları yuvarlatılıp fornikse uyumlandırılarak uygulanır. Postoperatif erken dönemde periodontal pat kullanılması grefti mikrobiyal ve fiziksel etkilerden korur ve stabilizasyonun korunmasını sağlar (70). Hastaya operasyon sonrası bölgeyi korumasının ve travma uygulamamasının önemi anlatılmalıdır. Bir hafta sonra pat ve dikişler alınır (61, 62).

2.2.3. İyileşme paterni

2.2.3.1. Alıcı bölgede yara iyileşmesi

SDG iyileşmesini inceleyen az sayıda çalışma yapılmıştır (66, 67, 72). Oliver, maymunlar üzerinde SDG'nin iyileşme safhalarını incelemiş ve iyileşme aşamalarını başlangıç, revaskülarizasyon ve matürasyon olarak 3 safhaya ayırmıştır (67).

Başlangıç safhasında (0-3. günler) greft ile alıcı bölgedeki periostal bağ dokusu yatağı arasında avasküler bir plazmik sirkülasyon meydana gelir. Graft bu şekilde alıcı bölgeden, bu bölgeye komşu dişetinden ve alveol mukozasından difüzyon yoluyla beslenerek canlılığını sürdürür (65). Bu aşamada greftin hareketsizliğinin ve greft ile alıcı yatak arasında sıkı bir temasın sağlanması beslenme için gerekli olan plazmik dolaşımın korunması açısından oldukça önemlidir. Operasyon sonrası ilk günlerde greft bağ dokusunun iç yapı elemanlarında lizis ve dejenerasyon başlar ve ödematöz bir görüntü oluşur. Bağ dokusu fibrilleri kısmen düzensizleşir ve dejenere olur. İyileşme ilerledikçe alıcı bölge damarları yoluyla ödem yavaş yavaş çözülür ve dejenere olan bağ dokusu bölgelerinde granülasyon dokusu oluşur (62). Bu aşamada greft epitelinin tamamen dejenere olarak döküldüğü belirtilmiştir.

Revaskülarizasyon safhasında (3-11. günler), greft içinde bulunan damarların çoğu dejenere olur ve yeni oluşanlarla yer değiştirir. Graft dokusunun yeniden damarlanması 2. veya 3. günde kademeli olarak başlar. İlk günlerde soluk beyaz görünümde olan greft 3. günde kırmızımsı renktedir ve kanlanma sağlandıktan sonra renk yavaş yavaş pembeye döner (68, 73). Alıcı bölge ve çevresindeki kapillerler 4-5 gün sonra greft içine proliferer olur ve greft içindeki kapillerler ile anastomozlar yapar (72). Yeni oluşan damarlar dejenere olmuş kapillerlerin yerlerini de doldurur ve yoğun bir damarlanma ortaya çıkar (67). Damarlanma 10. günde tamamlanır ve greftin en geç damarlanan kısmı orta kısmıdır (62). Kan pıhtısı rezorbe olarak bağ dokusu ile yer değiştirir. Graft altındaki bağ dokusu ile fibrotik birleşmenin ve reepitelizasyonun bu safhada başladığı belirtilmiştir. Kollajen ataşman 4. günde başlar ve 10. günde sıkı hale gelir (65, 67, 72). Fibröz ataşman 10. günde meydana gelir. Graftın yeniden epitelizasyonu, alıcı bölgenin çevresindeki sağlam dokuda bulunan epitelin proliferasyonu ile gerçekleşir. Dördüncü günde yüzeyde ince bir epitel tabakası vardır. Yedinci günde retepegler oluşmuştur. Graftın keratinizasyonu ise alındığı bölgedeki bağ dokusu tarafından belirlenir (44).

Olgunlaşma safhasında ise (11-42. günler), greft dokusunda yeni oluşan kan damarlarının sayısı azalmaya başlar ve yaklaşık 14 gün sonra normale döner. Epitel

keratinizasyonu 4. haftada tamamlanır (67). Greftin rengi komşu dokulardaki dişeti renginden daha açık pembe olarak son şeklini alır (61, 62, 68, 73).

2.2.3.2. Verici bölgede yara iyileşmesi

Greft alınan bölgede oluşan yara, çevresinde bulunan epitelin buraya göç etmesiyle sekonder olarak iyileşir. Epitel hücrelerinin hareketi, kan pıhtısı yüzeyinin altından, hergün yaklaşık 0.5-1 mm ilerleyerek meydana gelir. Sonuç olarak verici bölgedeki iyileşme süresi yaranın yüzey alanı ile ilişkilidir (61, 68).

2.2.4. Serbest dişeti grefti operasyonu komplikasyonları

Yumuşak doku grefti teknikleri; ağız içinde alıcı ve verici olarak iki yara yüzeyinin bulunması, uzun cerrahi süresi, operasyon sırasında ve sonrasında yarattığı rahatsızlık ve yüksek doku morbiditesi oranları ile hastalar tarafından zor tolere edilen cerrahilerdir.

SDG operasyonlarından sonra oluşan komplikasyonlar genellikle verici bölge ile ilgilidir. Bu teknikte sekonder olarak iyileşen verici bölgede postoperatif dönemde yara iyileşmesi, kanama ve ağrı ile ilgili komplikasyonlara çok sık rastlanmaktadır (74).

SDG uygulanan vakalarda verici bölge iyileşmesi 2-4 haftada tamamlanır ve postoperatif ağrı primer kapanma sağlanabilen diğer greft tekniklerine göre daha fazla olur (6, 75). Damakta geniş bir alanda bağ dokusu açıkta kaldığı için operasyon sonrası kanama da önemli bir problemdir. Kanama özellikle yeni damar oluşumunun başladığı postoperatif 3-7 günde olur ve oluşan kanama cerrahi prosedürden çok operasyon sonrası irritasyon ve travmaya bağlıdır (9).

Miller, SDG uygulamalarında palatinal bölgedeki yaraların hastaya sıkıntı verdiğini ve kanamaya eğilimli olduğunu belirtmiştir (59). Griffin ve ark. SDG ve SBDG tekniklerini kıyasladıkları çalışmalarında, orta veya çok şiddetli ağrı ve

kanama şikayetinin SDG uygulanan bireylerde SBDG uygulanan bireylere oranla üç kat daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir (9).

Verici bölgenin, hemostaz ve hasta konforu açısından kontrolü önemlidir. Kanama kontrolü için sütürler hemostatik ajanlarla birlikte veya tek başına kullanılabilir. Postoperatif dönemde verici yara bölgesini travmadan koruyup kan pıhtısının bozulmasının önlenmesi amacıyla, operasyondan önce hazırlanan akrilik ya da plastik palatinal stentler ve periodontal patlar kullanılabilir.

Bu teknikte alıcı bölge ile ilgili oluşabilecek komplikasyonlar ise; komşu dişeti ile renk ve kalınlık bakımından uyumsuzluk oluşması, alıcı bölgede rugaların izlenmesi, greftin büzülmesi sonucu keratinize dokuda boyutsal olarak kayıp meydana gelmesi ve nadiren greft altında ekzostozlar oluşmasıdır.

Greftler yapı ve renk bakımından alındığı yer ile benzerlik göstermektedir. SDG tekniğinde greftler genellikle oldukça yoğun keratinize yapı gösteren damak bölgesinden alındığı için alıcı bölgede yama şeklinde bir iyileşme oluşmaktadır ve greft ile komşu dişeti arasında renk uyumsuzluğu ve kalınlık farkı gibi estetik problemler meydana gelmektedir. Başlangıç iyileşmesinden sonraki uzun dönemde bile greft komşu dokulara göre daha açık renkli olabilmektedir (68, 73). Ayrıca greft rugalar bölgesinden alınırsa iyileşme sonrası alıcı bölgede rugalar izlenmektedir (2).

Greftin zaman içinde büzülmesi de önemli bir komplikasyondur. İstenilen genişlikte yapışık dişeti genişliği elde etmek için, alıcı yatak hazırlanırken ve greft alınırken uygulama sonrasında gerçekleşecek boyutsal değişiklik göz önünde bulundurulmalıdır.

SDG uygulamaları sonrasında nadiren karşılaşılabilecek diğer bir komplikasyon ise greftin altında birkaç mm kalınlığında ekzostozlar oluşmasıdır. Ekzostozların, alıcı bölgede periostun travmatize edilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (76).

2.3. Yara İyileşmesi

Yara herhangi bir ajanın fiziksel bir hasar yaratması ile doku bütünlüğünün bozulmasıdır. Yara iyileşmesi ise hücreler ve medyatörler arasındaki karmaşık bir olaylar zinciridir (77). Yara iyileşmesinde amaç, yapısal doku bütünlüğünün geri kazanılması ile fonksiyonel ve estetik beklentileri karşılayarak hasta konforunun sağlanmasıdır (77, 78).

Cerrahi işlemlerde hedeflenen; mevcut patolojiyi gidermek ve devamında yara iyileşmesinin en kısa zamanda sağlıklı bir şekilde gerçekleşmesini sağlamaktır. Bu süreçte kanamanın kontrol altına alınması, enfeksiyondan korunulması ve yara iyileşmesi için uygun koşulların sağlanması gerekmektedir (78). Bu nedenle cerrahi işlemi gerçekleştiren kişiler, etkili ve uygun tedavi ile sorunsuz yara iyileşmesini sağlamak için yara iyileşmesinin fizyolojisini çok iyi bilmeli ve gerekli önlemleri almalıdırlar.

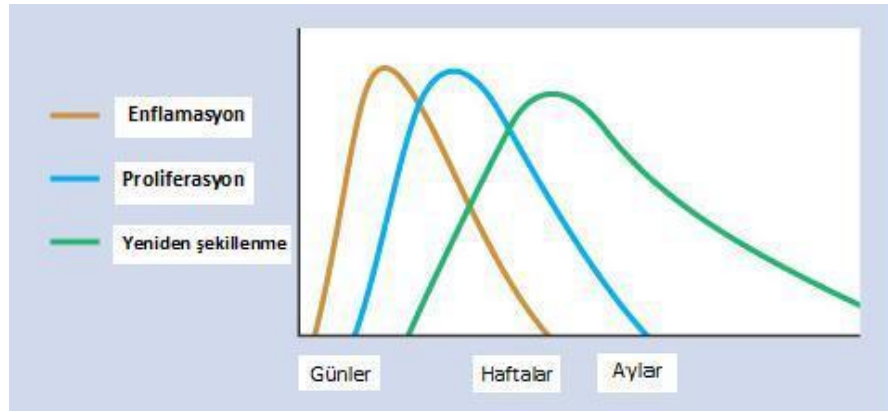
Her geçen gün, hücresel düzeydeki gelişmeler ışığında yara iyileşme süreci ve yara tedavisi ile ilgili bilgilerimiz artmaktadır ve muazzam bir endüstri yara iyileşme problemleri ile başedebilmeleri adına klinisyenlere her yıl yeni tedavi seçenekleri sunmaktadır ancak yara iyileşmesi hala erken ve geç komplikasyonları olan zorlu bir klinik problem olmaya devam etmektedir (79, 80, 81).

2.3.1. Yara İyileşmesi Evreleri

Doku bütünlüğünün bozulduğu durumlarda; keratinosit, fibroblast, endotel, makrofaj ve trombositleri içeren birçok hücrenin rol aldığı bir süreç başlar. Bu hücrelerin migrasyon, infiltrasyon, proliferasyon ve diferansiyasyonu ile yeni doku yapımı gerçekleşir ve sonuçta yara iyileşmesi meydana gelir.

Deri ve oral mukoza gibi epitelize dokularda yara iyileşmesi genellikle birbirini takip eden, başlangıç ve sonları kesin sınırlarla ayrılamayan üç evreden oluşmaktadır (82) (Şekil 2.1). Bu evreler; inflamasyon evresi, proliferasyon evresi ve yeniden şekillenme evresi olarak sıralanabilir. İnflamasyon evresinde, yaralanma

ile başlayan uyarana karşı vasküler ve hücrel yanıt oluşur, hemostaz restore edilir ve bakteri ve debris ortamdan uzaklaştırılır (83). Proliferasyon evresi, ekstrasellüler matriks (ESM) depozisyonu ve yara bölgesine fibroblast göçü ile karakterizedir. Bu evrede yeni doku oluşumu ve kontraksiyonu ile defekt kapanır (78). Yeniden şekillenme evresi ise yeni oluşan tamir dokusunun yapısal dayanıklılık ve fonksiyonel yeterliliğini şekillendiren bir evredir ve skar oluşumuna öncülük eder (80, 84).



Şekil 2.1. Yara iyileşme fazları

2.3.1.1. İnflamasyon evresi

İnflamasyon, ölü veya ölmekte olan doku ürünlerini yok etmeyi ve vücudu yabancı maddelere karşı savunmayı sağlayan doku yanıtıdır. Yaralanmadan hemen sonra başlayan, ilk 3-5 günlük periyodu kapsayan ve inflamasyon belirtilerinin kaybolması ile sona eren inflamatuvar evre, hasarlı dokunun yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün tamirinde önemli rol oynar. Bu evre hemostaz ve inflamasyon ile karakterizedir. Vasküler ve hücrel olmak üzere 2 aşamadan oluşur (81).

Vasküler yanıt: Yaralanma sonrası damar ve doku bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak kanama meydana gelir (85). Kanama sonrası gerçekleşen ilk yanıt 5-10 dakika süren geçici vazokonstriksiyondur.

Kan damarlarında meydana gelen hasar sonucu; kan bileşenleri dokular arası boşluğa sızar ve damarın endotelial bütünlüğünün bozulmasıyla subendotelial yapı

ve bağ doku bileşenleri açığa çıkar. Vasküler subendotelyal kollajenin açığa çıkması inflamatuvar fazı başlatan pıhtılaşma basamaklarını aktive eder (86). Yaralanmadan hemen sonra, hücre membranından potent vazokonstrüktörler olan tromboksan A2 ve prostaglandin 2- α serbestleşir. Dolaşımdaki trombositler, hızla açığa çıkan subendotelyal kollajene ve diğer yapısal proteinlere bağlanarak yapışırlar (adezyon). Takiben, granül içeriklerini salgılayarak yeni trombositlerin aktif hale gelmesini sağlarlar. Aktive olmuş trombositler kümelenerek (agregasyon) yaralanma alanında geçici bir pıhtı oluştururlar. Trombositlerin salgıladığı trombin fibrinojenin fibrine proteolizisini başlatır (77). Oluşan fibrin ağı, trombosit kümelenmesini güçlendirerek stabil bir hemostatik tıkaç oluşturur.

Meydana gelen bu hemostatik tıkaç; inflamatuvar yanıtı başlatan sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımından sorumlu olan kollajen, trombositler, trombin ve fibronektinden oluşur (86) ve ortamda bu sitokinlerin yoğunluğunun artmasında görev alır Fibrin pıhtı; hemostazı sağlar ve buraya gelecek olan hücreler için bir yapı iskeleti görevi görür (87).

Yara iyileşmesi prosesinde kilit rol oynayan trombositler kemik iliğindeki megakaryositlerden köken alırlar. Çekirdeksizdirler ancak metabolik aktiviteleri çok yüksektir. Sahip oldukları alfa granüllerinde inaktif büyüme faktörleri depolanır. Büyüme faktörleri ancak pıhtılaşma prosesi yoluyla aktive olduktan sonra reseptörü olan hücreler ile ilişkiye geçebilirler. Trombin çok fonksiyonlu bir serin proteazdır ve fibrinojeni fibrine dönüştürmenin yanı sıra direkt olarak sitokin ve büyüme faktörlerinin salınımı için ilgili hücreleri uyarabilir (88, 89, 90). Trombinin aktivasyonu sonucu trombositlerden trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β), epidermal büyüme faktörü (EGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörleri salgılanır (91, 92, 93). Bu moleküller; nötrofilleri, monositleri, fibroblastları ve endotelyal hücreleri aktive ederek yara iyileşmesinin tüm evrelerini desteklerler (94).

Hücresel Yanıt: Hemostaz sağlandıktan hemen sonra, yaralanmanın erken döneminde gelişen vazokonstriksiyonun yerini dakikalar içinde lökositlerden salınan

histamin, serotonin, prostaglandin E1 ve prostaglandin E2 aracılığı ile şekillenen vazodilatasyon dönemi alır (79, 85). Damar geçirgenliğinin artışı ile birlikte hücre hareketi artar, plazma ve nötrofiller damar dışına çıkarak interstisyel dokuya doğru ilerlerler. Plazmadan gelişen fibrin, lenfatik obstrüksiyona yol açarak yara bölgesinde dilüsyona sebep olur. Bu sıvı birikimine ödem denir. İnflamasyonun ana belirtileri; kızarıklık, şişlik, ısı artışı, ağrı ve fonksiyon kaybıdır. Isı ve kızarıklığın sebebi vazodilatasyon, şişliğin sebebi sıvı miktarının artması, ağrı ve fonksiyon kaybının sebebi ise lökositler tarafından salınan histamin, kinin, prostaglandinler ve ödeme bağlı oluşan gerginliktir.

Trombosit ve bakteriler tarafından salgılanan interlökin-1 (IL-1), tümör nekrotizan factor- α (TNF- α), transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β), trombosit faktör-4 (TF-4) gibi kemoatraktan ajanlar nötrofillerin yara bölgesinde toplanmasını sağlarlar (95). Nötrofillerin rolü; lizozomal enzimleri ile yara bölgesindeki bakteriler, ölü dokular ve yabancı cisimlerin fagositozu ve böylece enfeksiyonun önlenmesidir (78, 85, 94). Nötrofiller yara bölgesine ilk gelen hücrelerdir. Yaralanmadan 6 saat sonra yarada görülürler, maksimum sayıya 1-2 günde ulaşırlar ve yaralanmadan sonraki birkaç gün içinde bakteri ve ürünlerinin uzaklaştırılmasının ardından aktiviteleri sonlanır. Yaralanmadan sonraki 48-96 saat içinde nötrofillerin yerini monosit ve makrofajlar alır (94). Makrofajlar kandaki ve çevre dokudaki monositlerin dokuya geçmesiyle oluşurlar. Yaralanmanın 3. gününde yarada baskın hücre haline gelirler ve sayı ve aktiviteleri yaralanmadan sonraki 5. güne kadar azalsa da onarım tamamlanana kadar yara iyileşmesini düzenlemeye devam ederler (77). Doku rejenerasyonuna destek sağlayarak yara iyileşmesinde önemli rol oynarlar. Proteolitik enzimler (matriks metalloproteinaz ve kollajenaz) ile yaranın debridmanını sağlarlar. Ölü doku ve bakterileri fagosit etmenin yanı sıra salgıladıkları birçok enzim ve sitokin ile lokal dokunun yeniden oluşumunu düzenlerler. Proinflamatuvar sitokinler (IL-1 ve IL-6), büyüme faktörleri (FGF, EGF, TGF- β , PDGF) ve TNF salgılayarak kollajen üretiminden sorumlu fibroblastları stimüle eder, anjiyogenezisi uyarır, inflamatuvar yanıtı güçlendirir ve granülasyon dokusunun yapımını başlatırlar. Ayrıca keratinositleri uyatarak yara iyileşmesinin proliferatif evresine geçişte destek sağlarlar (81, 91, 94, 96).

2.3.1.2. Proliferasyon evresi (4-14. günler)

Proliferasyon evresi; reepitelizasyon, anjiyogenezis, granülasyon dokusu oluşumu ve kollajen depozisyonu ile karakterizedir ve yaralanmadan sonraki 4. günde başlayıp yaranın büyüklüğüne göre 3. haftaya kadar devam edebilir (81). İnflamatuar evre sırasında salınan sitokinler ve büyüme faktörleri bu evreyi stimüle ederler (77).

EGF, TGF- α ve FGF salınımı, yara onarımının erken dönemlerinde epitelyal hücre proliferasyonunu ve kemotaksisi stimüle ederek reepitelizasyonu başlatır (96, 97). Yara kenarlarından köken alan epitelyal hücreler proliferasyon olarak, sıvı kaybı ve bakteriyel invazyona karşı koruyucu bir bariyer oluşturmak üzere bazal membranın üzerinde yara yüzeyini yeniden döşemeye başlarlar (97). Reepitelizasyon süreci, oral mukozada deriden daha hızlı gerçekleşir (96).

Rejenere olan dokular artan metabolik ihtiyaçlarını karşılamak üzere kapillerler tarafından sağlanacak olan besin ve oksijene ihtiyaç duyarlar. Anjiyogenezis mevcut damarların kapiller tomurcuklanması ile yeni kapiller damarlar oluşturması olayıdır ve endotelyal hücre migrasyonu ve kapiller formasyonu ile karakterizedir (77). Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF) gibi sitokinlerin etkisi altında, endotelyal hücrelerin yara kenarlarından yaranın merkezine doğru göç etmesiyle birçok yeni kapiller damar içeren bir mikrovasküler ağ oluşur ve yara bölgesinde kan akımı artar (78). Böylece inflammatuar hücrelerin kan damarlarının endotelyal bazal membranından yara bölgesine geçişleri mümkün olmaktadır. Lokal mikrodolaşımın sağlanmasındaki bir başarısızlık yaraların kronik olarak iyileşememesi ile sonuçlanır. Anjiyogenezis, yeni ESM sentezi ve depozisyonu için de gereklidir (96).

Proliferatif evrede gözlenen diğer önemli bir olay ise; yaralanmadan sonra yaklaşık 4. günde başlayan granülasyon dokusu oluşumudur. Granülasyon dokusu; fibronektin, hyalüronik asit ve kollajenden oluşan geçici bir matriks içindeki kan damarları, makrofajlar ve fibroblastlardan zengin dokudur (98). Düzenleyici aktivitelere sahip olan sitokinler için bir rezervuar görevi görür.

Ekstrasellüler matriks; fibröz proteinler, proteoglikanlar ve değişik glikoproteinler içeren karmaşık bir yapısal ağdır. Bağ dokusu ESM'nin organik bileşenleri; kollajenler, kollajenöz olmayan proteinler ve proteoglikanlardır. Kollajenler temel yapı elemanını oluşturur. ESM içeriğindeki kollajen ve elastinler gibi çeşitli fibröz yapısal proteinler çekme ve gerilme kuvvetlerine karşı direnç sağlarlar. Yapısındaki adeziv glikoproteinler matriks elementlerini birbirine ve hücrelere bağlarlar. Proteoglikanlar ve hyalüronanlar ise direncin oluşmasını ve yağlama işlemini sağlarlar (99).

Fibroblastlar, yara iyileşmesinde görev alan en önemli mezenkimal hücrelerdir. Yaralanmadan sonraki 3-4. günlerde görülürler ve 7. günde pik seviyeye ulaşarak 15-21. güne kadar yarada aktif olarak kalırlar. Hem üretimde rol alırlar hem de mekanik fonksiyonları vardır. Geçici matriksin yerini alacak olan kollajen bazlı matriksin üretiminden ve yara kontraksiyonundan sorumludurlar (100). Fibroblastlar; trombositlerden ve inflamatuvar hücrelerden köken alan PDGF ve EGF stimülasyonu ile çevre dokulardan yara bölgesine göç eder, aktive olur ve proliferer olurlar. Yara bölgesinde lokalize olan fibroblastlar “yara fibroblastları” olarak adlandırılırlar (101, 102). Yara fibroblastları, PDGF stimülasyonuna yanıt olarak olgun olmayan kollajen (tip III), glikozaminoglikanlar ve fibronektinden oluşan geçici bir matriks sentezine başlarlar (77). Kollajen içeriği ise kollajenaz tarafından kontrol edilen kollajen turnover'ı ile belirlenir.

Yara kontraksiyonu yara kapanmasının gerçekleşmesi amacıyla yara kenarlarının yara merkezine doğru hareketidir ve yaralanmadan sonraki 1. ve 2. haftalarda gerçekleşir. Proliferasyon evresinin sonunda başlar ve yeniden şekillenme evresinin erken dönemleri boyunca devam eder (103). Fibroblastlar, makrofajlar tarafından salgılanan TGF- β 1'in indüksiyonu ile myofibroblastlara dönüşürler (100, 104). Miyofibroblastlar, aktinden zengin yapıda ve sitoplazmasında düz kas benzeri mikrofilamanlar içeren hücrelerdir. Yara kontraksiyonunda düz kas hücreleri gibi davrandıkları düşünülmektedir (105). Miyofibroblastlar, ESM'in kenarları boyunca sıralanarak kontraksiyon meydana getirir, yara kenarlarını bir araya çeker ve defektin boyutlarını küçültürler (96). Yarada meydana gelecek kontraksiyonunun miktarı, yaranın derinliğine ve yerine bağlıdır. Kontraksiyon; kısmi kat yaralarda daha az,

tam kat yaralarda ise daha çok oluşur (77). Klinik olarak bu evrenin sonunda doku aşırı kollajen birikimi nedeniyle sıkı ve yüksek vaskülarizasyon nedeniyle eritematözdür.

2.3.1.3. Yeniden şekillenme evresi (8. günden 1. yıla kadar)

Yeniden şekillenme veya matürasyon evresi yara iyileşmesinin en uzun süren ve en önemli evresidir. Bu evre, yaralanmadan sonraki birinci haftada başlayıp, aylar hatta yıllar boyunca devam edebilir ve en önemli özelliği organize bir kollajen ağı depozisyonunun gerçekleşmesidir (106). Bu evrede; doku depozisyonu azaldıkça, yaranın metabolik ihtiyacı da azalır ve yoğun kapiller ağı gerilemeye başlar. Granülasyon dokusunun yerini daha az hücre ve damardan oluşan skar dokusu alır.

Fibroblast sayısının ve her hücre tarafından üretilen kollajen miktarının artmasıyla kollajen sentez hızı artar. Kollajen sentezi yaralanmadan sonra en az 4-5 hafta devam eder. Kollajen matriks; sitokin ve büyüme faktörlerinin etkisi altında sürekli parçalanır, yeniden sentezlenir, düzenlenir ve moleküler çapraz bağlarla skar dokusunun içine sabitlenerek yaranın gerilme direncinin artmasını sağlar (77). Başlangıçta üretilen kollajen ince ve dokuya paralel dizilimlidir. Zamanla daha kalın ve stres çizgileri boyunca organize olan bir kollajen ağ oluşur. Biriken Tip III kollajenin yerini yavaş yavaş daha güçlü Tip I kollajen alır. Böylece yara dokusunun gerilme direnci giderek artar (80, 86). Skar dokusundaki kollajen bir yıllık matürasyon döneminin sonunda bile asla yaralanmamış dokudaki kollajen kadar organize hale gelemez. Yaranın direnci de asla %100 geri dönemez. Yara, 1 haftada orjinal direncinin %3'üne, 3 haftada %30'una, 3 ay ve daha sonrasındaki olgunlaşma sürecinde ise yaklaşık %80-85'ine ulaşır (80). Hastalık veya diyet gibi bir nedenle matriks yapımıyla ilgili bir problem varlığında yaranın gerilim direnci daha az olurken, aşırı kollajen sentezi gibi bir problem varlığında yara iyileşmesi hipertrofik skar veya keloid oluşumu ile sonuçlanabilmektedir.

2.3.2. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler

Yara iyileşmesi lokal ve sistemik kaynaklı birçok faktörün etkisi altındadır.

2.3.2.1. Lokal faktörler

Enfeksiyon: Yara yerinde enfeksiyon varlığı inflamatuvar evrenin uzamasına ve inflamasyon şiddetinin artmasına neden olarak yara iyileşmesinde gecikmeye neden olur (87). Bakteriler; epitelizasyon, kollajen depozisyonu ve kontraksiyonun oluşmasına engel olurlar. Dokudaki bakteri sayısının 1 gram dokuda 10^5 'i aşması durumunda, yaranın ilave olarak uygulanacak hiçbir tedavi yöntemiyle iyileşemeyeceği bildirilmiştir (107).

İskemi: Yara iyileşmesi enerjiye ihtiyaç duyan bir süreçtir. Metabolizmanın ve protein sentezinin artmasıyla karakterize olan proliferatif fazda daha fazla miktarda adenosin trifosfata (ATP) ihtiyaç duyulur. ATP sentezi için gerekli olan glikoz ve oksijenin temini için ise zengin bir kan akımı gerekir ve yetersiz doku perfüzyonu sonucu oluşan hipoksi iyileşme sürecini yavaşlatır (108). Dokuda oksijen geriliminin düşmesiyle nötrofil aktivitesi bozulur ve fibroblastlar ESM oluşumuna katkıda bulunamazlar (109). Ayrıca nötrofillerin ve diğer inflamasyon medyatörlerinin yara yerine gelişinin gecikmesi, fagositik savunma sistemini zayıflatarak bakteri proliferasyonuna ve enfeksiyon riskinin artmasına neden olur (110).

Kan akımını kısıtlayan (arteriyel hastalık gibi) veya drenajı engelleyen (venöz anormallik gibi) herhangi bir faktör yara iyileşmesini olumsuz etkiler.

Yabancı Cisimler: Yabancı cisimler fagositik makrofaj sistemini uyarak inflamatuvar evrenin uzamasına, enfeksiyona ve yara iyileşmesinde gecikmeye neden olurlar. Yabancı cisim olan yaralarda, yabancı cismin büyüklüğü ve lokalizasyonuna bağlı olarak; anjiyogenezis, epitelizasyon ve kontraksiyon oluşumunda aksaklıklar görülür. Nekrotik doku bulunan yaralarda ise, nekrotik dokunun tamamı uzaklaştırılmadan iyileşme gerçekleşemez (111).

Ödem: Yara çevresindeki ödem dokunun perfüzyonunu bozarak inflamatuvar yanıtın uzamasına ve granülasyon dokusunun proliferasyonunun bozulmasına neden olur (112).

Yaranın Lokalizasyonu: Kanlanması zengin bölgelerde oluşan yaralar, kanlanması daha az olan bölgelerdeki yaralardan daha hızlı iyileşir (113).

Erken mobilizasyon: Yaranın erken mobilizasyonu; yaraya ek bir stres getireceğinden, yara dudaklarını biraraya getirmeye çalışan kollajen miktarının artmasına ve sonuçta daha fazla granülasyon dokusu oluşumuna neden olur.

2.3.2.2. Sistemik faktörler

Yaş: Yaşlı bireylerdeki yara iyileşmesi; yetersiz büyüme faktörü varlığına ve hücrelerin rejenerasyon kapasitesindeki azalmaya bağlı olarak, genç bireylere oranla daha geç tamamlanmaktadır (114). Majör cerrahi geçiren yaşlı hastalarda komplikasyon ve mortalite oranının gençlere oranla daha yüksek olduğu kabul edilmektedir (115). Deneysel çalışmalar göstermiştir ki, yaşlı hayvanlarda inflamatuvar ve proliferatif fazların etkinliği genç hayvanlara göre daha düşüktür (114). Ayrıca proliferatif kapasite ve ESM üretimi zamanla progresif olarak azalmaktadır (116).

Cinsiyet, Irk: Yara iyileşmesi açısından cinsler arasında belirgin bir fark yoktur. Irklar arasında ise, keloid oluşumu bakımından farklılıklar vardır. Keloid oluşumu siyah ırkta diğer ırklara göre daha yüksek oranda görülmektedir (112).

Diabetes Mellitus: Diyabetik hastalarda serum glikoz seviyesinin artmasıyla yara iyileşmesinin bazı evrelerinde aksaklıklar meydana gelir. Glikoz metabolizmasının toksik bir ürünü olan sorbitol dokuda birikerek, diyabetle ilgili birçok renal, oküler, ve vasküler komplikasyonun oluşumuna neden olur (117). Artmış vasküler geçirgenlik perikapiller albümin birikimi ile sonuçlanır ve oksijen ve besin difüzyonu bozulur (118). Bu hastalarda nötrofil ve makrofaj fonksiyonlarında meydana gelen defekt ve bakteri miktarındaki artış ile birlikte enfeksiyon riski artar. Fibroblast aktivitesi ve buna bağlı olarak kollajen sentezinde azalma olur (119).

Diyabetik hayvan modellerindeki yara iyileşmesi ile ilgili deneysel çalışmalar göstermiştir ki; diyabet, granülasyon dokusu içindeki kollajen miktarının azalmasına

ve kollajen matürasyonunun bozulmasına neden olur (120). Diyabetik hastalardaki çalışmaların sonuçları da bu bulgulara paraleldir. Diyabetik hastalarda fibroblast sayısında azalma ve yara matürasyonunda yavaşlama olduğu belirtilmiştir.

Hipotiroidizm: Tiroid hormonu seviyesinin yetersiz olması, fibroblast fonksiyonunu ve devamında yara iyileşmesini olumsuz etkiler. Deneysel çalışmalar göstermiştir ki hipotiroidizm; kollajen üretiminin bozulmasına, yara iyileşmesinin gecikmesine ve yara gerilme direncinin azalmasına neden olmaktadır (121, 122).

Organ yetmezlikleri: Karaciğer yetmezliği; pıhtılaşma faktörlerinin, plazma proteinlerinin, bakterisid aktivitenin azalması ve glikoz regülasyonunda oluşan yetersizlik sonucu yumuşak doku yara iyileşmesinin bozulmasına neden olur. Böbrek yetmezliğinde; üremik toksin seviyesinin artması ve metabolik asidoz immün sistemi etkileyerek yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler. Renal diyaliz sonrası B ve T lenfositlerin yanıtı zayıflar ve enfeksiyona yatkınlık artar (123). Solunum yetmezliğinde, gaz sirkülasyonunun yeterli miktarda sağlanamaması sonucu dokularda oluşan hipoksi nedeniyle yara iyileşmesi her aşamasında olumsuz etkilenir.

Malnütrisyon: Yara iyileşmesi hafif ve orta derecede beslenme eksikliklerinden etkilenmezken, ileri derecedeki beslenme eksikliklerinde iyileşme hızının yavaşladığı kabul edilmektedir.

Proteinlerin özellikle arjinin, sistein ve metionin gibi aminoasitlerin eksikliğinde; kapiller formasyonunun, fibroblast proliferasyonunun, proteoglikan sentezinin ve kollajen depozisyonunun bozulması ve inflamasyonun uzaması sonucu yara iyileşmesi olumsuz etkilenir (94, 124, 125). Bu aminoasitler kollajen ve glikozaminoglikan sentezi için vazgeçilmezdir ve yara iyileşmesinde hayati önem taşırlar (126). Bazı çalışmalar protein eksikliğinin yara iyileşmesi üzerindeki olumsuz etkilerinin sadece metionin replasmanı ile giderilebileceğini göstermiştir. Ayrıca protein eksikliği, kollajen ve diğer proteinlerin sentezi için gerekli olan aminoasitlerin kullanımını kısıtlayarak immün sistemin zayıflamasına sebep olur.

Karbonhidratlar ve yağlar, yara iyileşmesinde hücrelerin temel enerji kaynağını oluştururlar. Ayrıca hücre sentezinde; özellikle hücre membranı sentezinde yağların rolü büyüktür. Eksiklikleri yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler (127).

Vitamin ve mineraller özellikle çinko, selenyum ve askorbik asit yara iyileşmesinde ve immün fonksiyonların devamında kritik öneme sahiptirler. Eser elementlerin eksikliğinde; kollajen sentezi ve yara iyileşmesi olumsuz yönde etkilenir (124). DNA ve RNA polimeraz enzimlerinin kofaktörü olan çinkonun eksikliğinde, reepitelizasyon ve kollajen depozisyonu olumsuz etkilenir (128). Çinko ayrıca T ve B lenfositlerin fonksiyonunu da etkiler (129). İleri derecede demir eksikliği hidroksiprolin sentezini azaltarak yeterli miktarda kollajen sentezlenmesini önler.

Vitaminler; vücudun bütün metabolik fonksiyonlarında kofaktör prekürsörleri olarak rol oynarlar. Askorbik asit eksikliğinde yara iyileşmesinin bozulduğu 17. yy'dan beri bilinmektedir. Kollajen sentezinin hidroksilasyon basamağında yer alan C vitamininin eksikliğinde, kollajen sentezinde ve inflamasyon sürecinde aksaklıklar oluşur. Oluşan kollajen stabil değildir ve yıkıma açıktır, böylece yara gerilme kuvveti azalır (124, 127). A vitamini; epitelizasyon, hücrel differansiyasyon, proteoglikan sentezi, lizozomal membran stabilizasyonu ve hücrel immünitinin devamlılığı için gereklidir ve yara bölgesindeki monosit/makrofaj sayısını artırır. A vitamini eksikliğinde; epitelizasyonda ve kollajen sentezinde azalma gözlenirken, normal A vitamini seviyesi yara iyileşmesini hızlandırır. Bunlara ek olarak A vitamini eksikliğinde C vitamini depoları da boşalmaktadır. E vitamini antioksidandır ve lizozomal membran stabilizasyonunu etkiler (130).

İlaçlar: Kortikosteroidler; genel olarak hücre üretimi ve büyümesini inhibe ederler ve yara iyileşmesi üzerine çok sayıda olumsuz etkiye sahiptirler (131). İnflamasyon, epitelyal rejenerasyonu, anjiyogenezis, fibroblast proliferasyonu, kollajen sentezi ve yıkımını olumsuz yönde etkileyerek yara iyileşmesinin gecikmesine neden olurlar (132). Kollajen depozisyonu ve matürasyonundaki yetersizlik sonucu yaranın dayanıklılığı azalır (131). Lizozomlar üzerine stabilize

edici etkisinin sonucunda nötrofil ve makrofajların fagositoz fonksiyonu azalır (133). A vitamini inflamatuvar yanıtı tamir eder, epitelizasyon ve kollajen sentezini artırır ancak kortikosteroidlerin yara kontraksiyonu ve enfeksiyon üzerine olan olumsuz etkilerini geri döndüremez (132).

Ayrıca antineoplastik ve antikoagülan ilaçların da yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (94).

İyonize radyasyon ve kemoterapi: Radyasyon, yara iyileşme sürecinin tüm basamaklarını olumsuz etkiler. Doku üzerindeki kısa ve uzun dönem etkileri farklıdır ve kişiden kişiye değişiklik gösterir. Fibroblast proliferasyonunu, ESM üretimini, anjiyogenezisi ve büyüme faktörlerinin sentezini inhibe eder (134, 135). Akut inflamatuvar yanıt ve granülasyon dokusu oluşumu bozulur (135).

Radyasyon hasarı ve postoperatif komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda; radyoterapi sonrası cerrahi operasyon geçiren hastalarda postoperatif enfeksiyonların ve yara iyileşmesi ile ilgili komplikasyonlarının arttığı bildirilmiştir (136, 137).

Kemoterapi sonucu oluşan kemik iliği süpresyonu yara iyileşmesi sürecinin başlaması için gerekli olan yeterli inflamatuvar yanıtın oluşumunu engeller. Kemoterapi sonrası kollajen üretiminin inhibe olduğu ve enfeksiyona yatkınlığın arttığı bildirilmiştir (136, 138). Radyasyonun etkilerinin progresif doğasının aksine kemoterapinin etkileri geçicidir. Radyoterapi ve kemoterapinin birlikte uygulanması şiddetli postoperatif komplikasyonların görülme riskini artırır (139) ancak cerrahi operasyonların en az 1 yıl ertelenmesi durumunda bu risk azalır (140).

Sigara: Sigara hücresel yanıtın ve yara iyileşmesinin azalmasına neden olur. Trombosit agregasyonunu ve kanın viskozitesini artırır. Kollajen depozisyonu ve prostasiklin oluşumunu azaltır (141). Sigaranın yara iyileşmesi üzerine olan olumsuz etkileri multifaktöriyeldir. Vazokonstrüktif bir madde olan nikotin eritrosit, makrofaj ve fibroblast proliferasyonunu azaltır, hidrojen siyanid oksidatif metabolizma

enzimlerini inhibe eder, karbon monoksit ise oksijen bağlanmasını inhibe ederek hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesini azaltır (142).

2.3.3 Yara onarım tipleri

Yara iyileşmesi; yaralanma hızı ve şekline, yaralanan bireyin genel sağlık durumu ve yaşına, yaranın bulunduğu bölgeye ve tipine göre farklılıklar göstermekle birlikte genellikle primer, sekonder ve tersiyer (gecikmiş primer) yara iyileşmesi olmak üzere üç kategoride incelenir (143).

2.3.3.1. Primer yara iyileşmesi

Temiz, enfekte olmayan cerrahi insizyonun iyileşmesidir. Bütünlüğü bozulan dokuda yara kenarlarının dikiş, zımba veya cerrahi bantlarla yan yana getirilerek kapatılması esasına dayanır. Yara kenarları birbirine çok yakındır, epitelyal bazal membran bütünlüğü yalnızca noktasal olarak bozulmuştur ve nispeten az sayıda epitel ve bağ doku hücresi kaybı oluşmuştur.

Kollajen ve matriks proteinlerinin sentezi, depolanması ve kollajen lifleri arasındaki bağların oluşumu dengeli bir şekilde devam eder. Bu tarz iyileşmede epitelyal rejenerasyon fibrozisten fazladır. Dar insizyon mesafesi hızla fibrinle pıhtılaşmış kanla dolar, granülasyon dokusuyla invaze olur ve yeni epitel dokusu ile örtülür. İyileşme minimal ödem ve çok ince bir skar oluşumu ile enfeksiyonsuz tamamlanır. Oluşan skar iyi görünüşlü ve çok tatminkardır. İyileşme sonrası yara, yaralanma olmadan önceki gücünün % 85-90'ını geri kazanır. En çok tercih edilen iyileşme tipidir (144).

2.3.3.2. Sekonder yara iyileşmesi

Yanıklarda olduğu gibi doku kaybı fazla olduğu için veya kontaminasyon nedeniyle yara kenarlarının birleştirilemeyip, sütür konulmadan açık bırakıldığı yaralarda gerçekleşen spontan iyileşmedir.

Sekonder iyileşme, yaranın derinliğine ve kenarlarının birbirinden uzaklığına bağlı olarak değişiklik göstermekle birlikte genel olarak yavaş işleyen bir süreçtir ve epitelizasyonun tamamlanması 4-8 hafta sürebilir (144, 145). İnflamasyon, matriks oluşumu, epitelizasyon ve skar dokusu matürasyonu süreçleri primer iyileşme ile bazı önemli farklılıklar gösterir. Büyük doku defektlerinde ortamdaki uzaklaştırılması gereken daha büyük nekrotik doku, fibrin ve eksüda olduğu için daha şiddetli bir inflamatuvar cevap oluşur (144, 145).

İyileşme sürecinde, yara kenarları arasındaki boşluk granülasyon dokusu ile kapanırken, yara kenarından ilerleyen epitel de granülasyonu örtmeye çalışır. Burada önemli olan epitelizasyonun bütünlüğü sağlayacak şekilde tamamlanmasıdır. Bu iyileşme tipinde daha fazla granülasyon dokusu oluşur, iyileşme genellikle daha büyük skar doku kitlesi ile sonuçlanır ve miyofibroblastlar tarafından oluşturulan yara kontraksiyonu gelişimi söz konusudur (144).

2.3.3.2. Tersiyer yara iyileşmesi

Ciddi bakteri kontaminasyonu olan geniş doku yaralanmalarında dokudaki enfeksiyon riskini azaltmak için başvurulur. Gecikmiş primer iyileşme olarak da adlandırılır.

Debride edilen kontamine yara birkaç gün boyunca steril serum fizyolojikli petlerle kapatılarak sekonder iyileşmeye bırakılır ve granülasyon dokusunun oluşması beklenir. Daha sonra yara kenarları yaklaştırılır. Bekleme sürecinde eksüdanın drenajı ve ödem şiddetinde azalma gibi fizyolojik süreçlere olanak tanınmış ve enfeksiyon riski azaltılmış olur (77, 145). İyileşmenin sonunda ulaşılan gerilme kuvveti, primer kapamada elde edilene yakın değerlerdedir. Yaralanmanın üzerinden 24 saatten fazla zaman geçmiş olan enfekte travmatik yaralarda bu tür bir iyileşme tercih edilebilir.

2.4. Lökosit Ve Trombositten Zengin Fibrin (L-TZF)

2.4.1. Trombosit konsantrasyonları

Yara iyileşmesi çok sayıda hücre içi ve hücre dışı medyatörün rol aldığı bir olaydır. Klinik araştırmalar sonucu inflamasyonu düzenleyen ve yara iyileşmesini hızlandıran çok sayıda biyoaktif cerrahi katkı maddesi tanımlanmıştır. Maksillofasiyal cerrahide sert ve yumuşak doku iyileşmesini optimize etmek ve hızlandırmak için trombosit içerikli biyomateryallerin kullanımı ilk olarak Whitman tarafından 1997 yılında açıklanmıştır (18).

Trombositler; hücre proliferasyonunu, matriks remodelingini ve anjiyogenezisi stimüle eden büyüme faktörlerini (TGF- β 1, TGF- β 2, VEGF, FGF, IGF) yüksek miktarlarda içermektedirler (11, 18, 19, 146). Trombosit konsantrasyonları, otojen venöz kanın bir dizi santrifüj işlemine tabi tutularak trombositlerin ayrıştırılması sonucu elde edilen, yüksek konsantrasyonda trombosit ve büyüme faktörü içeren kan komponentleridir. Doku tamir ve rejenerasyonunu hızlandırmada son derece etkili oldukları ileri sürülmektedir (11).

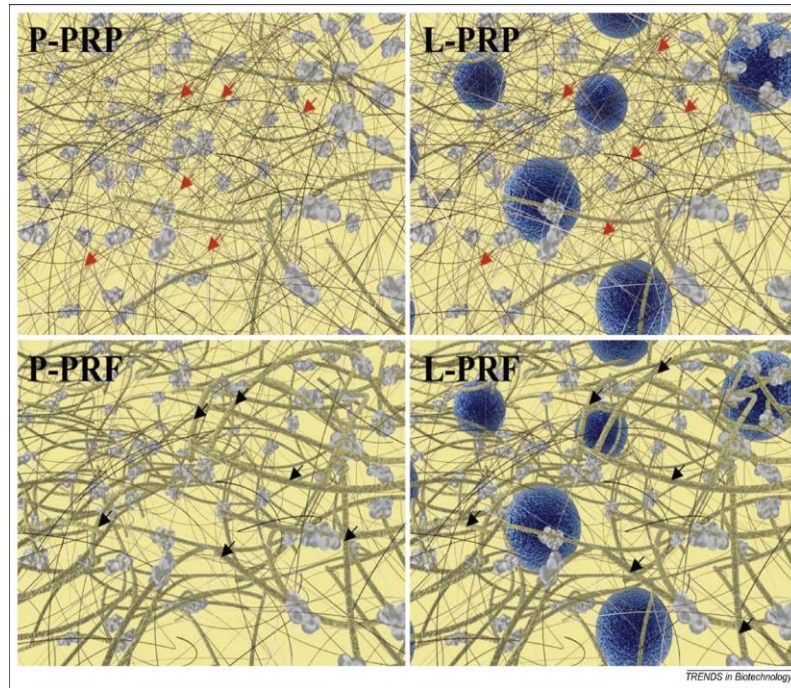
Bu amaçla pek çok alanda kullanılan kan kökenli fibrin adezivlerin tarihi son otuz yıla dayanmaktadır (147). Zaman içerisinde özellikle ABD piyasasında bulunan pek çok fibrin adeziv viral kontaminasyon riski nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır (13). Otojen fibrin adeziv elde etme amaçlı çalışmalar, her ne kadar zamanla artış gösterse de sonuçlar çok başarılı olmamıştır. İstenilen tipte otojen fibrin adeziv elde edilse bile, bu işlem hem çok uzun, hem de çok zorlu olmuştur. Tayapongsak ve ark. 1994 yılında elde ettikleri otojen fibrin adezivin istenilen özellikleri taşıdığını ancak bu işlem için gereken kanın operasyondan önceki 7. ve 21. günlerde alınması gerektiğini ve laboratuvar evresinin en az 2 gün sürdüğünü bildirmişlerdir (148).

Bu zorlu süreç nedeniyle çalışmalar sonuçsuz kalmış gibi görünürken, büyüme faktörleri yardımıyla hücre tedavisini destekleyen trombosit konsantrasyonlarının kullanılmasına olanak sağlayan trombositten zengin plazma (TZP) yöntemi geliştirilerek kullanıma sunulmuştur (18, 149). Son zamanlarda ise ne

bir fibrin yapıştırıcıya, ne de klasik trombosit konsantrasyonuna benzeyen ve bir otojen skatrisyel matriks olan trombositten zengin fibrin (TZF) kullanılmaya başlanmıştır.

Trombosit konsantrasyonlarının hazırlanmasında farklı yöntemler kullanılmaktadır ve farklı yöntemlerle elde edilen ürünlerin içeriği de farklıdır. Buna göre trombosit konsantrasyonları lökosit ve fibrin içeriklerine göre 4 kategoriye ayrılmaktadır (11). Bunlar:

- Saf trombositten zengin plazma (P-TZP)
- Lökosit ve trombositten zengin plazma (L-TZP)
- Saf trombositten zengin fibrin (P-TZF)
- Lökosit ve trombositten zengin fibrin (L-TZF) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Trombosit konsantrasyonlarının matriks ve hücre yapısının şematik illüstrasyonu (Mavi halkalar: Lökosit içeriği, Sarı-açık kahverengi lifler: Fibrin yoğunluğu, Açık gri şekiller: Trombosit birikimi, Kırmızı oklar: P-TZP ve L-TZP'deki küçük çaplı fibriller, Siyah oklar: P-TZF ve LTZF'deki kalın fibriller) (11)

2.4.1.1. Büyüme faktörlerinin etki mekanizması

Yara iyileşmesi karmaşık bir olaydır. Çeşitli hücreler, büyüme faktörleri ve proteinler, bir diğeri tarafından uyarılarak yaranın tamirini sağlarlar. Yaralanma ya da cerrahi müdahale sonucu damar bütünlüğü bozulduğunda, trombositler açığa çıkan kollajen proteinlerine yapışarak, adenosin difosfat (ADP), serotonin ve tromboksan içeren granülleri açığa çıkarırlar. Bu moleküller hemostatik mekanizmaya katılarak pıhtı oluşumunu başlatırlar. Diğer trombositler de bu bölgeye gelerek trombosit tıkaçı oluştururlar. Bu tıkaç, çözünmeyen bir protein fibril ağı olan fibrin ile güçlenerek pıhtılaşma sürecini tamamlar (150).

Yara iyileşmesi sırasında trombosit, makrofaj ve fibroblastlar, bazı proteinler ve büyüme faktörlerini salgırlar. Bu faktörler doku tamirini arttırmak için uyum içinde çalışmaktadırlar. Trombositler hemostazı sağlayarak yara iyileşmesini başlattıkları gibi, aktif olarak salgıladıkları büyüme faktörleri ile de yara tamirini başlatır ve desteklerler (151).

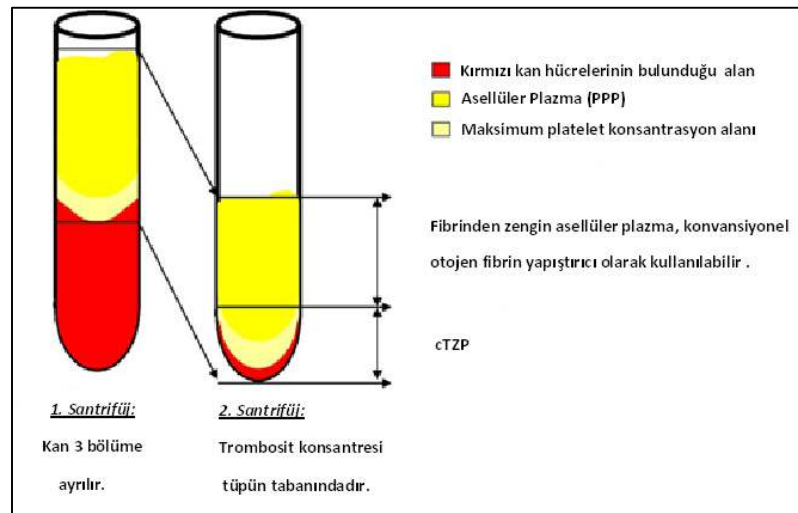
Büyüme faktörleri çeşitli saflaştırma yöntemleri ile doğrudan kişiden elde edilebildiği gibi, rekombinant olarak da istenilen miktarda elde edilebilir. Büyüme faktörlerinin yara bölgelerine lokal olarak uygulanması ile; yumuşak doku ve kemik dokusundaki iyileşme yönlendirilip hızlandırılabilir. Ayrıca postoperatif ağrı, ödem, hemoraji ve skar büzülmesinin azalmasında da etkilidir (88, 89, 90, 152). Bu bilgi, trombositlerin ve trombosit ürünlerinin yara iyileşmesini hızlandırmak ve iyileştirmek amacıyla kullanılması fikrinin ortaya çıkmasına neden olmuştur.

2.4.1.2. Trombositten zengin plazma (TZP)

TZP; santral kaynaklı ciddi trombositopeni, medüller aplazi gibi hastalıklarda korunma veya hemorajiyi tedavi amaçlı kullanılan ve kan içeriğinin taze ayrıştırılması sonucu elde edilen bir maddedir. Topikal cerrahi uygulamalarda kullanılan trombosit konsantrasyonları “trombositten zengin plazma” olarak adlandırılmaktadır. Fakat 1996 yılında tarif edilen ve yeni bir yöntemle elde edilen TZP’ye, klasik olarak kullanılan TZP terimi ile karıştırılmasın diye “konsantre

trombositten zengin plazma (cTZP)”, “plazmadan zengin büyüme faktörü” gibi daha farklı isimler verilmiştir (13, 149).

cTZP elde edilmesinde pek çok değişik yöntem vardır (13). Basit şekilde cTZP elde etmek için; venöz kan, trombosit aktivasyonunu ve degranülasyonunu önlemek için antikoagülan içeren bir tüpe alınır ve takiben düşük kuvvette kısa süre santrifüj edilir. İlk santrifüj işleminde tüpteki kan 3 tabakaya ayrılır. Tüpün tabanında toplam hacmin %55’ini oluşturan kırmızı kan hücreleri tabakası, ortada toplam hacmin %5’ini oluşturan trombositten zengin plazma kısmı (TZP) ki bu kısım ileri evrelerde cTZP’nin temel katmanını oluşturacaktır ve en üst kısmında toplam hacmin %40’ını oluşturan fibrinden zengin trombositten fakir plazma (TFP) oluşur. İkinci aşamada; TFP, TZP ve kırmızı kan hücresi tabakaları steril bir enjektör yardımıyla başka bir tüpe transfer edilir. İkinci tüp daha uzun ve daha hızlı bir santrifüj işleminden geçer. Bu işlem ile tüpte yine 3 tabaka oluşur. Tüpün tabanında kırmızı kan hücrelerinin bulunduğu tabaka, en üstte trombositten fakir plazma (TFP) ve iki tabakanın arasında da sarımtırak renkli konsantre trombositten zengin plazma tabakası (TZP) oluşur (Şekil 2.3). Bu evrede TZP’yi toplamak kolaylaşmıştır. Bir enjektör yardımıyla TFP kısmı ortamdan uzaklaştırılır. Kalan kısım ise kullanıma hazır olan cTZP’dir. Bu evrede tabanda kırmızı kan hücreleri kaldığı için cTZP’nin rengi gül rengine dönüşmüştür.



Şekil 2.3. cTZP protokolü (13)

İkinci basamakta elde edilen cTZP, trombosit aktivasyonunu ve ani fibrin polimerizasyonunu tetiklemek için hayvansal kaynaklı trombin ve/veya kalsiyum klorid ile karıştırılarak bir enjektör ile cerrahi alana uygulanır (19). Pıhtılaşmayı sağlamak için ilave edilen trombin toksiktir. Elde edilen cTZP hem jel hem de sprey formunda kullanılabilir. Her iki kullanım türünde de fibrin polimerizasyonu birkaç dakika içinde tamamlanmaktadır. Fibrin jel sitokinler için mükemmel bir kaynak olmasına rağmen, elde edilirken gerçekleşen hızlı ve agresif polimerizasyonda bu küçük çözünebilir moleküllerin fibrin matriks içine tutunması zordur, hızla dışarı salınırlar ve TZF'e göre çok daha hızlı tükenirler (12, 149). Büyüme faktörleri, pıhtılaşma başladıktan sonra 10 dakika içinde ortama salınmaya başlarlar ve 1 saat sonra %95'i salınmış olur (89). Dolayısıyla trombosit sitokinlerinin potansiyel etkisi, fibrin aktivasyonu ve jel formasyonu sırasında düzenli olarak azalır (153). cTZP'nin sadece topikal uygulamalarda etkili olduğu ve uzun dönemde kemik ve yumuşak doku rejenerasyonuna etki gösteremediği bildirilmiştir (13).

2.4.1.3. Lökosit ve trombosit zengin fibrin (L-TZF)

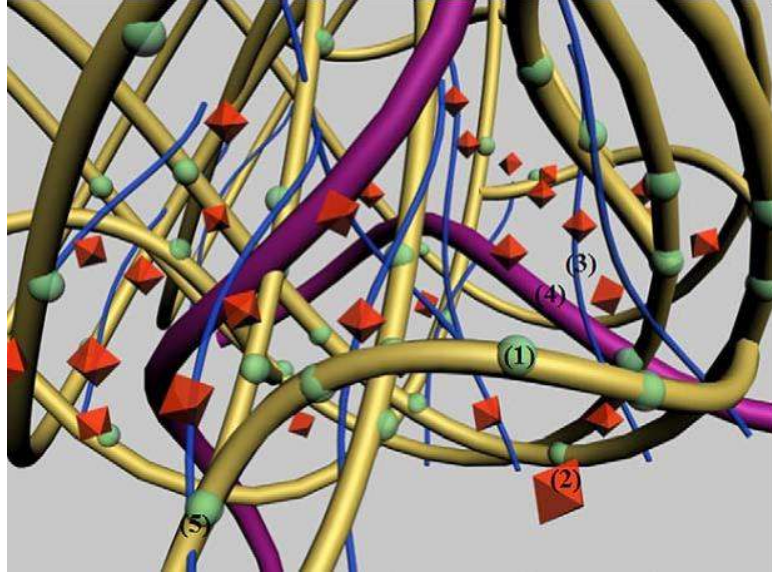
TZF bu protokollerin en son geliştirileni ve ikinci nesil trombosit konsantrasyonudur. İlk olarak 2001 yılında Fransa'da Joseph Choukroun tarafından, oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılmak üzere geliştirilmiştir (13). Trombositlerin, lökositlerin ve sitokinlerin içerisinde hapsediği ve belli bir süre sonra salındığı fibrin matriks olarak tanımlanmıştır (12). Bu yöntem büyüme faktörleri ve sitokinleri salınmak üzere fibrin ağda hapseden en basit ve maliyeti en düşük yöntemdir (19, 146). Bu teknikte, biyomekanik özellikleri olan güçlü bir otolog membran elde edilir (12).

TZP tekniğinden farklı olarak; kan toplanan tüpte antikoagülan bulunmaması ve herhangi bir jelleştirici biyokimyasal ajan kullanılmaması tekniği daha basit, hızlı ve ekonomik hale getirmiştir (11, 12, 13). Antikoagülan içermeyen tüplerde kanın fizyolojik trombin konsantrasyonuyla oluşan polimerizasyon kademeli olarak ve doğala yakın şekilde gerçekleşmektedir. Polimerizasyon hızındaki bu azalma ile tamamıyla homojen, fizyolojik yapısı güçlü, doğal fibrin çatısına sahip, doğal fibrin pıhtıya göre daha yapışkan ve elastik bir yapıda olan TZF membran elde edilmiş olur

(12). Böylece dolaşımdaki sitokinlerin fibrin ağı tutunması kolaylaşır ve büyüme faktörlerinin proteolizi önlenir (154).

Kanın alınması ile cam tüp içinde yoğun trombosit aktivasyonu başlar ve böylece değişik sitokinlerin salınımı başlar. Trombositler, lökositler ve salınan sitokinler polimerizasyon sırasında esnek fibrin matriks içinde hapsolarak kalır ve zamanla serbestleşirler. Sitokinler çözülebilir moleküllerdir ve enflamasyon ve iyileşme için anahtar medyatörlerdir (149). Bu çözülebilir partiküllerin TZF içinde tutunmasını açıklayabilen bir teori henüz bulunmamaktadır (13). Fibrin adezivler ve TZP uygulamalarında ise hayvansal trombin ve kalsiyum kloridin kullanılması ani bir fibrin polimerizasyonu oluşmasına neden olarak fibrin matriks içerisinde sitokin tutulumunu zorlaştırır (12, 13). Şiddetli trombosit aktivasyonu nedeniyle bu tip bir yavaş salınım mekanizması mümkün değildir. TZP ve TZF'nin içerdiği büyüme faktörü miktarı benzer olmasına karşın; TZF fibrin ağlarındaki büyüme faktörleri çevreye kontrollü ve daha uzun bir süre boyunca salgılanırken, TZP'de salınımları hızlı ve ömürleri kısadır (13). TZF'de 7. güne kadar salınan toplam büyüme faktörü miktarın PDGF-A, TGF- β 1, VEGF için sırasıyla 50.3 ng, 273.4 ng, ve 6071 ng olduğu bildirilmiştir. He ve ark. in vitro bir çalışmada, rat osteoblastlarının farklılaşması ve çoğalmasında TZF ve TZP'nin etkinliğini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonuçları TZF'nin daha uzun süre boyunca, aşamalı olarak otojen büyüme faktörü salımına neden olduğunu göstermiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda TZF'nin etkisinin TZP'ye oranla daha uzun sürdüğü ve kemik rejenerasyonunda daha etkili olduğu bildirilmiştir (154).

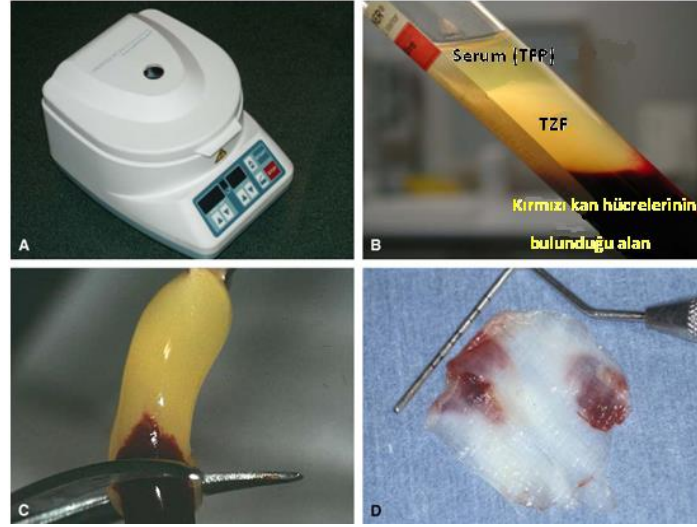
TZF matrikste trombosit sitokin ve büyüme faktörlerinin yanısıra kandaki ve trombositlerdeki glikozaminoglikanlar (heparin, hyaluronik asit) da gömülmüş halde bulunurlar. Histolojik olarak bu glikanik yapıların fibrinin fibriler yapısına bağlanmış olduğu görülmektedir. Glikozaminoglikanların dolaşımdaki trombosit sitokinleri gibi küçük peptitlere bağlanma kabiliyetleri yüksek olduğu için hücre göçünü ve iyileşme sürecini destekleme kapasiteleri de oldukça yüksektir (155) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Fibrin matriksin 3 boyutlu yapısının şematik illüstrasyonu (1. İntrensek sitokinler, 2. Trombosit sitokinleri, 3. Glikanik zincirler, 4. Dolaşımdaki glukoproteinler 5. Fibrin-glikan zincir ağı) (12)

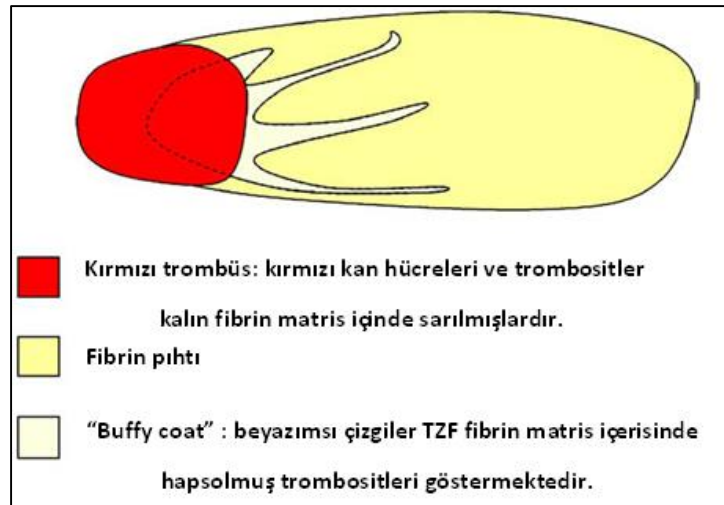
TZF elde etme protokolünde, hastadan alınan kan örneği antikoagülan içermeyen 10 ml'lik tüplere konularak 3000 rpm hızda 10 dakika veya 2700 rpm hızda 12 dakika santrifüj edilmektedir (12). Antikoagülan kullanılmaması, tüp duvarları ile doğrudan temasa geçen kan örneğindeki trombositlerin aktivasyonunun birkaç dakika içinde başlamasına ve tüp yüzeyine yakın bölgelerde koagülasyon basamaklarını başlatmasına sebep olur (13).

Başlangıçta fibrinojen tüpün üst kısmında ve bol miktarda bulunurken, ilerleyen dakikalarda sirküle olan trombin fibrinojeni fibrine dönüştürür. Santrifüjün sonunda fibrin pıhtı tüpün orta kısmında, alttaki kırmızı kan hücreleri ve üst kısımdaki asellüler plazma arasında oluşur. Trombositler de bu fibrin yığınlarının arasında kalır (19, 146) (Şekil 2.5). Asellüler plazma steril bir enjektör yardımı ile ayrılır. Daha sonra fibrin bir periost elevatörü yardımı ile tüp içerisinden çıkarılarak TZF kutusuna yerleştirilir ve kapağı kapatılır. Yaklaşık 1 dakika içerisinde de otojen fibrin membran elde edilir (156).



Şekil 2. 5. TZF protokolü (A. Santrifüj işlemi, B. Tabandaki kırmızı kan hücreleri ile tavandaki asellüler plazma arasında kalan fibrin pıhtısı, C. TZF'nin toplanması, D. TZF üzerinde bulunan serumun uzaklaştırılması ile elde edilen sağlam otojen fibrin membran) (13)

Yapılan hematolojik çalışmalarda asellüler plazma veya kırmızı hücre kısmında trombosit bulunmadığı gösterilmiştir. Santrifüje edilmiş tüpte trombosit dağılımını gösteren çalışmalarda, trombositlerin en çok fibrin pıhtısının alt kısmında, özellikle kırmızı hücrelerle olan bağlantı kısmında toplandığı bildirilmiştir (12) (Şekil 2.6). Ayrıca kırmızı kan hücreleri tabakası ile bağlantı yerinde yoğunlaşan trombositlerin fibrinin üst kısmındaki trombositlerden daha etkili olduğu görüşü öne sürülmektedir.



Şekil 2.6. TZF protokolünü takiben tüpte oluşan tabakalar

Bu tekniğin başarısı tamamıyla kan alınma ve santrifüje transfer işleminin hızına bağlıdır. Alınan kan örneğinin çabuk manipüle edilmesi klinik olarak kullanılabilir TZF elde etmenin tek yoludur. Eğer bu evreler yeterince hızlı olmazsa, fibrin tüp içinde polimerize olur ve çok az miktarda, yoğun olmayan bir pıhtı elde edilir (13).

Diğer trombosit konsantrasyonlarında oluşan trombositten zengin tabaka uygulandıktan sonra hızlıca ortadan kaybolan zayıf fibrin yapıdan oluşurken TZF’de oluşan tabaka uygulandığı ortamdan hızlıca rezorbe olmayan, sağlam yoğun bir fibrin matrikstir. Kapalı dokuda 14 günde, açık dokuda ise 12 günde rezorbe olduğu bildirilmiştir.

2.4.2. Trombositler

Kemik iliğindeki megakaryositlerden köken alan trombositler diskoidal ve çekirdeksiz yapılardır. Ömürleri 8-10 gündür, sitoplazmaları aktive olduğunda salınım yapan pek çok granül içerir.

Alfa granülleri trombositte spesifik (β -tromboglobulin gibi) ve trombositte spesifik olmayan (fibronektin, trombospondin, fibrinojen ve diğer pıhtılaşma faktörleri, büyüme faktörleri, fibrinolizis inhibitörleri, immunoglobulinler ve diğer) bir çok protein içermektedir. Daha yoğun granüller ise kalsiyum, serotonin gibi yapıları içermektedir. Ayrıca trombosit membranı iki katlı fosfolipid yapıda olup, kollajen, trombin gibi bir çok molekülün resöptörünü içermektedir.

Yaralanmış bölgede agrege olup hemostazı desteklemek ve başlatabilmek için ilk olarak aktive edilmeleri gerekmektedir. Koagülasyon sırasında meydana gelen degranülasyon işlemi ile bir yandan fibrin matriks oluşurken, diğer yandan hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu stimüle eden sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımı ile iyileşmenin ilk basamakları oluşur (12, 24). Yarada trombosit konsantrasyonunun artmasıyla daha iyi ve hızlı bir iyileşme sağlanabilmektedir.

2.4.2.1. Trombosit büyüme faktörleri

Trombositlerin α -granüllerinden salınan büyüme faktörlerinin seviyeleri kişiden kişiye olduğu gibi yaşa ve sağlık durumuna göre de değişiklik gösterir. ELISA tekniği kullanılarak büyüme faktörlerinin seviyeleri belirlenebilmektedir (157).

TGF β -1 (Fibrozis ajanı):

Transforme edici büyüme faktörü β 30'dan fazla elemanı bulunan büyük bir ailedir. Disülfid bağlı iki aminoasit zincirine sahip, dimerik bir polipeptittir. Tüm sitokinler içinde en güçlü fibrozis ajanıdır. Bu ailenin referans molekülü TGF β -1'dir. TGF β -1, sadece trombosit α -granüllerinde değil, pek çok doku tarafından hücreler arası etkileşimle de üretilebilen bir izoformdur (158).

İn vitro çalışmalarda etkisinin; miktara, matriks ortamına, hücre tipine göre değiştiği ve çok sayıda zıt etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Örneğin, osteoblastların proliferasyonunu stimüle edebildiği gibi inhibisyonuna da neden olabilmektedir (149, 150). İn vitro olarak kemiğin yakınına enjekte edildiğinde yeni kıkırdak veya kemik oluşumunu arttırdığı, bir kemik alanının uzağına enjekte edildiğinde ise yeni kemik oluşumunu hızlandırmadığı gösterilmiştir (159).

İnflamasyon, anjiyogenezis, reepitelizasyon ve konnektif doku rejenerasyonundaki rolüyle yara iyileşmesinde önemli rol oynar. Hücre replikasyonunda, farklılaşmasında ve ECM sentezinde majör düzenleyicidir. Osteoblastlar veya fibroblastlar tarafından kollajen-I, fibronektin ve proteoglikanlar gibi matriks moleküllerinin sentezinde önemli rol oynar ve doku proteinaz inhibitörlerini uyararak yıkımlarını engeller. Böylece ECM oluşumunu güçlendirir (12, 91).

Düzenleme mekanizması kompleks olan bu molekül, fibröz skatrizasyonu uyarıcı etkisi nedeniyle inflamatuvar düzenleyici olarak bilinir. Lenfosit proliferasyonunu inhibe eder ve güçlü antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Yapılan

çalışmalarda TGF β bulunmayan farelerde yaygın iltihap ve yoğun lenfosit proliferasyonu geliştiği görölmüştür (91).

PDGF (Mezenşimal kökenli hücrelerin stimölanı):

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, A ve B olarak adlandırılan disülfid kaplı iki polipeptid zincirinden oluşan bir moleküldür. Beş ana izoformu AA, AB, BB, CC ve DD olarak kodlanmıştır. PDGF-BB bu ailenin bir alt tipidir ve PDGF olarak bilinir. Endotel hücreleri, aktive olmuş makrofajlar, düz kas hücreleri ve çoğu tümör hücresi tarafından üretilir ve trombositlerin alfa granüllerinde depolanır.

Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri; mezenşimal kökenli hücreler için migrasyon, proliferasyon ve devamlılığın temel düzenleyicileridirler (160). Spesifik reseptörlerinin dağılımına göre bu hücrelerin gelişimini stimüle veya inhibe edebilirler. Osteoblastların, diferansiye olmamış osteopregenitör hücrelerin, düz kas hücrelerin, fibroblastların ve glial hücrelerin majör mitojenidir (161). PDGF yara alanına nötrofillerin ve makrofajların kemotaksisini, doku reepitelizasyonunu ve anjiyogenezi stimüle eder. Embriyonik gelişim ve tüm doku olgunlaşma mekanizmalarında rol alır. Bu sebeple fizyolojik skatrizyon mekanizmalarında ve birçok fibroproliferatif hastalığın (neoplazi, pulmoner ve renal fibrozis gibi) patogeneğinde kritik rol oynar (12, 161).

IGF (Hücre koruyucu ajan):

İnsülin benzeri büyüme faktörü (I ve II) ailesi proinsülin ile homoloji gösteren tek zincirli serum proteinleridir. Karaciğer, plasenta, kemik ve düz kas gibi dokularda sentezlenir. IGF üreten ve bu faktörlere duyarlı olan kemik hücreleri, inaktif formdaki IGF'ler için bir depodur. IGF'ler trombosit degranölasyonu sırasında salınsalar da, başlangıçta kan dolaşımında yoğun olarak bulunurlar. Bir çalışmada TZF'deki IGF'ün trombosit aktivasyonundan kaynaklanmadığı, en yüksek konsantrasyonunun plazmada bulunduğu gösterilmiştir (162).

IGF'ler insüline benzer biyokimyasal ve fonksiyonel özellikler gösteren, mitojenik büyüme faktörleridir. Tümör hücreleri de dahil pek çok tip hücrenin proliferasyonunu ve farklılaşmasını düzenleyen moleküllerdir. Fibroblast kökenli dokuların rejenerasyonunda ilerletici faktör olarak rol alırlar. Kemik hücrelerinde pre-osteoblastların hem proliferasyonu hem de osteoblastlara farklılaşmasını aktive ederler. Böylece sentezlenen kemikteki hücre sayısını ve her bir hücrede depolanan ESM miktarını artırırlar. Ayrıca bu sitokinler hücreler için çoğalma medyatörleri olmalarına rağmen, hücreleri pek çok matrisyel apoptotik uyarana karşı koruyan sinyaller üreterek programlanmış hücre ölümünü (apoptozis) de düzenlerler (12, 150).

2.4.3. Lökositler

Klinik veriler TZF'nin iyileşme için etkili bir matriks oluşturduğunu ve inflamasyonu önlediğini göstermektedir (163). TZF pıhtısı içinde cerrahi sonrası inflamasyonu kontrol edecek pek çok hemostatik regülatör molekül bulunur. Trombosit sekresyonlarının yanı sıra diğer birçok kan elemanı da inflamatuvar reaksiyonları düzenlemeye katkıda bulunan spesifik sitokinleri salgılama yeteneğine sahiptirler (149). TZF pıhtısı içinde yüksek miktarda bulunan lökositik sitokinler de polimerizasyon süresince fibrin ağda hapsolmuş durumda bulunurlar.

TZF elde ederken gerçekleşen yavaş aktivasyon işlemi ile lökosit degranülasyonu da artmaktadır. Lökositler; antienfeksiyöz etkiye sahiptirler, ağrı ve inflamasyonu azaltırlar ve trombositlerin içerdiği stimülatörlere ilave olarak lökosit kaynaklı VEGF salınımı ile anjiyogenezisi artırırlar. Bu sebeple TZF'nin immün sistemi stimüle eden ve inflamasyonu kontrol eden bir etkisi bulunmaktadır. Lökosit sitokinlerinin miktarındaki artış lökosit sayısındaki artışa bağlıdır (15).

Birçok araştırmacı TZF'den büyüme faktörlerinin yavaş salınımını düzenlemedeki fonksiyonundan dolayı trombosit konsantrasyonlarında lökositlerin önemini vurgulamaktadır ancak trombosit konsantrasyonlarında trombosit ve lökositlerin ayrı ayrı etkileri henüz tam olarak açıklanamamıştır. Lökositlerin, gözlemlenen etkilerin ne kadarından sorumlu olduğu net değildir (15).

2.4.3.1. İnflamatuar Sitokinler

İnflamasyonda rol alan çok sayıda medyatörden en önemlileri IL-1 β , IL-6 ve TNF- α 'dır. Bu 3 sitokin inflamasyon için temel anahtar görevi görür.

İnterlökin-1 β (IL-1 β):

IL-1; aktive olmuş makrofajlar, nötrofiller, endotelyal hücreler, fibroblastlar, keratinositler ve Langerhans hücreleri tarafından salınır. IL-1 salınımını TNF- α , interferonlar ve bakteriyel endotoksinler kontrol eder. α ve β olmak üzere iki farklı genden gelişen iki farklı türü vardır. IL-1 β daha yaygın formudur (164).

İnflamasyon kontrolünde kilit role sahiptir (20). Temel görevi T-yardımcı lenfositlerin stimülasyonudur. TNF- α ile beraber osteoklast aktivasyonunu sağlar ve kemik formasyonunu azaltırlar (165).

İnterlökin-6 (IL-6):

IL-6; aktive olmuş monositler, fibroblastlar ve endotelyal hücrelerden salınır. IL-1, bakteriyel endotoksinler, TNF- α ve PDGF, IL-6 salınımını stimüle ederler. Ayrıca IL-6 da kendi salınımını artırma veya azaltma yeteneğine sahiptir (20).

IL-6 immün hücreler için sinyal taşıyan ve bu sinyalleri arttıran ana bir yoldur İnflamasyon, destrüksiyon ve olgunlaşmada etkilidir. B lenfositleri için farklılaşma faktörü iken, T lenfositleri için aktivatördür. IL-2 varlığında matür ve immatür T lenfositlerini sitotoksik T lenfositlerine çevirir. IL-4 tarafından aktive edildiğinde, B lenfositlerini salınım yapan plazmositlere çevirir. B lenfosit popülasyonunda antikör salınımını stimüle eder. Ayrıca in vitro olarak, hematopoetik kök hücre proliferasyonunda IL-6 ve IL-3'ün sinerjik etki gösterdiği bilinmektedir (166).

Tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α):

TNF- α ; bakteriyel endotoksin birikimine karşı inflamatuvar cevap olarak ilk salınan sitokinlerden biridir. Monositler/makrofajlar, nötrofiller, polimorfnükleer lökositler ve T lenfositler tarafından salınır. Salınımı IL-6 ve TGF- β tarafından kontrol edilir (167).

TNF- α monositleri aktive eder ve fibroblastların olgunlaşma kapasitelerini stimüle eder. Ayrıca fagositozu, nötrofil sitotoksitesini artırır ve IL-1 ve IL-6 gibi temel medyatörlerin sentezini düzenler (167).

2.4.3.2. İyileşme sitokinleri

İnterlökin-4 (IL-4):

Aktive olmuş T hücreleri tarafından salınır. Etkisi çevredeki diğer sitokinlere bağlıdır (168, 169).

Temel görevi inflamasyonu kontrol ederek iyileşmeyi desteklemektir. Fibroblastlardan kollajen sentezini artırırken, matriks metalloproteinaz-1 (MMP-1) ve MMP-3'ün IL-1 β tarafından stimülasyonunu azaltır. IL-1 β aracılı tüm inflamatuvar sinyal yollarını nötralize eder (21). Aktive olmuş B hücrelerinin proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu destekler.

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF):

VEGF; A, B, C ve D alt tiplerini içeren büyüme faktör ailesidir. VEGF-A genelde VEGF olarak bilinir. Spesifik reseptörlerine (VEGFR-1, 2, 3) tirozin kinaz aktivitesi ile bağlanırlar. En önemli uyarıcı hipoksidir. Diğer uyarıcılar ise PDGF, TGF- α ve TGF- β ' dir (162).

Vasküler büyüme tetikleyicileri arasındaki en güçlü ve en yaygın moleküldür (22). Bu sitokin varlığı bile anjiyogenezisi başlatmak için yeterlidir. Endotelial

hücrelerin proliferasyonu, migrasyonu ve sağkalımı üzerinde önemli rol oynar (21, 22, 23) Makrofaj ve granülositlerin kemotaksisini uyarır ve nörogenezisi stimüle eder (170).

2.4.4. Fibrin

Fibrin, fibrinojen adı verilen plazmatik molekülün aktive formudur. Fibrinojen, tüm koagülasyon reaksiyonlarının son ürünüdür. Çözünebilen bir protein olan fibrinojen, yara bölgesinde polimerize fibrin jel ilk skatrisyel matriksi oluştururken, trombin sayesinde çözünemeyen fibrine dönüşür. Fibrin oluşmazsa iyileşme gerçekleşmez (11, 18). Bu molekül, plazmada ve trombosit α -granüllerinde erimiş halde bulunur ve hemostaz sırasında trombosit agregasyonunda önemli bir rol oynar. Koagülasyon sırasında vasküler dalların çevresini koruyan bir çeşit biyolojik yapıştırıcı gibi görev alır (11, 17, 155). TZF mikrovaskülarizasyon gelişimini sağlayan ve epitelyal hücre göçünü yönlendiren fibrin bazlı doğal bir biyomateriyaldir. Doğal fibrin trombüse çok yakın özellikler taşır. TZF'nin yara iyileşmesine olan etkileri fibrin jelin 3 boyutlu yapısı ve ağda hapsolan sitokinlerin aktiviteleri ile açıklanabilir (171).

2.4.5. Dolaşımdaki Kök Hücreler

Kemik iliğinden köken alan mezenşimal hücreler birçok dokunun rejenerasyonuna katılırlar. Bu farklılaşmamış hücreler yara alanında toplanır ve farklı hücre tiplerine dönüşürler. Bu başlangıç farklılaşma fibrin ve fibronektin tarafından oluşturulan geçici yara matriksinde oluşur. Fibrin matriks dolaşımdan gelen kök hücreleri yakalar. Bu hücreler, fibrin matriks içinde salgı yapan bir yapıya bürünür ve iyileşme sırasında anjiyogenezisi doğrudan aktive ederler (88, 146).

2.4.6. L-TZF'nin Etki Mekanizması

Yara iyileşmesi inflamasyon, fibroplazi ve matürasyon olmak üzere 3 fazdan oluşur ve bu fazlar büyüme faktörleri tarafından kontrol edillir. İnflamasyon ise vasküler faz, hücre faz ve iyileşme fazıyla gerçekleşir.

Vasküler faz: Hemostazın gelişmesi, lökositlerin aktive olup yara bölgesine göç etmesi ve fibrin pıhtının oluşması ile karakterizedir. Yaraya ilk olarak polimorfnükleer lökositler gelirler ve daha sonra yüksek fagositoz özelliği olan monosit ve makrofajlarla yer değiştirirler. İnflamatuvar alanda, iyileşme reaksiyonlarında görev alan hücreler aktive olarak birçok sitokin ve büyüme faktörünü salgırlar. Bu inflamasyon medyatörleri; fibroblastların aktivasyonunda, proliferasyonda, biyosentetik aktivitenin stimüle edilmesinde ve proteazların (MMP, plazmin) salgılanmasında rol oynarlar. Aynı zamanda iyileşme sırasında meydana gelebilecek yıkıcı etkileri azaltmaya yardımcı olurlar.

Anjiyogenezis için gerekli büyüme faktörleri (FGF-b, VEGF, PDGF) fibrin matriks içinde bulunur ve fibrin anjiyogenezis için doğal bir iskele görevi görür. Bazı çalışmalarda bu faktörlerin fibrine yüksek affiniteyle bağlandığı görülmüştür. Endotelial hücrelerin fenotip değişimi, migrasyonu ve bölünmesi için de bir ESM gerekmektedir. Ayrıca TZF fizyolojik bir fibrin matriks olarak kök hücreleri için, özellikle anjiyogenezin arttığı safhada, bir ağ gibi işlev görür. Bu farklılaşmamış hücreler kandan yaralanmış dokulara gelerek birçok farklı hücre tipine dönüşür ve farklı dokuların rejenerasyonunu sağlarlar. Bu ilk farklılaşma safhası için fibrin ve fibronektin tarafından oluşturulmuş bir skar matriksi gereklidir. Bu durum neden fibrinin bu hücreler için gerekli olduğunun kanıtıdır. Birçok araştırmacı fibrin matriksin kemik defektlerinin rejenerasyonunda mezenşimal hücrelere destek bir yapı oluşturduğunu göstermişlerdir (15, 146).

Hücrel faz: İnflamasyon açısından lökositler de en az trombositler kadar önemlidir. L-TZF'nin lökosit içeriği yüksektir ve trombosit sitokinleri gibi lökosit sitokinleri de fibrin yapı içinde depolanarak, yavaş yavaş ortama salınırlar. TZF sadece bir trombosit konsantrasyonu değildir, aynı zamanda defans mekanizmalarını stimüle eden bir immün ağ görevi görmektedir (15, 146, 149).

Lökositler anjiyogenezisde aktif rol alan FGF-b veya VEGF salınımını gerçekleştirir ve aynı zamanda integrin salınımı da yaparak nötrofil migrasyonunu arttırırlar. Membrandan CD11c/CD18 salınımını arttırarak damar geçirgenliğinin artmasını ve nötrofillerin endotele adezyonunu sağlarlar, Fibrinojen üretimini

arttırlar. Fibroblastları aktive ederek fibroblastlardan kollajen sentezini başlatırlar ve epitelizasyonun oluşmasını hızlandırırlar (12, 13, 15, 24, 146).

İyileşme fazı: L-TZF, immün sistem anahtarı olan sitokinlerin salınımını sağlar ve sitokinler için kemotaktik özellik taşır. Yapılan çalışmalarda L-TZF uygulamasında inflamatuvar sitokinlerin daha fazla salındığı görülmüştür. Bunun nedeni L-TZF'nin lökositik olmasıdır. Ayrıca yapılan çalışmalarda L-TZF içeriğinde yüksek oranda IL-4 sitokinine rastlanmıştır ve bu sitokin B ve T hücrelerini aktive ederek inflamasyonda retro-kontrolü sağlamaktadır (12, 13, 15, 24, 146).

2.4.7. L-TZF'nin Yara İyileşmesine Klinik Etkileri

İçeriğinde trombosit ve lökosit sitokinlerinin bulunması ve fibrin matrisi tarafından desteklenmesi L-TZF'nin potansiyel iyileştirme gücünü oluşturmaktadır. L-TZF'nin açıklanan biyolojik özellikleri ışığında iyileşmenin her döneminde olumlu etkisi olduğu öne sürülmektedir. Yayınların çoğunda tüm klinik uygulamalarda etkili bir neovaskülarizasyon gelişimi, hızlı skatrisyel doku olgunlaşması ve artan doku onarımının yanı sıra hemen hemen hiç enfeksiyon gelişmemesi vurgulanmaktadır.

L-TZF iyileşme ve yumuşak doku matürasyonda çok önemli olan anjiyogenezis, immün kontrol ve epitelyal kapanmada etkin rol oynar (156, 163).

Fibrin ve Anjiyogenezis: Anjiyogenezis yara içinde yeni kan damarlarının oluşmasıdır. Fibrin anjiyogenezis için doğal bir rehber görevi görür. Endotelyal hücrelerin fenotip değişimi, bölünmesi ve migrasyonu için ekstrasellüler bir matris gereklidir (12). Fibrin matrisin anjiyogenezis üzerindeki etkisi fibrin jelin 3 boyutlu yapısı ve ağ üzerinde bulunan sitokinlerin eş zamanlı etkisi ile açıklanabilir. Anjiyogenezis için gerekli büyüme faktörleri (FGF-b, VEGF, PDGF ve angiopoietin) fibrin jel içinde bulunurlar ve fibrine yüksek affiniteyle bağlanabilirler (156, 172). L-TZF özellikle fibrin membranda anjiyogenezisin artması durumunda kök hücreler için bir ağ gibi işlev görür.

Nehls ve Hermann yaptıkları in vitro çalışmalarda fibrin pıhtının yapısal ve mekanik özelliklerinin de anjiyogenez için önemli faktörler olduğu belirtilmiştir (173). Matriksin rijiditesi, endotelial hücreler tarafından oluşturulan kapiller formasyonunu etkiler. Fibrin matriks konfigürasyonundaki farklılıklar fibrin yapıştırıcılar, cTSP ve TSP'nin biyolojik kinetikleri arasındaki farkları anlamada kritik öneme sahiptir (12).

Fibrin ve İmmünite: Fibrin ve fibrinojenin degradasyon ürünleri nötrofillerin migrasyonunu stimüle eder ve nötrofillerin endotele ve fibrinojene adezyonuna izin veren CD11c/CD18 reseptörünün membrandaki ekspresyonunu artırır (174). Ayrıca nötrofillerin fagositozu ve enzimatik degradasyonu da bu ürünler tarafından düzenlenir. Monositler yaralanan bölgeye nötrofillerden sonra gelir. Makrofajların yara içinde kolonizasyonunun, fibrinin kimyasal ve fiziksel özelliklerinin yanısıra fibrin ağ içinde hapsolan kemotaktik ajanlar vasıtasıyla fibronektin tarafından kontrol edildiği bildirilmiştir (175).

Fibrin ve Epitelial Kapanma: Fibrin matriks epitelial hücrelerin ve fibroblastların metabolizmasını etkileyerek hasarlı dokuların kapanmasına da rehberlik eder. Doku marjinlerinde, epitelial hücreler bazal ve apikal polaritelerini kaybederler ve dokuya doğru bazal ve lateral genişleme yaparlar. Daha sonra fibrinojen, fibronektin, tenaskin ve vitronektin tarafından yapılan geçici matrikse migrasyona başlarlar.

Fibrin, fibronektin, PDGF ve TGF- β ; integrin ekspresyonu, fibroblast proliferasyonu ve doku içine migrasyonun düzenlenmesi için gerekli yapılardır (23). Bu yapılar fibrine değişik integrinler sayesinde direkt bağlanırlar. Fibrinin migrasyon ve degradasyonundan sonra fibroblastlar kollajen sentezine başlarlar (176).

Yapılan in vitro bir çalışmanın sonuçlarına göre; α -zincirleri arasında maksimum sayıda çapraz bağ varlığında, rat fibroblastlarının fibrin jel içindeki migrasyonunun optimal seviyede olduğu bildirilmiştir (177). Bu da hızlı polimerize olan cTSP ile yavaş polimerize olan TSP arasındaki en önemli farklardan birini ortaya koymaktadır.

Bu temel görüş ve bulguların ışığında L-TZF, klinik uygulamalarda mikrovaskülarizasyonun gelişmesini destekleyen ve kendi yüzeyine epitelyal hücre migrasyonuna rehberlik edebilen, doğal, fibrin bazlı bir biyomateryal olarak kabul edilebilir. Choukroun ve arkadaşlarına göre klinik çalışmalar TZF'nin iyileşmeyi hızlandırıcı ve arttırıcı bir biyomateryal olduğunu ve ideal bir iyileşme için gereken tüm parametreleri sağladığını göstermektedir (15, 146, 156). Ayrıca yapısında bulundurduğu nötrofil ve lökositler sayesinde immün sistemi de desteklediği bilinmektedir (15, 156).

Böyle bir membranın açık yaraları koruma ve iyileşmeyi hızlandırma amaçlı kullanılabileceği açıktır. Ayrıca lökosit içeriği ve lökosit migrasyonunu destekleme kapasitesi göz önünde bulundurulduğunda enfekte yaralarda kullanımının önemine dikkat çekmekte fayda vardır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Ocak 2014 ve Eylül 2014 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı Kliniği'ne başvuran ve yapışık dişeti yetersizliği olan 26 hasta (13 kadın, 13 erkek, 37-76 yaş) çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Yapışık dişeti yetersizliği (dişeti çekilmesi, kemik kaybı vb. nedenlerle lokalize veya yaygın) nedeniyle SDG operasyonu endikasyonu olması.
- Daha önce aynı bölgelerde aynı cerrahi operasyonların geçirilmemiş olması ve damakta aynı bölgeden greft alınmamış olması.
- ASA I (normal sağlıklı) ve ASA II (kontrol altında diyabet, hipertansiyon gibi ılımlı sistemik hastalık) olması.
- Yara iyileşmesini olumsuz etkileyebilecek bir sistemik hastalığın veya ilaç kullanımının olmaması (radyoterapi, kemoterapi, kortikosteroid kullanımı, bağ dokusu hastalıkları, damar hastalıkları, hematolojik hastalıklar, karaciğer hastalıkları gibi).

3.1.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri

- Daha önce aynı bölgelerde aynı cerrahi operasyonların geçirilmiş olması ve damakta aynı bölgeden greft alınmış olması.
- ASA III (kanama bozuklukları, kontrolsüz diyabet gibi günlük aktivitelerini engellemeyen ciddi sistemik hastalık) ve ASA IV (diyaliz hastaları,

transplantasyon hastaları gibi günlük aktiviteleri engelleyen ve hayati tehlike yaratan ciddi sistemik hastalık) olması.

- Yara iyileşmesini olumsuz etkileyebilecek sistemik bir hastalığın veya ilaç kullanımının olması.

3.2. Araştırma Planı

Bu çalışma; tek merkezli prospektif randomize kontrollü klinik bir çalışma olarak planlanmıştır. Protokol, Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve 03/01/2014 tarih ve 14/09 sayılı kararı ile onaylanmıştır (Proje no: D-KA13/15).

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara çalışmayı ve uygulanacak işlemleri açıklayan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutularak hastaların yazılı onamları alınmıştır.

Çalışma için 13'er kişilik 2 grup oluşturulmuştur. İyileşme esnasında kanama kontrolü sağlamak, verici bölgeyi dış ortamdan korumak ve hastanın konforunu arttırmak amacıyla operasyondan önce, çalışmaya dahil edilen hastaların üst çene ölçüleri elde edilmiştir. Daha sonra ince sert bioplast kullanılarak tüm damağı kaplayan bir cerrahi plak hazırlanmıştır. Hastalarda yapışık dişeti miktarını arttırmak için SDG operasyonu uygulanmıştır. Verici saha olarak palatinal mukoza seçilmiştir ve SDG ihtiyaca göre tek veya çift taraflı olarak alınmıştır. Hastalar kontrol veya çalışma grubuna rastgele dahil edilmiştir.

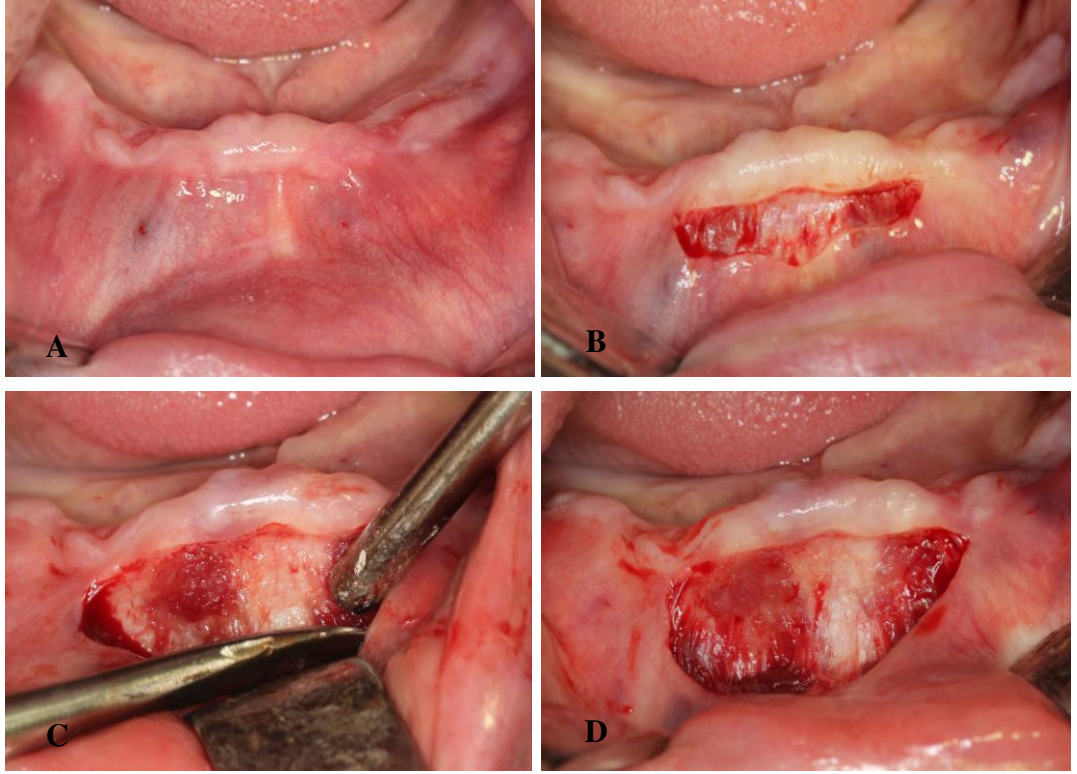
Çalışma grubuna dahil edilen hastalarda verici bölgeye L-TZF yerleştirilip sütüre edildikten sonra hastalara 1 hafta süre ile cerrahi plak kullandırılmıştır. Kontrol grubuna dahil edilen hastalara ise operasyon sonrası sadece 1 hafta süre ile cerrahi plak kullandırılmıştır.

Dikişler 7. günde alınmıştır. Hastalar operasyonu takiben 1., 3., 5., 7., günlerde ve daha sonra haftada bir defa olmak üzere 6 hafta boyunca (2., 3., 4., 5., 6. haftalarda) takip edilmiştir.

3.3. Cerrahi Yöntem

3.3.1. Alıcı bölgenin hazırlanması

Alıcı bölgede %4 artikain HCl ve %0,001 epinefrin HCl içeren lokal anesteziik solüsyon (Ultracain® D-S Forte, Sanofi-Aventis, Türkiye) ile vestibül ve lingualden suprapariostal anestezi sağlanmıştır. Dudak aşağı ve ileri doğru çekilerek vestibulum oris gerginleştirilmiş ve 15 nolu bistüri ile mukogingival sınırı takip eden, 0.5 mm derinliğinde bir horizontal insizyon yapılmıştır. Horizontal insizyon mezial ve distale doğru vestibül derinleştirme yapılması planlanan alan kadar genişletilmiştir. Ardından flep, bistüri ucunun açısı değiştirilerek periost kemik üzerinde kalacak şekilde apikale doğru genişletilmiştir. Horizontal insizyonun apikalinde kalan mukozal bağ dokusu ile kas lifleri künt diseksiyonla altındaki periosttan sıyrılarak alıcı yatak hazırlanmıştır (Şekil 3.1). Vestibül mukoza, hazırlanan alıcı yatağın apikaline oluşturulması istenen vestibül derinlikte 5-0 rezorbe olan multifilament dikiş materyali (Vicryl®, Ethicon) ile sabitlenmiştir. Daha sonra alıcı bölgenin şablonu hazırlanmış ve alıcı bölgeye steril serum fizyolojik ile ıslatılmış gaz tampon yerleştirilmiştir.



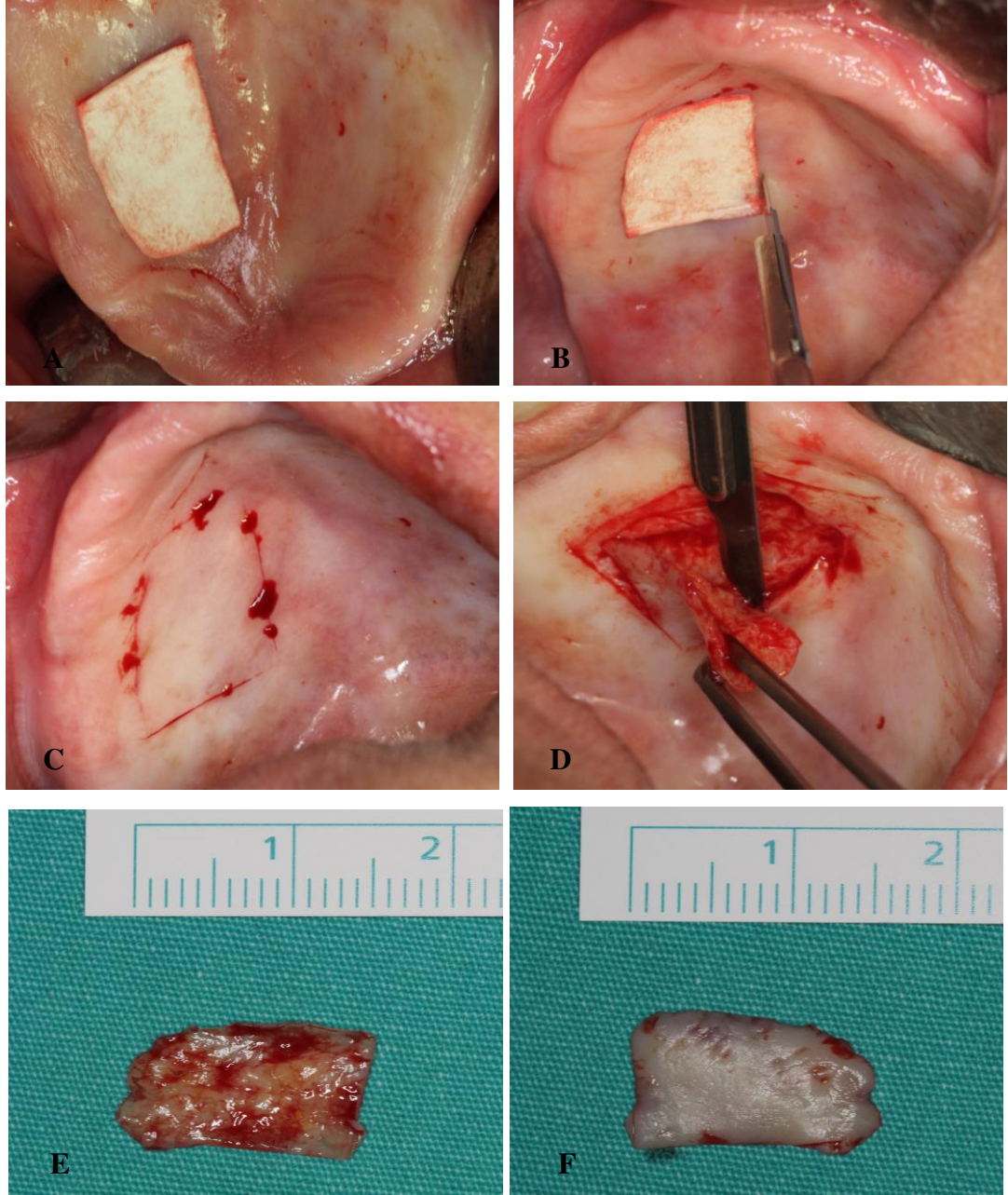
Şekil 3.1. Alıcı bölgenin hazırlanması (A. Preoperatif görünüm, B. Mukogingival sınırı takip eden horizontal insizyon, C. Mukozal bağ dokusu ve kas liflerinin diseksiyonu, D. Greftin yerleştirileceği alıcı bölgenin görünümü)

3.3.2. Serbest dişeti greftinin alınması ve alıcı bölgeye yerleştirilmesi

Damakta 1. küçük azı dişinin mezialı ile 1. büyük azı dişinin distali arasında kalan bölgeye %4 artikain HCl ve %0,001 epinefrin HCl içeren lokal anesteziik solüsyon infiltratif olarak uygulanmıştır.

Planlanan greft boyutlarına göre şekillendirilmiş olan steril alüminyum yaprak veya kağıt şablon verici bölgeye yerleştirilmiş ve ardından şablonun sınırlarını takip ederek mukozaya dik yönde ve yaklaşık 1 mm derinlikte bir insizyon yapılmıştır. Şablon uzaklaştırıldıktan sonra ilk insizyon sınırından bistüri ucunun sırtı dokuya paralel olacak şekilde horizontal insizyon yapılmış ve epitelle birlikte ince bir tabaka bağ doku içeren (1 mm kalınlıkta) homojen kalınlıkta bir serbest dişeti grefti elde edilmiştir (Şekil 3.2). Daha sonra verici bölgeye hemostaz sağlanana kadar steril gaz tampon orta şiddetli basınçla uygulanmıştır. Eğer greftin iç yüzünde yağ dokusu

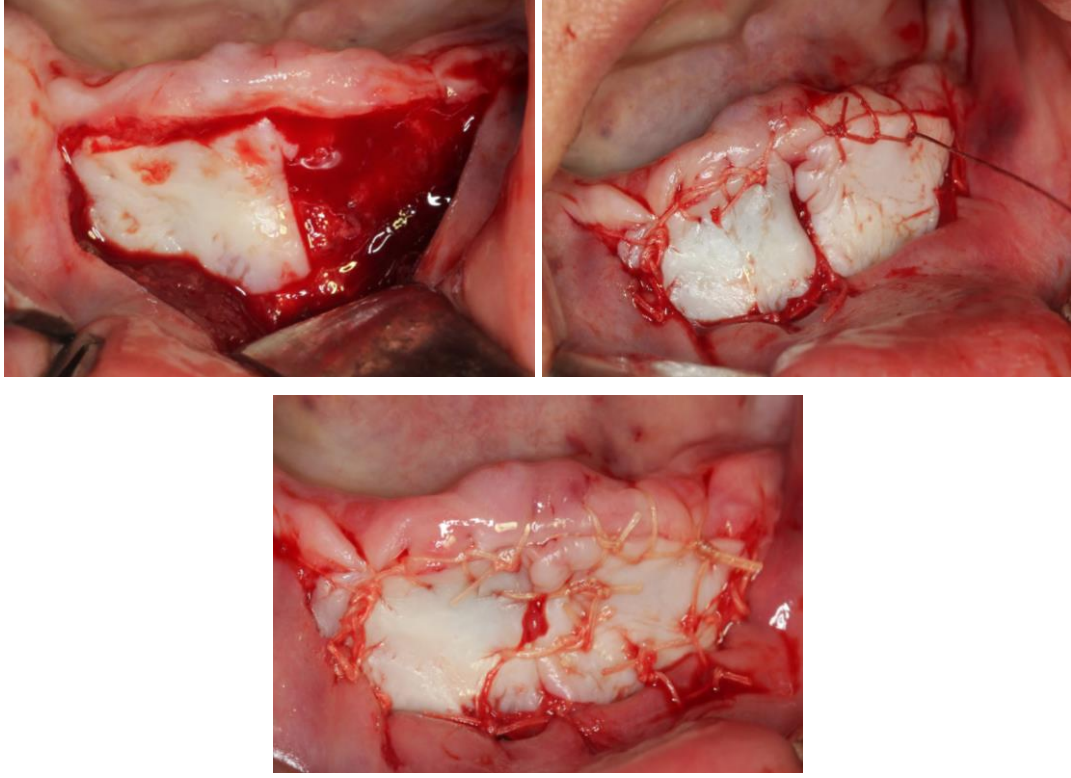
bulunuyorsa bir bistüri ile dikkatlice greftten uzaklaştırılmış ve greft steril serum fizyolojik ile nemlendirilmiştir.



Şekil 3.2. Serbest dişeti greftinin alınması (A, B. Şablonun yerleştirilmesi ve mukozaya dik bir şekilde ilk insizyonun yapılması, C. 1 mm derinlikteki ilk insizyon hattı, D. Horizontal insizyonun yapılması, E, F. Epitel ve bağ dokusu içeren serbest dişeti grefti)

Alıcı bölgede kalın pıhtı tabakasının uzaklaştırılmasının ve hemostazın sağlanmasının ardından greft alıcı sahaya yerleştirilmiş ve 5-0 rezorbe olan

multifilament dikiş materyali kullanılarak mümkün olan en az sayıda sütür ile gerilimsiz olarak sabitlenmiştir (Şekil 3.3). Daha sonra bölgeye nemli gaz tamponla yaklaşık 5 dakika basınç uygulanmış ve greftin üzeri periodontal pat ile örtülmüştür.



Şekil 3.3. Serbest dişeti greftinin alıcı bölgeye yerleştirilmesi ve sütüre edilmesi

3.3.3. Lökosit ve trombosit zengin fibrinin hazırlanması ve palatinal verici bölgeye uygulanması

Çalışma grubundaki hastalardan L-TZF elde edilmesi için; greft alınmadan yaklaşık 5 dakika önce steril tek kullanımlık 24 gauge'luk kelebek setiyle (kan alma iğnesi, turnike, holder) venöz kan alınmıştır (Şekil 3.4). Elde edilen 10 ml'lik kan örnekleri antikoagülan içermeyen cam tüpler (Improve pro-coagulation, East-Flanders, Belçika) içinde, bu tüplere uygun olarak dizayn edilmiş özel, tek aşamalı, tezgah üstü santrifüj cihazına (PC-02, Process Ltd, Nice, France) yerleştirilerek 2700 rpm'de 12 dakika santrifüj edilerek L-TZF elde edilmiştir. Santrifüj işlemi sonucunda tüpün içerisinde; en altta kırmızı kan hücresi tabakası, en üstte hücresiz

plazma tabakası ve ortada lökosit ve trombositten zengin fibrin pıhtı tabakası olmak üzere 3 tabaka oluşmuştur (Şekil 3.5).



Şekil 3.4. Antikoagülan içermeyen tüp ve kan alma kiti

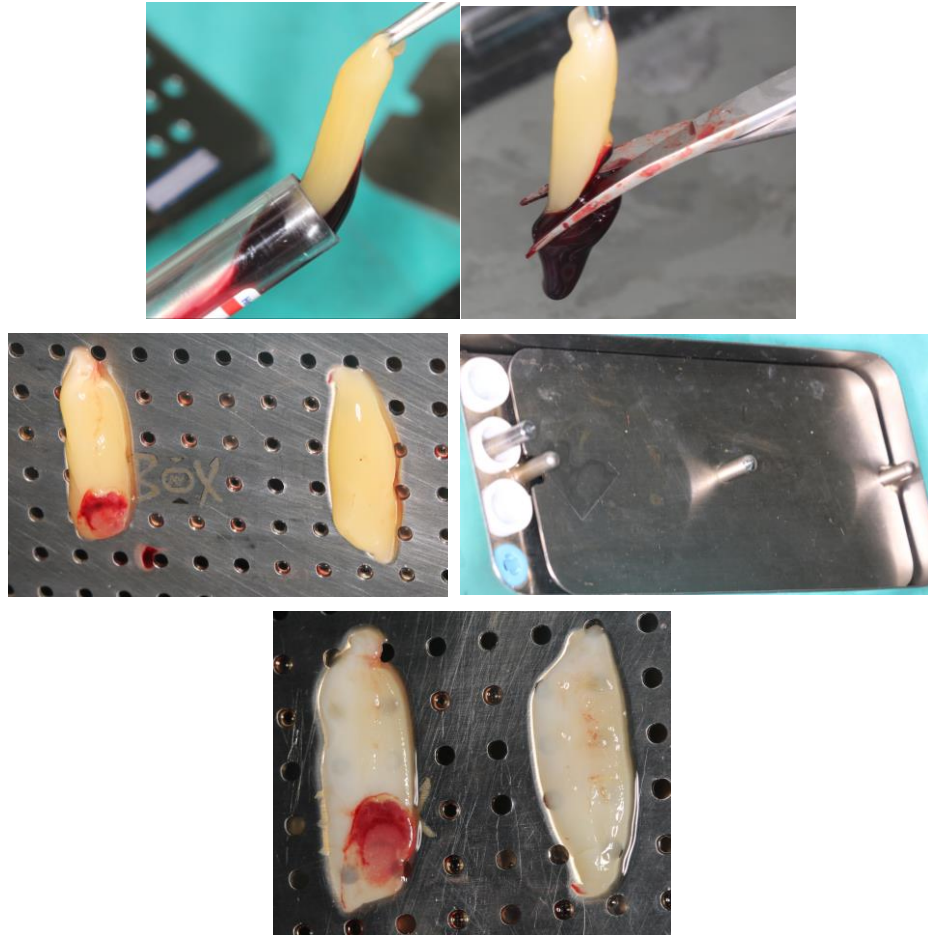


Şekil 3.5. Tezgah üstü tek aşamalı santrifüj cihazı ve L-TZF'nin tüp içerisindeki görünümü

Oluşan L-TZF hemostat yardımıyla tutulup, alttaki kırmızı kan hücreleri tabakasından özel makasıyla kesilerek ayrılmıştır. Daha sonra özel kutusunda (TZF Box) preslenerek ince bir membran haline getirilmiştir (Şekil 3.6, Şekil 3.7).



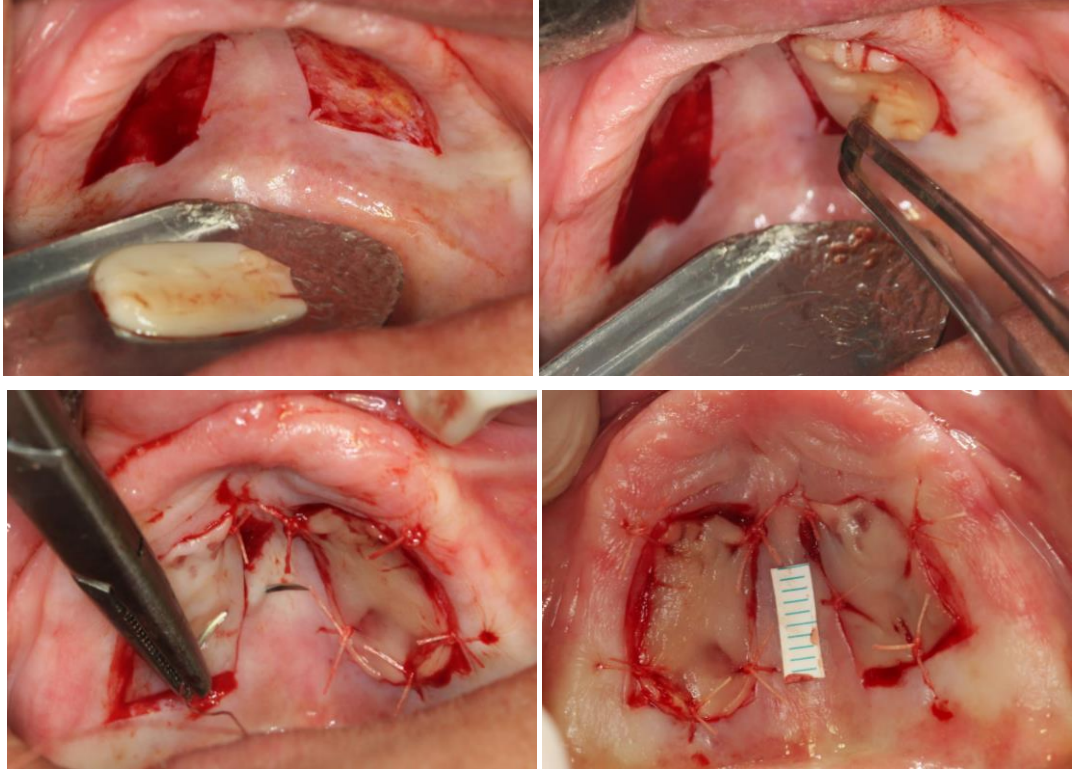
Şekil 3.6. L-TZF'nin uygulamaya hazır hale getirilmesi amacıyla kullanılan özel kutu, hemostat ve makas



Şekil 3.7. L-TZF membranının elde edilmesi

Çalışma grubunda elde edilen otolog L-TZF membran verici yara bölgesinin boyutlarına göre şekillendirilip yerleştirildikten sonra yara kenarlarına 5-0 rezorbe olan multifilament dikiş materyali ile gerilimsiz şekilde sütüre edilmiştir ve hemen ardından önceden hazırlanmış olan palatinal cerrahi plak damağa yerleştirilerek

hastalara 1 hafta kullanırılmıştır (şekil 3.8). Kontrol grubunda ise hastalara sadece palatinal plak kullanırılmıştır.



şekil 3.8. L-TZF membranın palatinal verici b6lgeye yerleştirilmesi ve s6t6re edilmesi

3.3.4. Operasyon kayıtları

1. Hastanın yaşı ve cinsiyeti kaydedilmiştir.
2. Verici saha kaydedilmiştir.
3. Alıcı saha kaydedilmiştir.
4. VAS 1: Hastanın ağrı eşiği hakkında fikir vermesi amacıyla, palatinal anestezi uygulandıktan hemen sonra hastaların enjeksiyon sırasında duydukları ağrıyı 0 ile 10 arasında (0=ağrı yok, 10=dayanılmaz ağrı) skorlamaları istenmiş ve kaydedilmiştir.
5. Operasyondaki kanama: Palatinal mukozadan greft alındıktan hemen sonra, verici b6lgedeki mevcut kanama değerlendirilerek, 0 ile 3 arasında (0=kanama yok,

1=hafif, sızıntı şeklinde kanama, 2=orta şidette kanama, 3=şiddetli kanama) skorlama yapılmış ve kaydedilmiştir.

6. Fotoğraf: Palatinal mukozadan greft alındıktan ve hemostaz sağlandıktan hemen sonra verici bölgenin fotoğrafı çekilmiştir. Tüm fotoğraflar dijital fotoğraf kamerasının flaşı eşliğinde, objektif palatinal bölgenin oklüzal aynaya yansıyan görüntüsüne 45° açı yapacak şekilde pozisyonlandırılarak çekilmiştir. Çekim sırasında odak ve cisme olan uzaklığı orantılayabilmek amacıyla 1 cm uzunluğunda, üzerinde standart 2 mm uzunluğunda çizgiler olan ve alanı bilinen steril bir kağıt cetvel parçası yara bölgesine yakın ve fotoğrafta çıkacak şekilde palatinal mukoza üzerine yerleştirilmiştir.

3.4. Operasyon Sonrası İşlemler

3.4.1. Operasyon sonrası bakım

Bütün hastalara antibiyotik (Amoksisilin klavulonik asit tablet 1000 mg, 2×1, 5 gün) (Augmentin BID 1000 mg tablet, Glaxosmithkline İlaçları San. ve Tic. A.Ş., Levent, İstanbul), analjezik-antiinflamatuvar (Naproksen sodyum 550 mg, 2×1, 5 gün) (Apranax Forte 550 mg tablet, Abdi İbrahim İlaç, Sarıyer, İstanbul) ve gargara (%0,12 klorheksidin glukonat içeren gargara, 3×1, 7 gün) (Kloroben gargara, DrogSan A.Ş., Balgat, Ankara) reçete edilmiştir. Hastalara dikişler alınıncaya kadar operasyon bölgelerini fırçalamamaları ve yemeklerden sonra gargara kullanmaları tavsiye edilmiştir.

SDG operasyonlarından sonra oluşabilecek en önemli komplikasyon olan kanama konusunda hastalar tekrar bilgilendirilmiş ve aşırı sıcak, soğuk, tuzlu, ekşi ve baharatlı olmayan yumuşak gıdalar ile beslenmeleri önerilmiştir. Verici sahada oluşabilecek ağrı ve kanama komplikasyonunu en aza indirebilmek için greft alındıktan sonra takılan palatinal plağın kullanımı anlatılmış ve gün içerisinde ağız bakımı yapılırken plağın da ağızdan çıkarılarak temizlenmesi söylenmiştir. Eğer verici sahada kanama olursa verilen gaz tamponu nemlendirerek bölgeye yerleştirilmeleri ve plağı takarak basınç uygulamaları gerektiği anlatılmıştır. Ayrıca

dikişlerin alınmasına kadar geçen sürede aşırı dudak ve yanak hareketlerinden kaçınmaları, oluşabilecek travmalar hususunda dikkatli olmaları ve periodontal patin düşmesi halinde merkezimiz ile temasa geçmeleri hatırlatılmıştır.

Dikişler ve pat operasyon sonrası 7. günde alınmış ve steril gaz tampon ile eklentiler uzaklaştırılarak bölge steril serum fizyolojik ile yıkanmıştır.

3.4.2. Operasyon sonrası kayıtlar

Hastalar operasyonu takiben 1., 3., 5., 7. günlerde ve 2., 3., 4., 5., 6. haftalarda kontrollere çağrılmıştır. Her kontrol randevusunda iyileşmeyi takip edebilmek için verici bölgenin fotoğrafları çekilmiş ve klinik değerlendirmeler yapılmıştır.

- 1. Fotoğraf:** Her kontrolde verici bölgenin fotoğrafı aynı şekilde çekilmiştir.
- 2. Verici bölgede hissedilen ağrı:** 1., 7. günlerde ve 2., 3., 4. haftalarda yapılan kontrollerde, hastadan damağında hissettiği ağrıyı 0 ile 10 arasında (0=Ağrı yok, 10=Dayanılmaz ağrı) skorlaması istenmiş ve skorlar kaydedilmiştir.
- 3. Verici bölgede hissedilen yanma:** 1., 7. günlerde ve 2., 3., 4. haftalarda yapılan kontrollerde, hastadan damağında hissettiği yanmayı 0 ile 10 arasında (0=Yanma hissi yok, 10=Dayanılmaz yanma hissi) skorlaması istenmiş ve skorlar kaydedilmiştir.
- 4. Verici bölgedeki postoperatif kanama:** 1., 3., 5., 7. günlerde verici bölgedeki kanama hekim tarafından değerlendirilmiştir. 0 ile 3 arasında (0=Kanama yok, 1=Hafif, sızıntı şeklinde kanama, 2=Orta şiddette kanama, 3=Şiddetli kanama) skorlama yapılmış ve kaydedilmiştir.
- 5. Verici bölgenin çevre sağlıklı doku ile olan renk uyumu:** 1. gün ve 1., 3., 6. haftalarda yapılan kontrollerde verici bölgenin çevre sağlıklı doku ile olan renk uyumu görsel olarak değerlendirilmiştir. 0 ile 10 arasında (0=Renk uyumu yok, 10=Çevre doku ile aynı renk) skorlama yapılmış ve kaydedilmiştir.

6. Verici bölgenin klinik iyileşmesi: 1., 2., 3. ve 4. haftalarda yapılan kontrollerde, verici bölgenin klinik görünümünün beklenen klinik iyileşme görünümü ile olan uyumu görsel olarak değerlendirilerek 0 ile 5 arasında bir skorlama yapılmıştır. Skorlamada normalden sapmalar “-1” olarak kaydedilmiştir. Beklenen iyileşme görünümü ise şu şekildedir:

1-7 gün: Yara yüzeyi fibrinle kaplıdır ve yara kenarında peteşiler vardır.

7-14 gün: Fibrinle kaplı alan azalır.

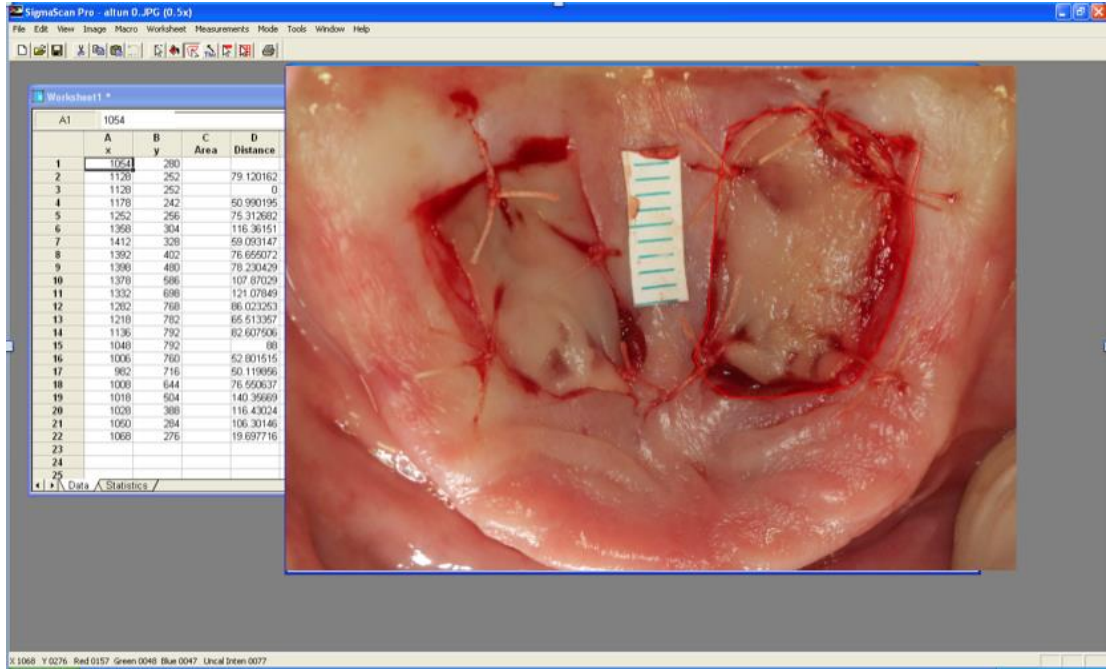
14-21 gün: Defekt bölgesi epitelle kaplıdır.

21. gün ve sonrası: Tamamen iyileşme gerçekleşir.

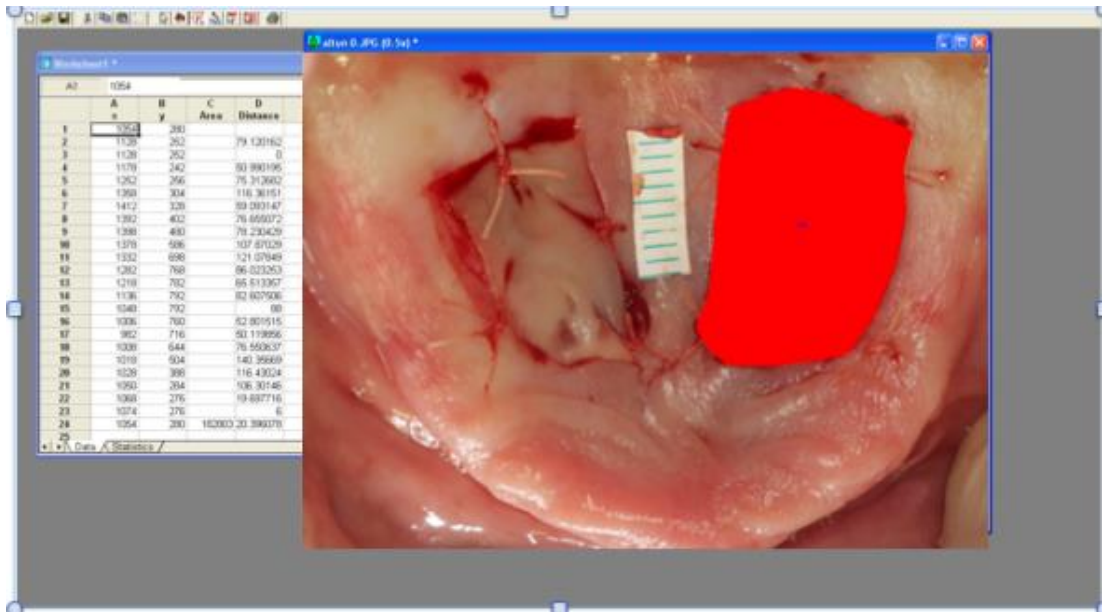
7. Enfeksiyon: Her kontrolde enfeksiyon varlığı değerlendirilerek kaydedilmiştir.

3.4.3. Klinik fotoğrafların değerlendirilmesi

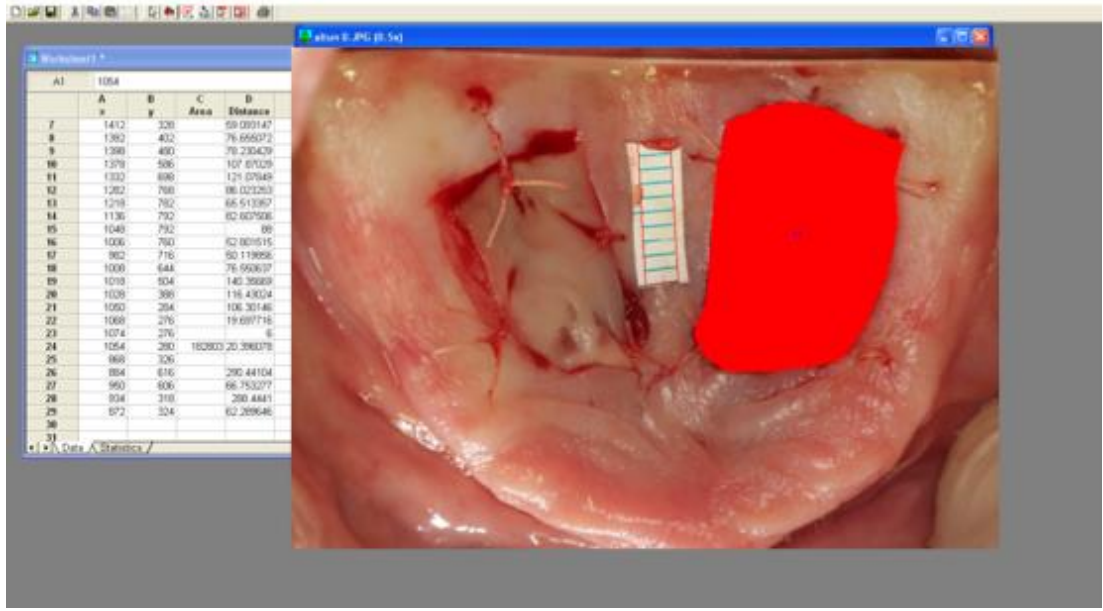
Bir görüntü analizi programı olan Sigmascan Pro 5.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois A.B.D.) aracılığıyla; operasyon günü, 3. gün ve 1., 2., 3., 4. haftalarda yapılan kontrollerde çekilen fotoğraflar üzerinde verici bölge yara sınırları çizilmiş ve yara yüzey alanı dijital olarak (piksel olarak) hesaplanmıştır Daha sonra kağıt cetvelin gerçekte 2x10 mm’lik bir alana sahip olduğunu bildiğimiz kısmının sınırları çizilmiş ve bu alan yine piksel olarak dijital olarak hesaplanmıştır. 0,2 cm²’lik cetvel alanının fotoğraftaki piksel sayısı gerçek alanına kalibre edilmiş ve yara yüzey alanı içindeki piksel sayısı cm²’ye dönüştürülerek yaranın gerçek yüzey alanı hesaplanmıştır. (Şekil 3.9, Şekil 3.10, Şekil 3.11, Şekil 3.12, Şekil 3.13, Şekil 3.14, Şekil 3.15, Şekil 3.16, Şekil 3.17).



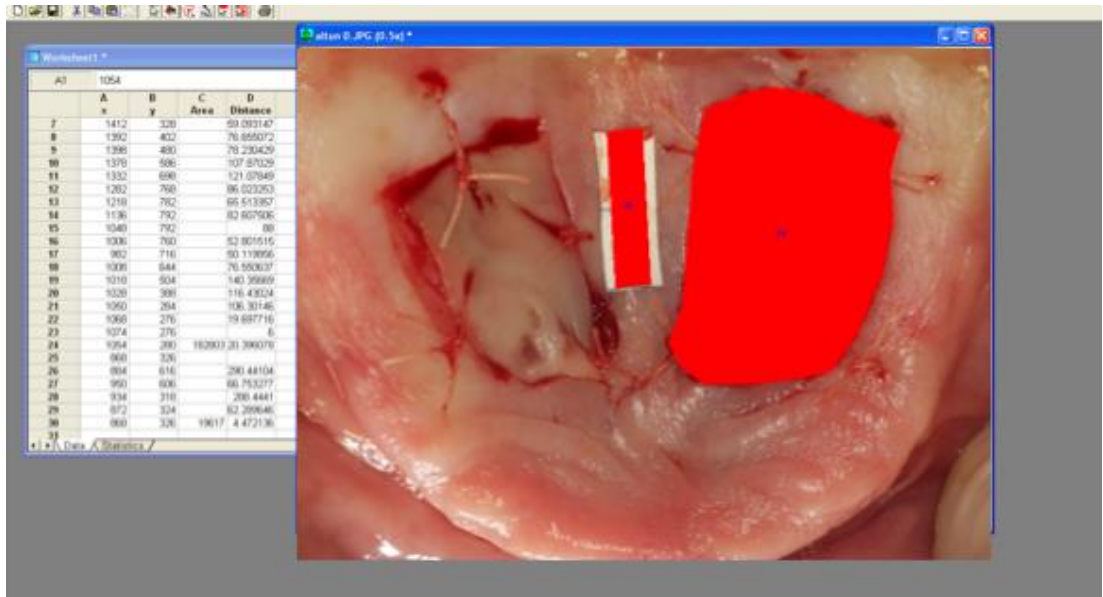
Şekil 3.9. Operasyon günü çekilen fotoğraf üzerinde verici bölge yara sınırlarının işaretlenmesi



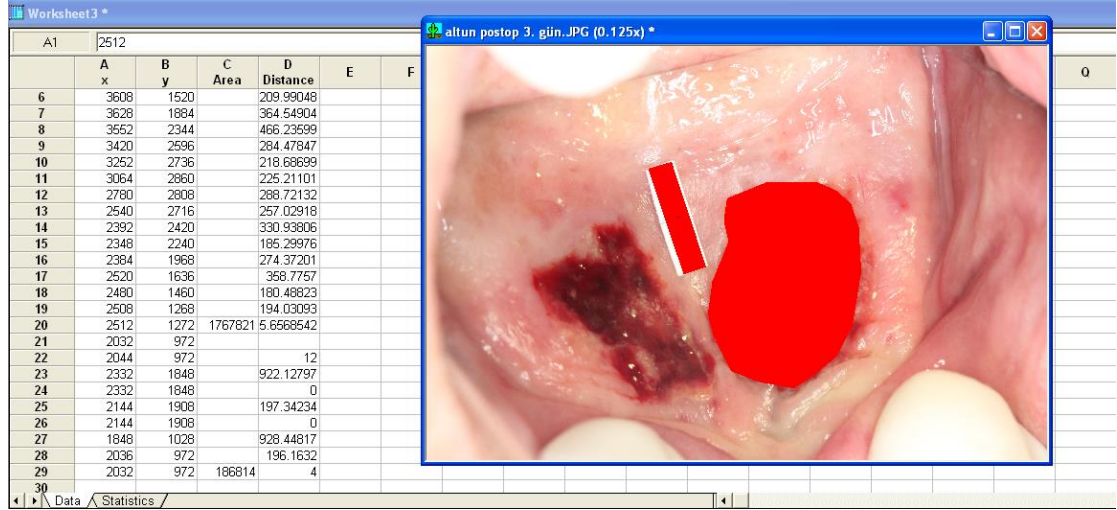
Şekil 3.10. Verici bölge yara yüzey alanının piksel olarak hesaplanması



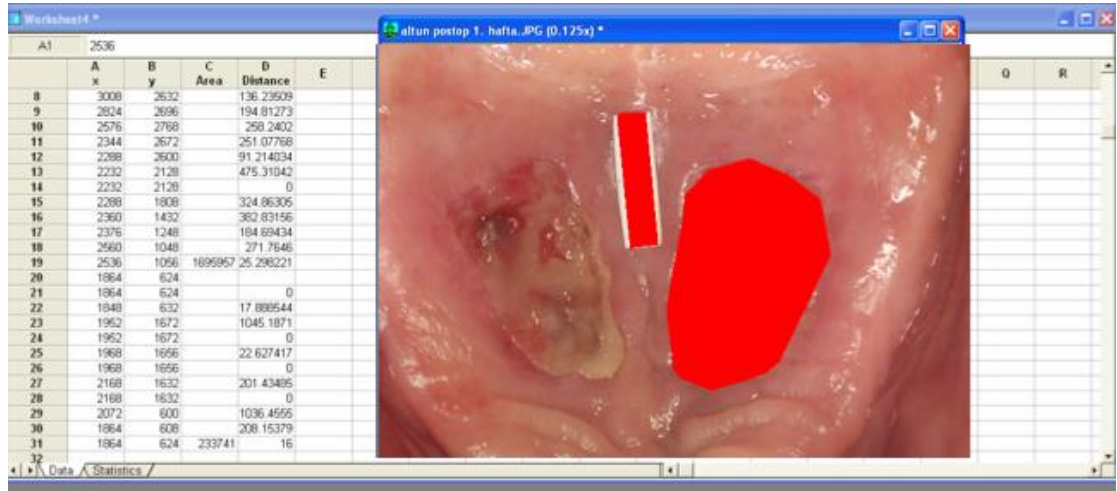
Şekil 3.11. Steril kağıt cetvelin gerçek alanı bilinen kısmının sınırlarının işaretlenmesi



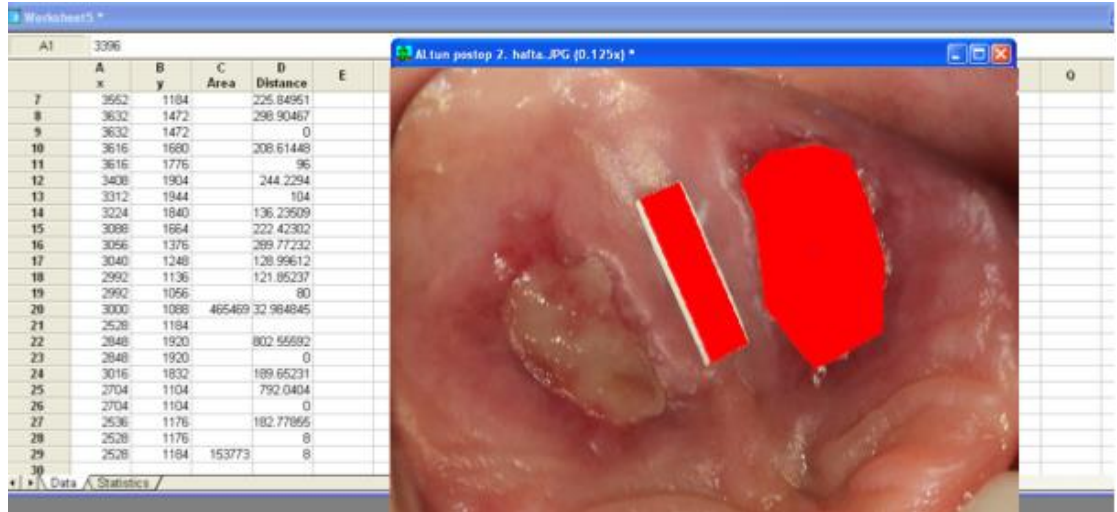
Şekil 3.12. Cetvelin sınırları çizilen kısmının alanının piksel olarak hesaplanması



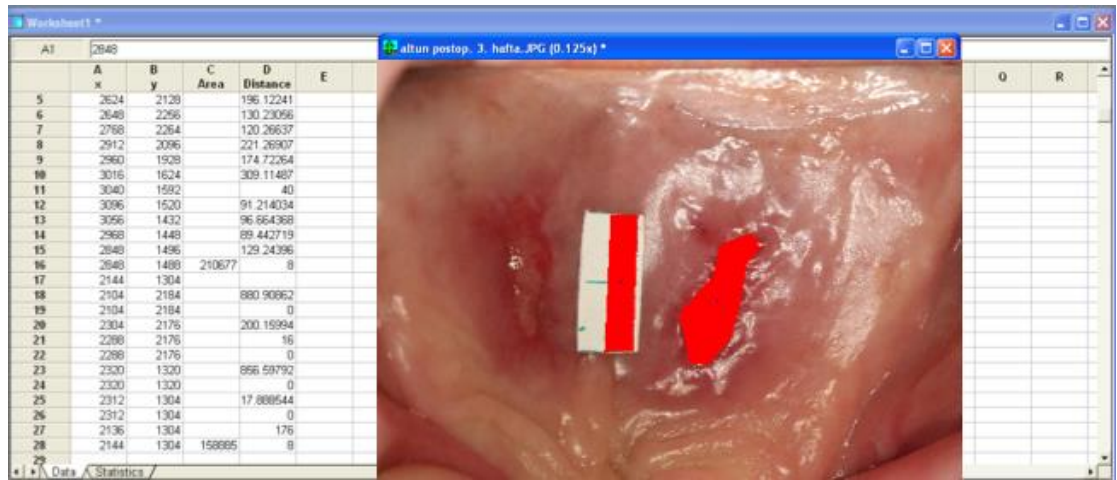
Şekil 3.13. Postoperatif 3. günde çekilen fotoğraf üzerinde piksel olarak alan hesaplamaları



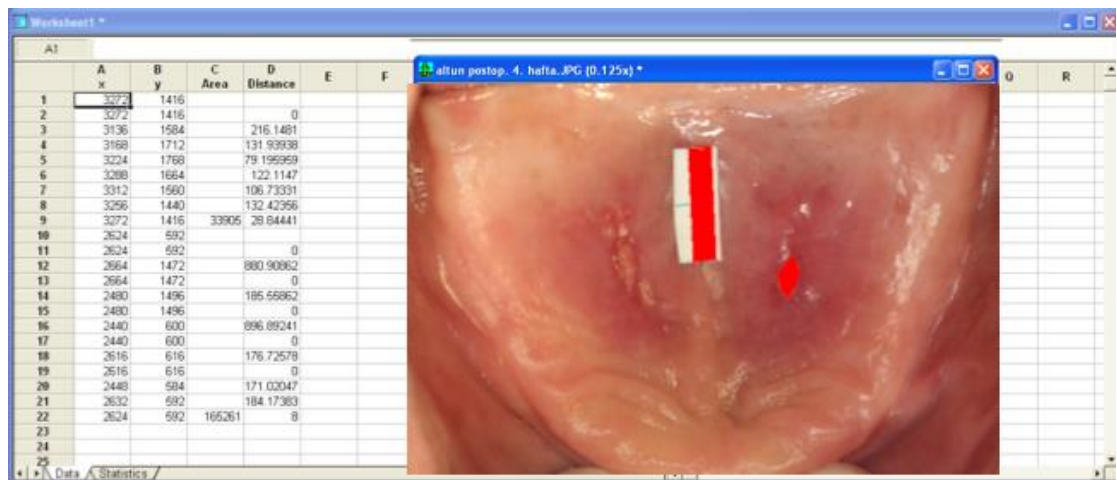
Şekil 3.14. Postoperatif 1. haftada çekilen fotoğraf üzerinde piksel olarak alan hesaplamaları



Şekil 3.15. Postoperatif 2. haftada çekilen fotoğraf üzerinde piksel olarak alan hesaplamaları



Şekil 3.16. Postoperatif 3. haftada çekilen fotoğraf üzerinde piksel olarak alan hesaplamaları



Şekil 3.17. Postoperatif 4. haftada çekilen fotoğraf üzerinde piksel olarak alan hesaplamaları

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normal dağılıma yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kesikli sayısal (yaş), sürekli sayısal (yara yüzey alanı ve yara yüzey alanındaki yüzdesel azalma oranı) ve sıralanabilir (verici sahadaki ağrı skoru, yanma hissi skoru, postoperatif kanama skoru, renk uyumu skoru ve klinik iyileşme indeksi skoru) değişkenler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum şeklinde, nominal (cinsiyet, endikasyon, alıcı saha, verici saha tarafı) değişkenler ise gözlem sayısı ve (%) biçiminde ifade edilmiştir.

Kontrol ve çalışma grupları kesikli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle sürekli sayısal ve sıralanabilir değişkenler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testiyle değerlendirilmiştir. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare, Fisher'in Kesin sonuçlu veya Olabilirlik Oran testiyle incelenmiştir.

Gruplar içerisinde sürekli sayısal ya da sıralanabilir değişkenler yönünden izlem zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı Wilcoxon İşaret testiyle değerlendirilmiştir. Sürekli sayısal değişkenler ile sıralanabilir değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testi kullanılarak araştırılmıştır.

Aksi belirtilmedikçe $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Bu çalışmaya toplam 26 hasta dahil edilmiştir ve hepsi 6. hafta kontrollerini tamamlamışlardır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 13 (%50)'ü erkek, 13 (%50)'ü kadındır. Kontrol ve çalışma grupları arasında kadın ve erkeklerin dağılımı istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p=0,695$) (Tablo 4.1).

Hastaların yaş ortalaması çalışma grubunda $57,1\pm8,3$, kontrol grubunda ise $66,3\pm10,7$ 'dir. Çalışma grubundaki hastaların yaş ortalaması kontrol grubundaki hastaların yaş ortalamasına göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0,021$) (Tablo 4.1).

Çalışma grubundaki hastaların tamamında SDG operasyonunun uygulanma endikasyonu hareketli protez yapımı öncesi kemik rezorpsiyonu nedeniyle azalmış olan vestibül derinliğinin arttırılması iken kontrol grubundaki hastaların 11 (%84,6)'inde vestibül derinliğinin arttırılması, 2 (%15,4)'sinde ise dişeti çekilmesinin tedavisidir. Endikasyonların dağılımı açısından kontrol ve çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,480$) (Tablo 4.1).

SDG için alıcı bölge, hem kontrol hem çalışma grubundaki hastaların 12 (%92,3)'sinde mandibula anterior bölge iken, 1 (%7,7)'inde maksilla anterior bölgedir. Alıcı bölge dağılımı kontrol ve çalışma grupları arasında istatistiksel olarak benzerdir ($p=1,000$) (Tablo 4.1).

SDG; çalışma grubundaki hastaların 4 (%30,8)'ünde tek taraflı, 9 (%69,2)'unda çift taraflı alınmıştır. Kontrol grubundaki hastaların ise 6 (%46,2)'sında tek taraflı, 7 (%53,8)'sinde çift taraflı SDG alınmıştır. Verici bölge

dağılımı da kontrol ve çalışma grupları arasında istatistiksel olarak benzerdir (p=0,420) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Gruplara göre olguların demografik özellikleri

Değişkenler	Kontrol Grubu (n=13)	Çalışma Grubu (n=13)	p-değeri
Yaş (yıl)	66,3±10,7	57,1±8,3	0,021†
<i>Yaş aralığı (yıl)</i>	44-76	37-66	
Cinsiyet			0,695‡
<i>Kadın</i>	7 (%53,8)	6 (%46,2)	
<i>Erkek</i>	6 (%46,2)	7 (%53,8)	
Endikasyon			0,480¶
<i>Vestibül derinleştirme</i>	11 (%84,6)	13 (%100,0)	
<i>Dişeti çekilmesinin tedavisi</i>	2 (%15,4)	0 (%0,0)	
Alıcı bölge			1,000¶
<i>Mandibula anterior</i>	12 (%92,3)	12 (%92,3)	
<i>Maksilla anterior</i>	1 (%7,7)	1 (%7,7)	
Verici bölge			0,420‡
<i>Tek taraflı palatinal</i>	6 (%46,2)	4 (%30,8)	
<i>Çift taraflı palatinal</i>	7 (%53,8)	9 (%69,2)	

† Student's t testi, ‡ Pearson'un Ki-Kare testi, ¶ Fisher's exact test, § Olabilirlik Oran testi.

4.2. Verici Bölgede Hissedilen Ağrı

Palatinal anestezi sırasında hissedilen ağrı skorlaması (VAS 1) yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p=0,223). Kontrol grubunun ortalama VAS1 düzeyi 2,92±1,94 iken, medyan VAS1 2,0 olup, VAS1 düzeyleri 1,0 ile 7,0 arasında değişmektedir. Çalışma grubunun ortalama VAS1 düzeyi ise 2,00±1,63 iken, medyan VAS1 2,0 olup, VAS1 düzeyleri 0,0 ile 6,0 arasında değişmektedir.

1. gün, 1. hafta ve 2. haftada damakta hissedilen ağrı skoru çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür (p<0,001). Üçüncü haftada (p=0,101) ve 4. haftada (p=0,511) ise damakta hissedilen ağrı skoru yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (Şekil 4.1, Tablo 4.2).

Kontrol grubu içerisinde damakta hissedilen ağrı skorları yönünden; 2. hafta ile 3. hafta ve 3. hafta ile 4. hafta hariç geriye kalan tüm izlem zamanlarının birbirleri

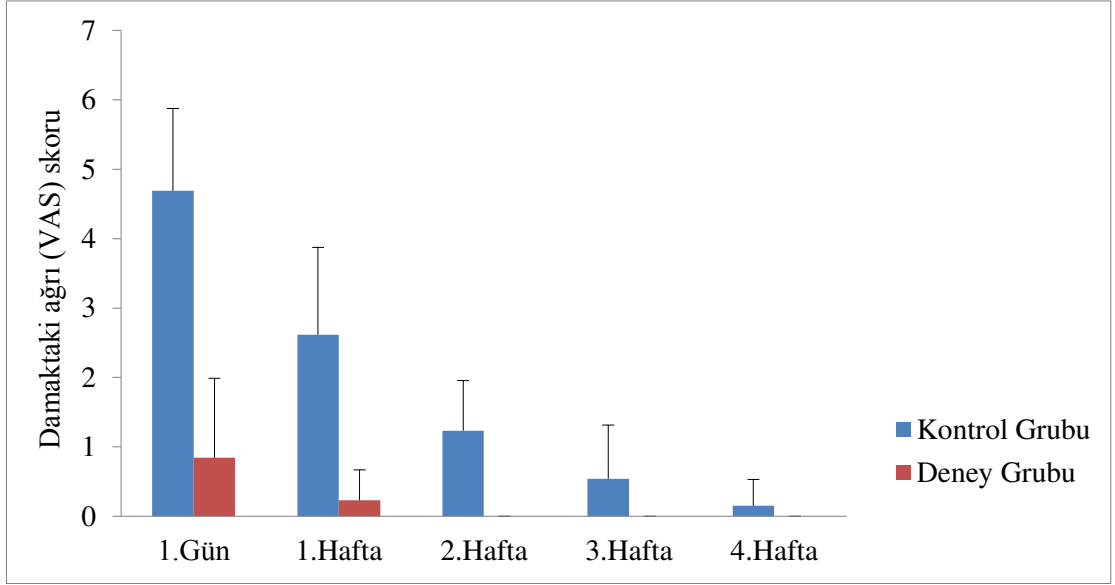
arasında Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. ($p<0,0025$). Ağrı skorları zamanla azalmıştır (Tablo 4.2).

Çalışma grubu içerisinde ise tüm izlem zamanlarının birbirleri arasında damakta hissedilen ağrı skorları yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık görülmemiştir ($p>0,0025$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. İzlem zamanlarına göre damakta hissedilen ağrı (VAS) skorları

	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	p-değeri †
1. gün						<0,001
<i>Kontrol</i>	4,69	1,18	5,0	3,0	6,0	
<i>Çalışma</i>	0,85	1,14	0,0	0,0	3,0	
1. hafta						<0,001
<i>Kontrol</i>	2,62 ^a	1,26	2,0	0,0	5,0	
<i>Çalışma</i>	0,23	0,44	0,0	0,0	1,0	
2. hafta						<0,001
<i>Kontrol</i>	1,23 ^{a,b}	0,73	1,0	0,0	3,0	
<i>Çalışma</i>	0,00	0,00	0,0	0,0	0,0	
3. hafta						0,101
<i>Kontrol</i>	0,54 ^{a,b}	0,78	0,0	0,0	2,0	
<i>Çalışma</i>	0,00	0,00	0,0	0,0	0,0	
4. hafta						0,511
<i>Kontrol</i>	0,15 ^{a,b,c}	0,38	0,0	0,0	1,0	
<i>Çalışma</i>	0,00	0,00	0,0	0,0	0,0	

† Mann Whitney U testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,010$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, a: Kontrol grubu içerisinde 1. gün ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0025$), b: Kontrol grubu içerisinde 1. hafta ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0025$), c: Kontrol grubu içerisinde 2. hafta ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0025$).



Şekil 4.1. İzlem zamanlarına göre damakta hissedilen ağrı (VAS) skorları

Damakta hissedilen ağrı düzeyinde izlem zamanları arasında meydana gelen değişimler gruplar arasında kıyaslandığında; 1. güne göre 1. haftada, 2. haftaya göre 3. haftada ve 3. haftaya göre 4. haftada meydana gelen değişimler hariç geriye kalan herhangi iki izlem zamanı arasında meydana gelen değişimlerde Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür ($p < 0,005$). Damaktaki ağrı skorları, kontrol grubunda çalışma grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla azalmıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. İzlem zamanlarına göre damakta hissedilen ağrı (VAS) skorlarındaki değişimlerin gruplar arasında karşılaştırılması

	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	p-değeri †
1. hafta - 1. gün						0,007
<i>Kontrol</i>	-2,08	1,26	-3,0	-3,0	1,0	
<i>Çalışma</i>	-0,62	1,12	0,0	-3,0	0,0	
2. hafta - 1. gün						<0,001
<i>Kontrol</i>	-3,46	1,27	-4,0	-5,0	-1,0	
<i>Çalışma</i>	-0,85	1,14	0,0	-3,0	0,0	
3. hafta - 1. gün						<0,001
<i>Kontrol</i>	-4,15	0,99	-4,0	-6,0	-3,0	
<i>Çalışma</i>	-0,85	1,14	0,0	-3,0	0,0	
4. hafta - 1. gün						<0,001
<i>Kontrol</i>	-4,54	1,20	-5,0	-6,0	-3,0	
<i>Çalışma</i>	-0,85	1,14	0,0	-3,0	0,0	
2. hafta- 1. hafta						<0,001
<i>Kontrol</i>	-1,38	0,77	-1,0	-3,0	0,0	
<i>Çalışma</i>	-0,23	0,44	0,0	-1,0	0,0	
3. hafta- 1. hafta						<0,001
<i>Kontrol</i>	-2,08	0,95	-2,0	-4,0	0,0	
<i>Çalışma</i>	-0,23	0,44	0,0	-1,0	0,0	
4. hafta- 1. hafta						<0,001
<i>Kontrol</i>	-2,46	1,13	-2,0	-4,0	0,0	
<i>Çalışma</i>	-0,23	0,44	0,0	-1,0	0,0	
3. hafta- 2. hafta						0,006
<i>Kontrol</i>	-0,69	0,75	-1,0	-2,0	1,0	
<i>Çalışma</i>	0,00	0,00	0,0	0,0	0,0	
4. hafta- 2. hafta						<0,001
<i>Kontrol</i>	-1,08	0,49	-1,0	-2,0	0,0	
<i>Çalışma</i>	0,00	0,00	0,0	0,0	0,0	
4. hafta- 3. hafta						0,186
<i>Kontrol</i>	-0,38	0,65	0,0	-2,0	0,0	
<i>Çalışma</i>	0,00	0,00	0,0	0,0	0,0	

† Mann Whitney U testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,005$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.3. Verici Bölgede Hissedilen Yanma

Çalışma grubunun 1. gün, 1. hafta ve 2. hafta verici bölgedeki yanma hissi skoru kontrol grubunun 1. gün, 1. hafta ve 2. hafta yanma hissi skoruna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür ($p < 0,001$). 3. ve 4. haftalarda ise, damaktaki yanma hissi skoru yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p = 0,511$) (Şekil 4.2, Tablo 4.4).

Kontrol grubu içerisinde damaktaki yanma hissi skorları yönünden; 1. gün ile 1. hafta, 2. hafta, 3. hafta ve 4. hafta arasında Bonferroni Düzeltmesine göre

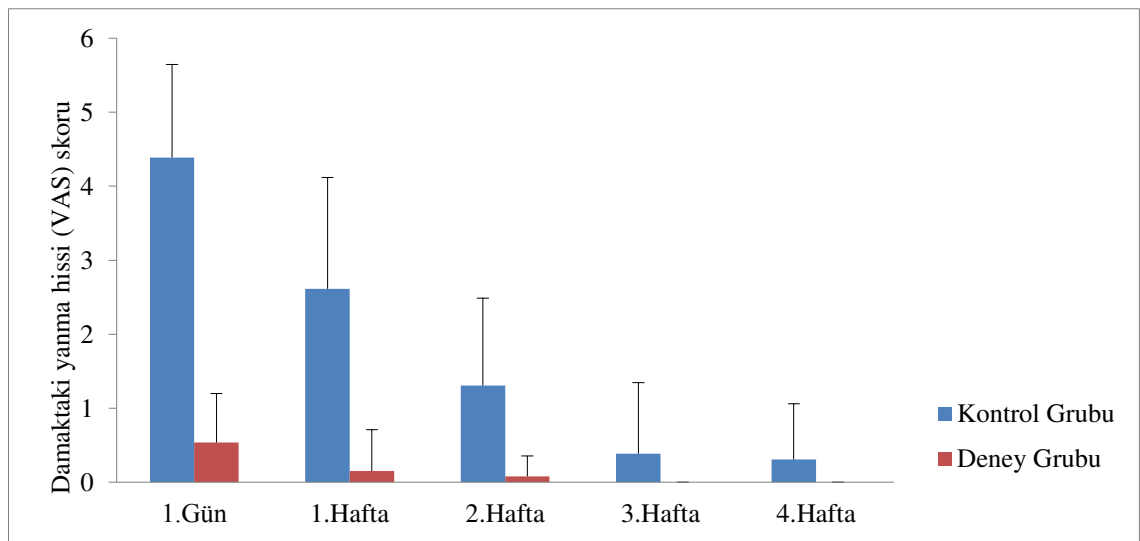
istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0,0025$). Ancak diğer izlem zamanlarının birbirleri arasında yanma hissi skorları açısından Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,0025$) (Tablo 4.4).

Çalışma grubu içerisinde ise herhangi iki izlem zamanı arasında damaktaki yanma hissi skorları açısından Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık görülmemiştir ($p>0,0025$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. İzlem zamanlarına göre damaktaki yanma hissi (VAS) skorları

	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	p-değeri †
1. gün						<0,001
<i>Kontrol</i>	4,38	1,26	4,0	3,0	6,0	
<i>Çalışma</i>	0,54	0,66	0,0	0,0	2,0	
1. hafta						<0,001
<i>Kontrol</i>	2,62 ^a	1,50	3,0	0,0	5,0	
<i>Çalışma</i>	0,15	0,55	0,0	0,0	2,0	
2. hafta						<0,001
<i>Kontrol</i>	1,31 ^a	1,18	1,0	0,0	4,0	
<i>Çalışma</i>	0,08	0,28	0,0	0,0	1,0	
3. hafta						0,511
<i>Kontrol</i>	0,38 ^a	0,96	0,0	0,0	3,0	
<i>Çalışma</i>	0,00	0,00	0,0	0,0	0,0	
4. hafta						0,511
<i>Kontrol</i>	0,31 ^a	0,75	0,0	0,0	2,0	
<i>Çalışma</i>	0,00	0,00	0,0	0,0	0,0	

† Mann Whitney U testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,010$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, a: Kontrol grubu içerisinde 1. gün ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0025$).



Şekil 4.2. İzlem zamanlarına göre damaktaki yanma hissi (VAS) skorları

Gruplar arasında 3. hafta ile 4. hafta arasında damaktaki yanma hissi skorunda meydana gelen değişim hariç, geriye kalan herhangi iki izlem zamanı arasında meydana gelen değişimlerde Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,005$). Damaktaki yanma hissi skorları, kontrol grubunda çalışma grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla azalmıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. İzlem zamanlarına göre damaktaki yanma hissi (VAS) skorlarındaki değişimlerin gruplar arasında karşılaştırılması

	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	p-değeri †
1. hafta - 1. gün						<0,001
<i>Kontrol</i>	-1,77	0,93	-2,0	-4,0	-1,0	
<i>Çalışma</i>	-0,38	0,51	0,0	-1,0	0,0	
2. hafta - 1. gün						<0,001
<i>Kontrol</i>	-3,08	1,50	-3,0	-6,0	0,0	
<i>Çalışma</i>	-0,46	0,52	0,0	-1,0	0,0	
3. hafta - 1. gün						<0,001
<i>Kontrol</i>	-4,00	1,47	-4,0	-6,0	-1,0	
<i>Çalışma</i>	-0,54	0,66	0,0	-2,0	0,0	
4. hafta - 1. gün						<0,001
<i>Kontrol</i>	-4,08	1,44	-4,0	-6,0	-1,0	
<i>Çalışma</i>	-0,54	0,66	0,0	-2,0	0,0	
2. hafta - 1. hafta						0,003
<i>Kontrol</i>	-1,31	1,60	-1,0	-5,0	2,0	
<i>Çalışma</i>	-0,08	0,28	0,0	-1,0	0,0	
3. hafta - 1. hafta						<0,001
<i>Kontrol</i>	-2,23	1,59	-2,0	-5,0	1,0	
<i>Çalışma</i>	-0,15	0,55	0,0	-2,0	0,0	
4. hafta - 1. hafta						<0,001
<i>Kontrol</i>	-2,31	1,60	-3,0	-5,0	1,0	
<i>Çalışma</i>	-0,15	0,55	0,0	-2,0	0,0	
3. hafta - 2. hafta						0,002
<i>Kontrol</i>	-0,92	0,64	-1,0	-2,0	0,0	
<i>Çalışma</i>	-0,08	0,28	0,0	-1,0	0,0	
4. hafta - 2. hafta						<0,001
<i>Kontrol</i>	-1,00	0,71	-1,0	-2,0	0,0	
<i>Çalışma</i>	-0,08	0,28	0,0	-1,0	0,0	
4. hafta - 3. hafta						0,762
<i>Kontrol</i>	-0,08	0,28	0,0	-1,0	0,0	
<i>Çalışma</i>	0,00	0,00	0,0	0,0	0,0	

† Mann Whitney U testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,005$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.4. Verici Bölgedeki Postoperatif Kanama

Operasyon esnasındaki kanama skorları yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,579$). Kontrol grubunun

operasyon esnasındaki kanama skoru ortalaması $1,92\pm0,49$ iken, medyan kanama skoru 2,0 olup, kanama skorları 1,0 ile 3,0 arasında değişmektedir. Çalışma grubunun operasyon esnasındaki kanama skoru ortalaması ise $2,08\pm0,49$ iken medyan kanama skoru 2,0 olup, kanama skorları 1,0 ile 3,0 arasında değişmektedir.

Çalışma grubunun 1. gün ve 3. gün kanama skorları kontrol grubunun 1. gün ve 3. gün kanama skorlarına göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,001$). Damaktaki postoperatif kanama skoru yönünden 5. günde ($p=0,019$) ve 1. haftada ($p=1,000$) gruplar arasında Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (Şekil 4.3, Tablo 4.6).

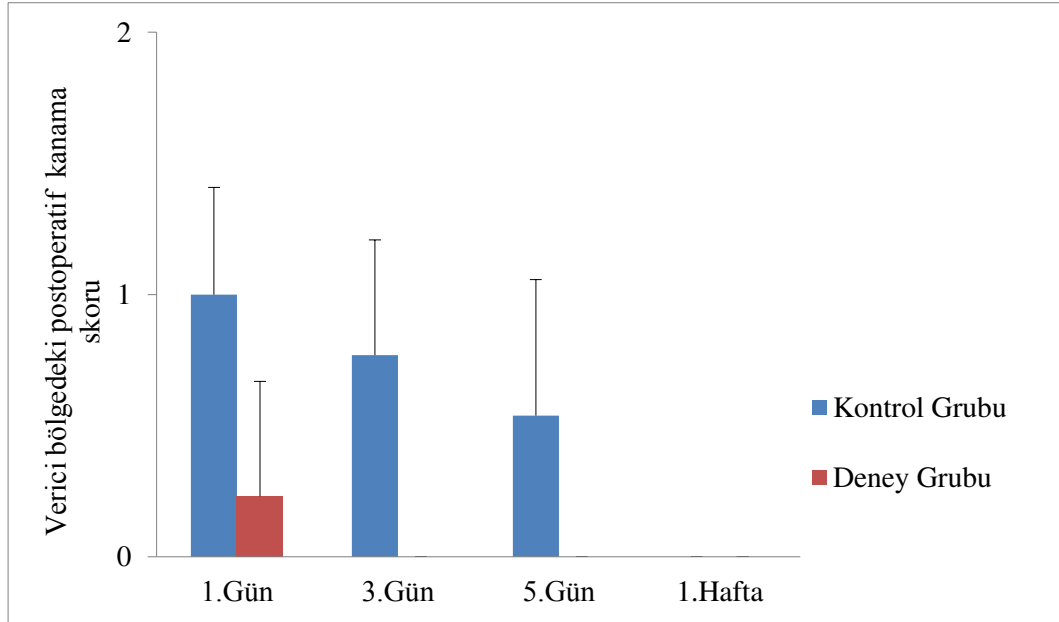
Kontrol grubu içerisinde damaktaki medyan postoperatif kanama skoru yönünden; 1. gün ile 1. hafta ve 3. gün ile 1. hafta arasında Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür ($p<0,0042$). Ancak kontrol grubunda diğer izlem zamanlarının birbirleri arasında postoperatif kanama skorları açısından Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ($p>0,0042$) (Tablo 4.6).

Çalışma grubu içerisinde ise tüm izlem zamanlarının birbirleri arasında damaktaki postoperatif kanama skorları yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0,0042$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. İzlem zamanlarına göre verici bölgedeki postoperatif kanama skorları

	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	p-değeri †
1. gün						<0,001
<i>Kontrol</i>	1,00	0,41	1,0	0,0	2,0	
<i>Çalışma</i>	0,23	0,44	0,0	0,0	1,0	
3. gün						<0,001
<i>Kontrol</i>	0,77	0,44	1,0	0,0	1,0	
<i>Çalışma</i>	0,00	0,00	0,0	0,0	0,0	
5. gün						0,019
<i>Kontrol</i>	0,54	0,52	1,0	0,0	1,0	
<i>Çalışma</i>	0,00	0,00	0,0	0,0	0,0	
1. hafta						1,000
<i>Kontrol</i>	0,00 ^{a,b}	0,00	0,0	0,0	0,0	
<i>Çalışma</i>	0,00	0,00	0,0	0,0	0,0	

† Mann Whitney U testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,0125$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, a: Kontrol grubu içerisinde 1. gün ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$), b: Kontrol grubu içerisinde 3. gün ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p = 0,002$)



Şekil 4.3. İzlem zamanlarına göre verici bölgedeki postoperatif kanama skorları

Damaktaki postoperatif kanama skorlarında izlem zamanları arasında meydana gelen değişimler gruplar arasında kıyaslandığında; medyan kanama skoru çalışma grubuna göre kontrol grubunda 1. gün ile 1. hafta arasında ve 3. gün ile 1. hafta arasında Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla azalmıştır ($p < 0,001$). Ancak diğer herhangi iki izlem zamanı arasında meydana gelen değişimler gruplar arasında Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p > 0,0083$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. İzlem zamanlarına göre verici bölgedeki postoperatif kanama skorlarındaki değişimlerin gruplar arasında karşılaştırılması

	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	p-değeri †
3. gün - 1. gün						1,000
<i>Kontrol</i>	-0,23	0,44	0,0	-1,0	0,0	
<i>Çalışma</i>	-0,23	0,44	0,0	-1,0	0,0	
5. gün - 1. gün						0,336
<i>Kontrol</i>	-0,46	0,52	0,0	-1,0	0,0	
<i>Çalışma</i>	-0,23	0,44	0,0	-1,0	0,0	
1. hafta -1. gün						<0,001
<i>Kontrol</i>	-1,00	0,41	-1,0	-2,0	0,0	
<i>Çalışma</i>	-0,23	0,44	0,0	-1,0	0,0	
5. gün - 3. gün						0,336
<i>Kontrol</i>	-0,23	0,60	0,0	-1,0	1,0	
<i>Çalışma</i>	0,00	0,00	0,0	0,0	0,0	
1. hafta - 3. gün						<0,001
<i>Kontrol</i>	-0,77	0,44	-1,0	-1,0	0,0	
<i>Çalışma</i>	0,00	0,00	0,0	0,0	0,0	
1. hafta - 5. gün						0,019
<i>Kontrol</i>	-0,54	0,52	-1,0	-1,0	0,0	
<i>Çalışma</i>	0,00	0,00	0,0	0,0	0,0	

† Mann Whitney U testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,0083$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.5. Verici Bölgenin Çevre Sağlıklı Doku ile Olan Renk Uyumu

Verici bölgenin çevre sağlıklı doku ile olan renk uyumu skoru, postoperatif 1. günde kontrol ve çalışma gruplarında birebir benzer bulunmuştur ($p=1,000$). Renk uyumu skoru, 1. hafta ve 3. haftada kontrol grubuna göre çalışma grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Çalışma grubunun renk uyumu skoru 6. haftada da kontrol grubu skoruna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,006$) (Şekil 4.4, Tablo 4.8).

Kontrol grubu içerisinde verici bölgenin çevre sağlıklı doku ile olan renk uyumu skoru yönünden; 1. gün ile 1. hafta arasında meydana gelen değişim hariç geriye kalan tüm izlem zamanlarının birbirleri arasında Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmüştür ($p < 0,001$). Renk uyumu skoru zamanla artmıştır (Tablo 4.8).

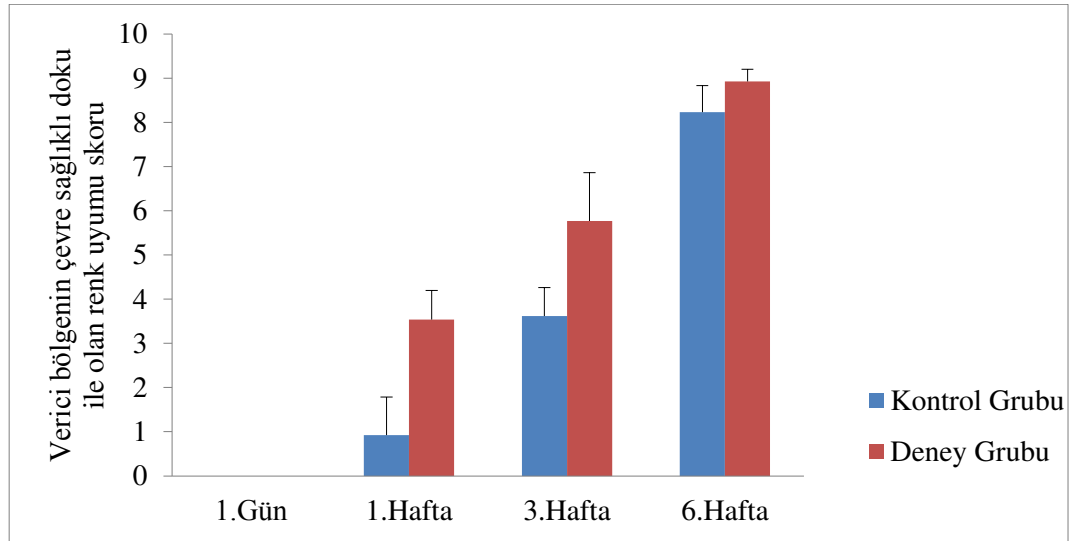
Çalışma grubu içerisinde ise tüm izlem zamanlarının birbirleri arasında verici bölgenin çevre sağlıklı doku ile olan renk uyumu skoru yönünden Bonferroni

Düzeltilmesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmüştür ($p<0,001$). Renk uyumu skoru zamanla artmıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. İzlem zamanlarına göre verici bölgenin çevre sağlıklı doku ile olan renk uyumu skorları

	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	p-değeri †
1. gün						1,000
Kontrol	0,00	0,00	0,0	0,0	0,0	
Çalışma	0,00	0,00	0,0	0,0	0,0	
1. hafta						<0,001
Kontrol	0,92	0,86	1,0	0,0	2,0	
Çalışma	3,54 ^a	0,66	3,0	3,0	5,0	
3. hafta						<0,001
Kontrol	3,62 ^{a,b}	0,65	4,0	3,0	5,0	
Çalışma	5,77 ^{a,b}	1,09	6,0	4,0	8,0	
6. hafta						0,006
Kontrol	8,23 ^{a,b,c}	0,60	8,0	7,0	9,0	
Çalışma	8,92 ^{a,b,c}	0,28	9,0	8,0	9,0	

† Mann Whitney U testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,0125$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, a: Gruplar içerisinde 1. gün ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), b: Gruplar içerisinde 1. hafta ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), c: Gruplar içerisinde 3. hafta ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).



Şekil 4.4. İzlem zamanlarına göre verici bölgenin çevre sağlıklı doku ile olan renk uyumu skorları

Verici bölgenin çevre sağlıklı doku ile olan renk uyumu skorunda izlem zamanları arasında meydana gelen değişimler gruplar arasında kıyaslandığında; 1. gün ile sırasıyla 1., 3. ve 6. hafta arasında meydana gelen renk uyumu skoru artışının kontrol grubuna göre çalışma grubunda Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0,0083$). Öte yandan 1. hafta ile 6.

hafta ve 3. hafta ile 6. hafta arasında ise meydana gelen renk uyumu skor artışı ise çalışma grubuna göre kontrol grubunda Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p<0,0083$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. İzlem zamanlarına göre verici bölgenin çevre sağlıklı doku ile olan renk uyumu skorlarındaki değişimlerin gruplar arasında karşılaştırılması

	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	p-değeri †
1. hafta - 1. gün						<0,001
<i>Kontrol</i>	0,92	0,86	1,0	0,0	2,0	
<i>Çalışma</i>	3,54	0,66	3,0	3,0	5,0	
3. hafta - 1. gün						<0,001
<i>Kontrol</i>	3,62	0,65	4,0	3,0	5,0	
<i>Çalışma</i>	5,77	1,09	6,0	4,0	8,0	
6. hafta - 1. gün						0,006
<i>Kontrol</i>	8,23	0,60	8,0	7,0	9,0	
<i>Çalışma</i>	8,92	0,28	9,0	8,0	9,0	
3. hafta - 1. hafta						0,264
<i>Kontrol</i>	2,69	1,03	3,0	1,0	5,0	
<i>Çalışma</i>	2,23	1,01	2,0	1,0	4,0	
6. hafta - 1. hafta						<0,001
<i>Kontrol</i>	7,31	1,11	7,0	6,0	9,0	
<i>Çalışma</i>	5,38	0,65	5,0	4,0	6,0	
6. hafta - 3. hafta						<0,001
<i>Kontrol</i>	4,62	0,77	5,0	3,0	6,0	
<i>Çalışma</i>	3,15	0,99	3,0	1,0	4,0	

† Mann Whitney U testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,0083$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.6. Verici Bölge Yara Yüzey Alanı Ölçümleri

Operasyon günü cerrahi işlem bittikten hemen sonra çekilen fotoğraflarda yapılan ölçümlere göre yara yüzey alanları yani greft alanları test ve kontrol grupları arasında Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p<0,0083$).

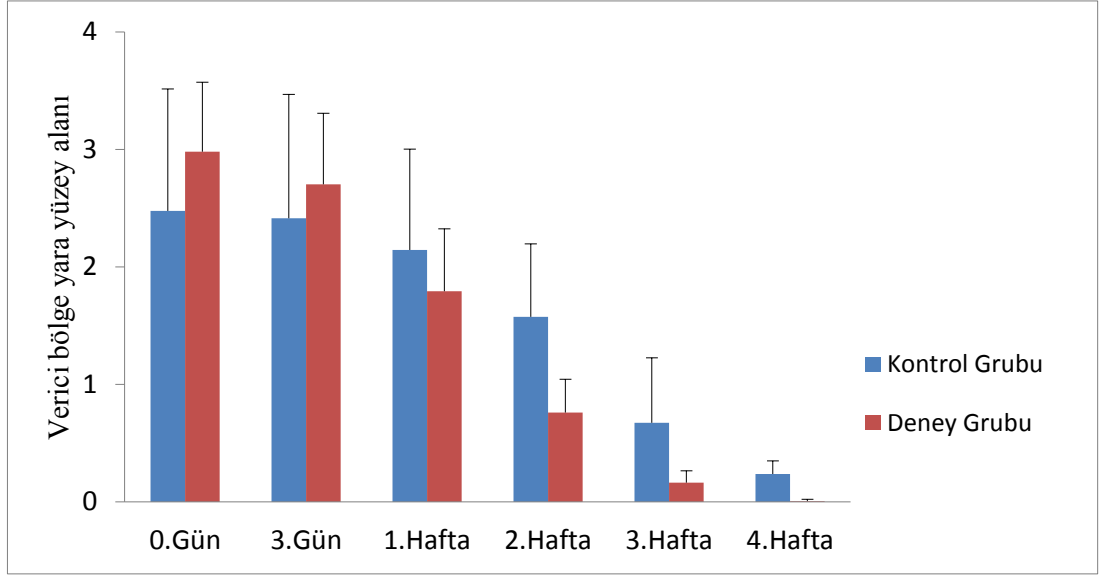
Kontrol grubu içerisinde yara yüzey alanları yönünden; operasyon günü ile 3. gün arasında meydana gelen değişim hariç geriye kalan tüm izlem zamanlarının birbirleri arasında Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p<0,0017$). Yara yüzey alanı zamanla azalmıştır (Şekil 4.5, Tablo 4.10).

Çalışma grubu içerisinde de 3. hafta ile 4. hafta arasında meydana gelen değişim hariç geriye kalan tüm izlem zamanlarının birbirleri arasında yara yüzey alanları yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,0017$). Yara yüzey alanı zamanla azalmıştır (Şekil 4.5, Tablo 4.10).

Tablo 4.10. İzlem zamanlarına göre verici bölge yara yüzey alanı ölçümleri

	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum
Operasyon günü					
<i>Kontrol</i>	2,48	1,04	2,3	1,3	4,9
<i>Çalışma</i>	2,98	0,59	3,0	2,2	4,1
3. gün					
<i>Kontrol</i>	2,42	1,05	2,2	1,2	4,9
<i>Çalışma</i>	2,71 ^a	0,60	2,6	1,9	3,8
1. hafta					
<i>Kontrol</i>	2,14 ^{a,b}	0,86	1,9	1,2	4,0
<i>Çalışma</i>	1,79 ^{a,b}	0,53	1,8	0,8	2,7
2. hafta					
<i>Kontrol</i>	1,58 ^{a,b,c}	0,62	1,3	0,8	2,9
<i>Çalışma</i>	0,76 ^{a,b,c}	0,28	0,8	0,1	1,1
3. hafta					
<i>Kontrol</i>	0,67 ^{a,b,c,d}	0,55	0,6	0,2	2,4
<i>Çalışma</i>	0,17 ^{a,b,c,d}	0,10	0,2	0,0	0,4
4. hafta					
<i>Kontrol</i>	0,24 ^{a,b,c,d,e}	0,11	0,2	0,0	0,4
<i>Çalışma</i>	0,01 ^{a,b,c,d}	0,02	0,0	0,0	0,1

a: Gruplar içerisinde operasyon günü ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0017$), b: Gruplar içerisinde 3. gün ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0017$), c: Gruplar içerisinde 1. hafta ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0017$), d: Gruplar içerisinde 2. hafta ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0017$), e: Gruplar içerisinde 3. hafta ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0017$).



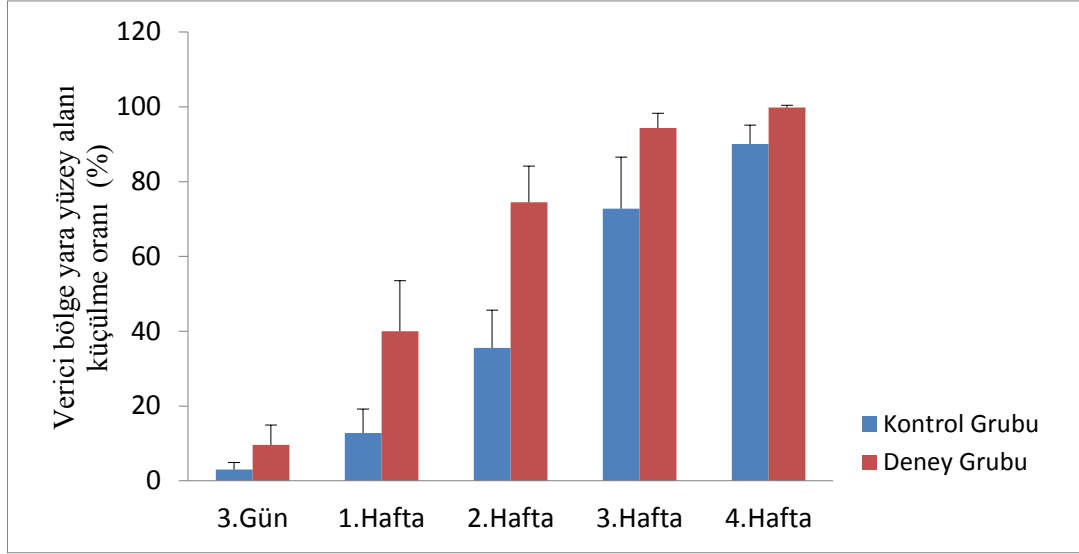
Şekil 4.5. İzlem zamanlarına göre verici bölge yara yüzey alanı ölçümleri

3. gün, 1. hafta, 2. hafta, 3. hafta ve 4. haftada yara yüzey alanında operasyon günü yara yüzey alanına göre meydana gelen yüzdesel küçülme oranlarının, çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0,001$) (Şekil 4.6, Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Operasyon gününe göre ardışık diğer izlem zamanlarında verici bölge yara yüzey alanında meydana gelen yüzdesel küçülme oranlarının gruplar arasında karşılaştırılması

	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	p-değeri †
3. gün - Operasyon günü						0,002
Kontrol	-3,02	1,91	-2,7	-6,6	0,2	
Çalışma	-9,61	5,33	-9,6	-17,2	-1,1	
1. hafta - Operasyon günü						<0,001
Kontrol	-12,74	6,50	-14,2	-24,0	-4,1	
Çalışma	-40,02	13,47	-43,4	-66,7	-18,8	
2. hafta - Operasyon günü						<0,001
Kontrol	-35,53	10,07	-33,9	-56,6	-16,0	
Çalışma	-74,47	9,67	-74,2	-97,8	-57,4	
3. hafta - Operasyon günü						<0,001
Kontrol	-72,77	13,79	-77,2	-91,0	-44,1	
Çalışma	-94,34	3,93	-95,1	-100,0	-83,5	
4. hafta - Operasyon günü						<0,001
Kontrol	-90,11	4,98	-89,6	-100,0	-81,8	
Çalışma	-99,80	0,64	-100,0	-100,0	-97,7	

† Mann Whitney U testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,0033$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 4.6. Verici bölge yara yüzey alanında operasyon gününe göre meydana gelen yüzdesel küçülme oranları

4.7. Klinik Yara İyileşme İndeksi

Tablo 4.12’de yara iyileşmesinin makroskobik olarak değerlendirildiği yara iyileşmesi skalasına göre elde edilen klinik iyileşme indeksi skorları (KİİS) izlem zamanlarına göre gösterilmiştir.

Kontrol grubu ile çalışma grubu arasında 1. haftadaki klinik iyileşme indeksi skorları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=1,000$). Aynı şekilde 2. haftadaki klinik iyileşme skorları yönünden de Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,044$). 3. haftadaki klinik iyileşme skoru çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,002$). 4. haftadaki klinik iyileşme skoru da çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$) (Şekil 4.7, Tablo 4.12).

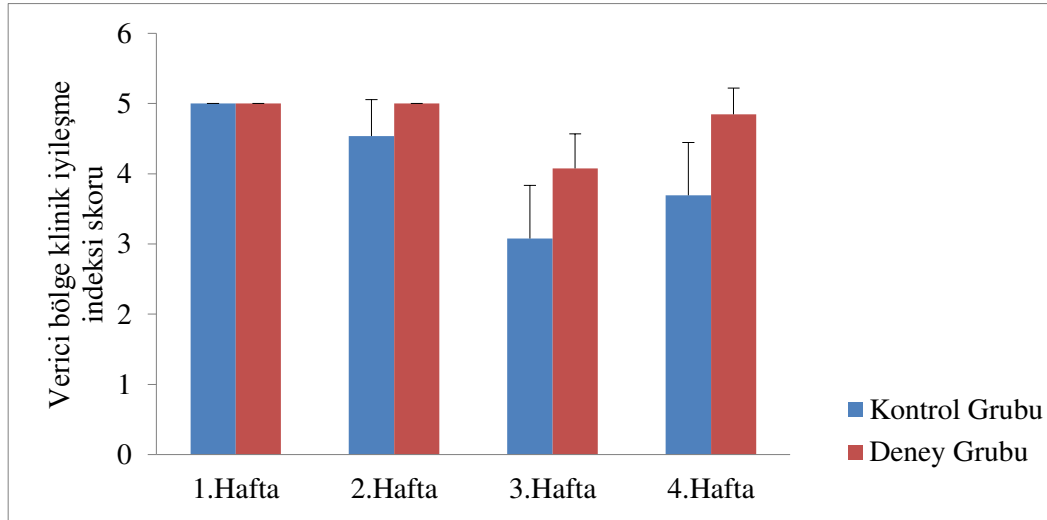
Kontrol grubu içerisinde 1. haftaya göre sırasıyla; 3. ve 4. haftada, 2. haftaya göre ise 3. haftada medyan klinik iyileşme indeksi skorunda Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür ($p>0,0042$). Çalışma grubunda ise 1., 2. ve 4. haftaya göre 3. hafta klinik iyileşme indeksi skoru

Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,0042$).

Tablo 4.12. İzlem zamanlarına göre verici bölge klinik iyileşme indeksi skorları

	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	p-değeri †
1. hafta						1,000
<i>Kontrol</i>	5,00	0,00	5,0	5,0	5,0	
<i>Çalışma</i>	5,00	0,00	5,0	5,0	5,0	
2. hafta						0,044
<i>Kontrol</i>	4,54	0,52	5,0	4,0	5,0	
<i>Çalışma</i>	5,00	0,00	5,0	5,0	5,0	
3. hafta						0,002
<i>Kontrol</i>	3,08 ^{a,b}	0,76	3,0	2,0	4,0	
<i>Çalışma</i>	4,08 ^{a,b}	0,49	4,0	3,0	5,0	
4. hafta						<0,001
<i>Kontrol</i>	3,69 ^a	0,75	4,0	2,0	5,0	
<i>Çalışma</i>	4,85 ^c	0,38	5,0	4,0	5,0	

† Mann Whitney U testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,0125$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, a: Gruplar içerisinde 1. hafta ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0042$), b: Gruplar içerisinde 2. hafta ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0042$), c: Gruplar içerisinde 3. hafta ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0042$).



Şekil 4.7. İzlem zamanlarına göre verici bölge klinik iyileşme indeksi skorları

1. haftaya göre 3. haftadaki ve 1. haftaya göre 4. haftadaki klinik iyileşme indeksi skoru çalışma grubuna göre kontrol grubunda Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla azalmıştır ($p<0,0083$). Diğer herhangi iki izlem zamanı arasında klinik iyileşme indeksi skorunda meydana gelen değişimler

Bonferroni Düzeltmesine göre gruplar arasında benzer bulunmuştur ($p>0,0083$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. İzlem zamanlarına göre verici bölge klinik iyileşme indeksi skorlarındaki değişimlerin gruplar arasında karşılaştırılması

	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	p-değeri †
2. hafta - 1. hafta						0,044
<i>Kontrol</i>	-0,46	0,52	0,0	-1,0	0,0	
<i>Çalışma</i>	0,00	0,00	0,0	0,0	0,0	
3. hafta - 1. hafta						0,002
<i>Kontrol</i>	-1,92	0,76	-2,0	-3,0	-1,0	
<i>Çalışma</i>	-0,92	0,49	-1,0	-2,0	0,0	
4. hafta - 1. hafta						<0,001
<i>Kontrol</i>	-1,31	0,75	-1,0	-3,0	0,0	
<i>Çalışma</i>	-0,15	0,38	0,0	-1,0	0,0	
3. hafta - 2. hafta						0,050
<i>Kontrol</i>	-1,46	0,78	-2,0	-2,0	0,0	
<i>Çalışma</i>	-0,92	0,49	-1,0	-2,0	0,0	
4. hafta - 2. hafta						0,026
<i>Kontrol</i>	-0,85	0,90	-1,0	-2,0	1,0	
<i>Çalışma</i>	-0,15	0,38	0,0	-1,0	0,0	
4. hafta - 3. hafta						0,545
<i>Kontrol</i>	0,62	0,65	1,0	0,0	2,0	
<i>Çalışma</i>	0,77	0,60	1,0	0,0	2,0	

† Mann Whitney U testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,0083$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.8. Korelasyonlar

Tüm olgular içerisinde; operasyon günündeki yara yüzey alanı (greft alanı) ile herhangi iki izlem zamanı arasında klinik iyileşme indeksi skorunda ($p>0,0125$), verici bölgede hissedilen ağrı skorunda ($p>0,005$) ve verici bölgedeki postoperatif kanama skorunda ($p>0,0083$) meydana gelen değişimler arasında Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Tüm olgular içerisinde verici bölgenin operasyon günündeki yara yüzey alanı ile diğer klinik değişkenler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

KYİİS	Korelasyon Katsayısı	p-değeri†‡
1. hafta		
2. hafta	0,152	0,458
3. hafta	0,152	0,458
4. hafta	0,227	0,265
Verici bölgedeki ağrı skorundaki değişim	Korelasyon Katsayısı	p-değeri†§
1. hafta - 1. gün	0,389	0,049
2. hafta - 1. gün	0,263	0,195
3. hafta - 1. gün	0,347	0,083
4. hafta - 1. gün	0,271	0,180
2. hafta - 1. hafta	0,025	0,903
3. hafta - 1. hafta	0,200	0,327
4. hafta - 1. hafta	0,144	0,484
3. hafta - 2. hafta	0,470	0,015
4. hafta - 2. hafta	0,338	0,092
4. hafta - 3. hafta	-0,073	0,724
Verici bölgedeki kanama skorundaki değişim	Korelasyon Katsayısı	p-değeri†¶
3. gün - 1. gün	0,061	0,768
5. gün - 1. gün	0,156	0,446
1. hafta - 1. gün	0,453	0,020
5. gün - 3. gün	0,127	0,537
1. hafta - 3. gün	0,427	0,030
1. hafta - 5. gün	0,358	0,072

† Spearman'ın Korelasyon testi, ‡ Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,0125$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, § Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,005$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ¶ Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,0083$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, Δ Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,0071$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tüm olgular içerisinde, operasyon günündeki yara yüzey alanı ile operasyon gününe göre ardışık izlem zamanlarında yara yüzey alanında meydana gelen yüzdesel küçülme oranları arasında Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p > 0,0033$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Tüm olgular içerisinde operasyon günündeki verici bölge yara yüzey alanı ile operasyon gününe göre ardışık izlem zamanlarında yara yüzey alanındaki yüzdesel küçülme oranları arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	Korelasyon Katsayısı	p-değeri†
3. gün - Operasyon günü	-0,025	0,904
1. hafta - Operasyon günü	-0,486	0,012
2. hafta - Operasyon günü	-0,421	0,032
3. hafta - Operasyon günü	-0,424	0,031
4. hafta - Operasyon günü	-0,360	0,071

† Spearman'ın Korelasyon testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,0033$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. TARTIŞMA

Serbest dişeti grefti yapışık dişeti genişliğini ve vestibül derinliği arttırmak için uygulanan cerrahi işlemlerden biridir. 1968 yılında Sullivan ve Atkins'in önerdiği SDG tekniği; basit bir teknik olması, geniş operasyon alanlarında uygulanabilir olması ve cerrahi sonucun tahmin edilebilir olması nedeniyle keratinize dişetinin apikookluzal genişliğini arttırmada altın standart olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda da yapışık dişeti bandını arttırmak amacıyla SDG tekniği uygulanmıştır (3, 40, 68).

SDG operasyonlarında tüber bölgesi, dişsiz kretler ve damak en sık kullanılan verici bölgelerdir. Bunlar içerisinde damakta birinci molar dişin mezial ile kanin dişin distali arasında kalan bölge en çok tercih edilen verici bölgedir. Foramen palatinum majus bölgesi kanama ve parestezi açısından riskli olduğundan dikkatli çalışılması gereken bir bölgedir (2). Yüksek damak kubbesi olan hastalarda bu bölge molar dişlerin mine-sement birleşiminden 12-17 mm uzaklıktadır. Daha düz damaklı hastalarda ise bu mesafe 7 mm'ye kadar azalabilmektedir. Verici bölge belirlenirken bu anatomik boyutlara dikkat etmek gereklidir (8). Bizim çalışmamızda da yeterli miktarda greft elde edebilmek amacıyla verici bölge olarak damak tercih edilmiştir.

SDG tekniğinde yara iyileşmesi, kanama ve ağrı ile ilgili komplikasyonlara ve şikayetlere diğer tekniklere göre daha sık rastlanmaktadır ve oluşan komplikasyonlar genellikle sekonder iyileşmeye bırakılan palatinal verici bölgeden kaynaklanmaktadır (2, 7, 9). Bu tarz yaraların bakteriyel kontaminasyon riski de daha fazla olmaktadır (144).

Harris'in SDG, BDG ve asellüler dermal matriks (ADM) tekniklerinin keratinize dişetini arttırmadaki etkinliğini karşılaştırdığı çalışmasında hastalara cerrahi sonrası akrilik palatinal plak kullanılmıştır. Çalışmanın sonucunda üç tekniğin de etkili olduğu, gruplar arasındaki en önemli farkın operasyon sonrası ağrı olduğu ve ağrının SDG grubunda belirgin biçimde daha fazla rapor edildiği bildirilmiştir. Bu gruptaki hastalar daha uzun süre ve daha çok ağrı kesici

kullanmışlardır. Bazı vakalarda hastaların günlük aktivitelerinin de operasyona bağlı olarak aksadığı görülmüştür. BDG ve ADM gruplarında ise bu komplikasyonlar görülmemiştir (74).

Hastaların tedavi sonrasında hissettikleri sıkıntıları azaltabilmek klinik pratiğinde önemlidir. SDG operasyonları sonrası hasta şikayetlerini azaltmak ve verici bölgenin sekonder iyileşmeye bırakılmasına bağlı olarak ortaya çıkan komplikasyonları önlemek için; palatinal yaranın boyutlarının azaltılması, primer kapanma sağlanabilen greft alma yöntemleri geliştirilmesi, verici bölgenin hemostatik bir ajanla örtülenmesi, sütüre edilmesi, mekanik irritasyona engel olmak için bu bölgenin cerrahi örtücü bir materyalle kapatılması veya palatinal yara yerini koruyacak plakların hazırlanması gibi uygulamalar denenmiş ancak her zaman etkili olamamıştır (5, 75). Komplikasyonsuz bir iyileşme için açık palatinal yarayı kapatmak amacıyla geliştirilen periodontal örtüler ise tatmin edici klinik sonuçlar doğurmuşlardır ancak iyileşmeye olan katkıları büyük oranda mekanik koruma ile sınırlı kalmıştır (178).

Yara iyileşmesi ile ilgilenen araştırmacılar yıllardır hücrel davranışları etkileyerek yara iyileşmesine olumlu katkılarda bulunacak, yumuşak doku ve kemik defektlerinin kendiliğinden hızlı bir şekilde kapanmasını destekleyecek, klinik sonuçları geliştirerek sağlıklı bir doku oluşmasını sağlayacak ve hastanın daha konforlu bir iyileşme süreci geçirmesini sağlayacak yöntemler üzerinde çalışmışlar ve bazı terapötik ajanları geliştirerek elde ettikleri başarılı sonuçları klinik kullanıma sunmuşlardır. Son yıllarda yara iyileşmesini düzenlemek amacıyla biyolojik olarak etkili materyallerin yara bölgesine uygulanması konusunda çalışmaların arttığı görülmektedir.

L-TZF, 2001 yılında Choukroun tarafından ikinci jenerasyon trombosit konsantrasyonu olarak tanımlanmıştır ve özellikle oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Hiçbir antikoagülan ya da sentetik madde eklenmeden tek aşamada hazırlanan L-TZF trombositlerin ve sitokinlerin fibrin ağı içerisinde yoğunlaştırılmasıyla elde edilen otojen bir biyomateriyaldir (13).

Yayımlanan birçok çalışmada fibrinin insan kök hücrelerinin kolonizasyonu için uygun bir iskelet olduğu bildirilmiştir (12, 13).

Literatür incelendiğinde, son yıllarda popülerite kazanan L-TZF uygulamasının yara iyileşmesi üzerine etkilerinin çeşitli alanlarda araştırılmış olmasına rağmen oral mukoza yaralarının iyileşmesi üzerine olan etkileri ile ilgili çalışmaların oldukça az sayıda olduğu görülmüştür. Çalışmamız bu gerçeğe dayanarak planlanmış ve uygulanmıştır. L-TZF'nin pek çok büyüme faktörünün etkinliğini arttırdığı bilgisi çalışmamıza temel oluşturmuştur. Palatinal verici bölge yüzeysel ve ölçülebilir olduğu için biyolojik ajanların etkilerinin değerlendirilmesinde ideal bir yara yeridir (6). Bu sebeple çalışmamızda L-TZF'nin yara iyileşmesi üzerine etkileri, SDG operasyonu sonrası sekonder iyileşmeye bırakılan palatinal verici bölgede değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın temel amacı, L-TZF'nin literatürde ifade edilen ağrıyı, kanamayı azaltma ve yara iyileşmesini hızlandırma özelliklerinin ve hasta konforuna olan etkilerinin postoperatif 6 hafta boyunca karşılaştırmalı olarak incelenmesidir.

L-TZF, 10 ml'lik venöz kan örneklerinin antikoagülan içermeyen cam tüpler içinde santrifüj cihazına yerleştirilip, 2700 rpm'de 12 dakika santrifüj edilmesiyle elde edilmiştir. Literatürde 3000 rpm'de 10 dakika veya 2700 rpm'de 12 dakika santrifüj uygulamalarının her ikisi de tavsiye edilmektedir ve iki yöntem arasında bildirilmiş bir fark bulunmamaktadır (13).

Tunalı ve ark. yaptıkları bir hayvan çalışmasında antikoagülan içermeyen cam tüplere alternatif olarak titanyum tüplerde hazırlanan TZF'yi tanımlamışlardır. Titanyum tüplerin trombositlerin aktivasyonunda daha etkili olduğu ve cam tüplerin içindeki silikanın olası zararlı etkilerini ortadan kaldırdığı için tercih edildiğini belirtmişlerdir (179). Ancak titanyum tüplerle ve cam tüplerle hazırlanan TZF'nin karşılaştırmalı çalışması henüz literatürde bulunmamaktadır.

Yaralı alanda pıhtının korunması ile kanama durur ve pıhtı bir geçici matriks gibi davranır. Kan damarları bölgenin oksijen ve besin ihtiyacını karşılayarak hücre

metabolizmasının devamlılığını sağlar. Granülasyon dokusunun devamlılığı ise yaralı alanda aktive olan trombositlerden salınan büyüme faktörlerinin varlığına bağlıdır. L-TZF'deki trombosit konsantrasyonunun kanın 7 katı olduğuna inanılmaktadır. L-TZF, büyüme faktörlerini proteolizden koruyan, ve büyüme faktörlerinin salınımını 14. güne kadar uzatan iyileşme sitokinleri içermektedir (154, 170). İn vitro çalışmalar sonucunda; L-TZF'nin otolog büyüme faktörlerinin kademeli olarak salınmasını sağladığı dolayısıyla hücresel proliferasyon ve diferansiyasyona olan etkisinin daha güçlü ve daha uzun süreli olduğu bildirilmiştir (11, 154). Dohan ve ark. L-TZF'nin gingival fibroblastlar, dermal prekeratinositler, preadipositler ve maksillofasiyal osteoblastlar üzerine etkilerini değerlendirdikleri in vitro bir çalışmada; hücreler ekildikten sonraki 3., 7., 14. ve 21. günlerde yapılan hücre sayımı ve sitotoksite testlerinin sonuçlarına göre L-TZF'nin tüm hücre tiplerinin stimülasyonu üzerinde belirgin ve devamlı bir indüksiyona neden olduğunu bildirmişlerdir (180).

TZP ve TZF'nin etkinliklerini karşılaştıran çalışmalarda; TZF pıhtısının santrifüjü sırasında doğal polimerizasyon süreci ile oluşan doğal fibrin yapısı nedeniyle büyüme faktörleri ve matriks glikoproteinlerinin yavaş salınımının mümkün olduğu (≥ 7 gün) ve bu tip bir yavaş salınım mekanizmasının TZP tekniklerinde mümkün olmadığı bildirilmiştir (156). Ayrıca, TZP bileşimine, elde edilmesinin son aşamasında koagülasyon ve ani fibrin polimerizasyonunun oluşması için sığır trombin ve kalsiyum klorür eklenir. Pıhtılaşmayı sağlamak için ilave edilen trombin toksiktir ve bazı bireylerde iyileşme sırasında güçlü bir immün reaksiyon oluşmasına neden olarak iyileşmeyi olumsuz etkileyebilir. TZF'de ise sığır trombin veya herhangi bir antikoagülan eklenmeden gerçekleşen santrifüj işlemi sırasında yavaş ve doğal bir polimerizasyon oluşur ve toplanan otolog fibrinojen üzerinde etkili fizyolojik trombin konsantrasyonları ile istenilen fizyolojik membran yapı elde edilmiş olur.

L-TZF hızlı bir anjiyogenez ve daha dirençli bir bağ dokusu içinde daha kolay bir remodeling sağlama yeteneği nedeniyle her tip yüzeysel deri ve mukoza iyileşmesinde kullanıma uygun bir materyaldir (181). Yaygın olarak yumuşak ve sert doku iyileşmesini hızlandırmak için kullanılır ve TZP ile kıyaslandığında daha güçlü

etkilere sahiptir (182, 183). TZP'ye göre; hazırlanması ve uygulanmasının daha kolay olması, maliyetinin daha düşük olması ve biyokimyasal modifikasyon uygulanmaması gibi önemli avantajlara sahiptir.

Srisurang ve ark.nın diş çekimi sonrası alveolar kret korumada epitelize palatinal SDG ve TZF'nin etkinliğini değerlendirmek amacıyla 6 domuzda yürüttükleri çalışmalarında; 48 çekim soketi rastgele TZF, SDG, TZF-SDG kombinasyonu veya kan pıhtısı ile kapatılmıştır. Alveolar sırt genişliği, yüksekliği ve kemik yoğunluğu radyografik olarak değerlendirilmiştir. TZF uygulanan grupta 2. haftada soketi örten granülasyon dokusunun diğer gruplardan daha dens olduğu görülmüştür. TZF grubunda; yeni oluşan kemik yoğunluğu SDG ve kontrol gruplarından, yeni oluşan kemik yüzdesinde 2. hafta ile 12. hafta arasında meydana gelen artış ise diğer gruplardaki artışlardan anlamlı olarak fazla bulunmuştur. TZF kullanımının yumuşak ve sert doku iyileşmesini hızlandırarak kısa dönemde soket korumada etkili bir yöntem olabileceği ancak SDG'nin iyileşme üzerine olumlu bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (184).

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özelliklerinin benzer olması verilerin sağlıklı şekilde karşılaştırılabilmesi açısından önemlidir. Çalışmamızda her iki gruptaki hastaların cinsiyet, SDG operasyonu endikasyonu, alıcı saha ve verici saha dağılımları benzer bulunmuştur. Demografik verilerimizin iki grupta da benzer olması nedeniyle verilerin karşılaştırılması açısından standardizasyon sağlanabildiği görüşündeyiz.

Kontrol grubunda yara bölgesinin travmadan uzak tutulması amacıyla palatinal verici bölgeye yalnızca cerrahi plak uygulanmıştır. Çalışma grubunda ise verici bölgeye L-TZF'nin sütüre edilmesinin ardından cerrahi plak uygulanmıştır. Hastaların postoperatif dönemde kullanmaları için önceden hazırlanmış olan plaklar nasıl kullanmaları gerektiği anlatılarak operasyon gününde hastalara verilmiş ve 7 gün boyunca kullanmaları önerilmiştir. Hastalar 1. hafta sonunda plağı çok konforlu bulduklarını belirtmişlerdir. Çalışmamızda, cerrahi sonrası acil müdahale gerektiren hiçbir komplikasyon görülmemiş ve hiçbir yara yerinde enfeksiyon gelişmemiştir.

Ağrıyı algılama, tanımlama ve bu ağrıya cevaben geliştirilen reaksiyon kişiden kişiye değişmektedir. Temelde subjektif ölçütler taşıyan bu durumu objektif olarak değerlendirmek son derece güçtür. Diğer yöntemler ile yapılan karşılaştırmalar sonucunda, subjektif bir bulgu olan ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde “Görsel Analog Skala (Visual Analogue Scale; VAS)”nın uygun bir yöntem olduğu saptanmıştır. VAS ile değerlendirmelerde düzenli bir dağılım gerçekleştirilebilmesi, tedavi etkilerinin değerlendirilmesinde yeterli hassasiyete sahip olması, tekrarlanabilirliği ve uygulanabilirliği nedeniyle ağrı şiddetinin incelendiği çalışmalar için uygun bir değerlendirme yöntemi olarak kabul edilmektedir ve birçok çalışmada tedavi etkilerine karar vermede başarılı bir yöntem olarak rapor edilmektedir (9, 185, 186). VAS’nın diğer ağrı ölçüm yöntemlerine göre dezavantajları incelendiğinde ise; hastaların işaretlemeyi rastgele yapabilmeleri nedeniyle değerlendirmede yanılırlara neden olması, ağrı değerlendirilmesinin yapıldığı zaman ile hastanın fizyolojik ve psikolojik durumunun VAS’nın yeterliliğini etkilemesi, ve tüm kayıtların aynı skala üzerinde yapılması durumunda önceki ağrı şiddeti değerinin görülmesinin sonraki ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde etkileyici rol oynayabilmesi sayılabilir. Çalışmamızda, kontrol randevularında hastalardan verici bölgede hissettikleri ağrı ve yanma hissini “0” ile “10” arasında skorlamaları istenmiş ve VAS skorları hekim tarafından kaydedilmiştir. Hastaların ağrı eşiği hakkında fikir vermesi amacıyla kaydedilen palatinal anestezi sırasındaki ağrı skoru (VAS 1) açısından gruplar arasında anlamlı fark olmaması ve her iki gruptaki hastaların tamamının cerrahi sonrası 7 gün süre ile hazırlanan palatinal plakları kullanmış olması ağrı skorlarının gruplar arasında kıyaslanmasının daha güvenilir şekilde yapılmasına imkan tanıdığı görüşündeyiz.

Del Pizzo ve ark. SBDG elde etmek için kullanılan üç farklı cerrahi (SDG, trap door -TD-, single incision -SI-) teknikte palatinal yara iyileşmesini karşılaştırmışlardır. SDG tekniğinde, immediyat ve operasyondan sonraki bir haftada oluşan kanama diğer iki gruba göre daha fazla rapor edilmiştir. Ayrıca, çoğunlukla operasyon sonrası ilk 2 hafta içinde olmak üzere ağrı ve rahatsızlık hissi SDG grubunda daha fazla bulunmuştur. Operasyon sonrası 1. haftada SDG grubundaki bütün hastalar rahatsızlık bildirirken, SI ve TD gruplarındaki hastaların yarısında

rahatsızlık bildirilmiştir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. Araştırmacılar, gruptaki hasta sayısının az olması ve/veya objektif olarak ölçülebilen sonuçların olmamasının istatistiksel analizi etkilemiş olabileceğini belirtmişlerdir (5). Bizim çalışmamızın sonuçları da bu çalışmanın sonuçlarına paraleldir. Çalışmamızda verici bölgede hissedilen ağrı ve yanma ile ilgili VAS değerlerine bakıldığında, her iki parametre için de sonuçların birbirine benzer olduğu görülmüştür. Skorların zaman içerisinde her iki grupta da giderek azaldığı ve erken iyileşme dönemi olan ilk 2 hafta içindeki tüm kontrollerde L-TZF uygulanan çalışma grubunun skorlarının sadece plak kullanılan kontrol grubunun skorlarına göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir. Çalışma grubunda damakta hissedilen ağrı ve yanma hissi ile ilgili VAS skorları erken dönemden itibaren hep düşük seyrettiği için, ağrı ve yanmada zamanla meydana gelen azalma oranları da doğal olarak düşük olmuş ve tüm izlem zamanları arasındaki skor farklılıkları istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Kontrol grubunda ise başta yüksek olan skorlar zamanla daha yüksek oranda azalma gösterdiği için, ağrı şiddetinin daha fazla olması beklenen ilk 2 hafta içindeki skor farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışma grubunda ağrı ile ilgili VAS skorlarının ortalaması postoperatif 1. günde $0,85 \pm 1,14$ (0-3) ve 2. haftada 0 ± 0 iken kontrol grubunda 1. günde $4,69 \pm 1,18$ ve 2. haftada $1,23 \pm 0,73$ 'tür.

Wessel ve Tatakis, SDG ve BDG operasyonlarından sonra görülen komplikasyonları özellikle ağrı ve analjezik kullanımını değerlendirmişlerdir. Operasyon sonrası 3. günde yapılan kontrolde ortalama VAS değeri BDG grubunda ($3,5 \pm 1,8$) SDG grubundan ($4,8 \pm 1,2$) daha düşüktür ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. BDG grubunda hastaların %50'si damakta ağrı rapor ederken bu oran SDG grubunda %90'dır. Üçüncü haftada yapılan kontrolde BDG grubundaki hastaların yarısı, SDG grubundaki hastaların ise tamamı operasyon gününden beri ağrı duyduklarını rapor etmişlerdir. Bu kontrolde de yine ortalama VAS değeri BDG grubunda ($1,6 \pm 2,3$) SDG grubundan ($1,4 \pm 2,0$) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşüktür. İlk 3 günde, BDG grubunda $8,6 \pm 5,5$ adet analjezik (ibuprofen 600 mg) kullanılırken, SDG grubunda $11,1 \pm 3,2$ adet kullanılmıştır. 3 hafta sonunda çalışma boyunca kullanılan ağrı kesici sayıları BDG grubunda $12,5 \pm 10,4$ iken SDG grubunda $17,8 \pm 10,6$ 'dır (187). Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak, 3.

ve sonraki haftalarda L-TZF grubundaki hastaların tamamı, kontrol grubundaki hastaların ise çoğu verici bölgede artık ağrı hissetmediklerini belirtmişlerdir. Kontrol grubunda VAS skorlarının ortalaması 3. haftada $0,54\pm0,78$ (0-2), 4. haftada $0,15\pm0,38$ (0-1)'dir. Ağrı şikayetinin her iki grupta da bu çalışmaya göre daha erken sonlanması ve skorların daha düşük olması palatinal plak kullanımından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca ağrının algılanmasındaki bireysel ve toplumsal farklılıklar ile cerrahi teknik, kullanılan analjeziğin etkinliği, operasyon sonrası uyarılar ve çalışma dizaynları ile ilgili farklılıklar iki çalışma arasında ağrının şiddeti ve süresi ile ilgili farklı sonuçlara neden olmuş olabilir.

Hatipoğlu ve ark. SDG uygulaması sonrası (operasyon günü, 10., 21. ve 180. günlerde) alıcı ve verici sahadaki ağrıyı değerlendirdikleri çalışmalarında ağrıyı “var” veya “yok” şeklinde kaydetmişlerdir. Hiçbir hasta başlangıç, 21. ve 180. günlerde ağrı bildirmezken 10. günde 8 hasta alıcı sahada, 3 hasta verici sahada ağrı şikâyeti olduğunu bildirmiştir. Ancak ağrı değerlendirmesi VAS ile yapılmadığı ve ağrının daha fazla olması beklenen erken iyileşme dönemi içinde düzenli ve sık takipler yapılmadığı için çalışmamızın verileri bu verilerle karşılaştırılamamaktadır (56).

Açık palatinal yara oluşturulan yumuşak doku greftleme cerrahilerinden sonra komplikasyonların genellikle postoperatif ilk 1 hafta boyunca damaktan gelen kanama ile ilgili olduğu ve operasyondan önce hazırlanan akrilik ya da plastik palatinal plakların kullanımı ile yara bölgesi travmadan korunup kan pıhtısının bozulması önlenerek komplikasyon oranlarının azaltılabileceği bildirilmiştir (6). Bu cerrahi işlemlerden sonra kanama kontrolü için; verici bölgeye hemostatik bir ajan yerleştirilmesi, hemostatik ajanlarla birlikte veya tek başına sütürlerin kullanılması veya palatinal plak yerine periodontal patların kullanılması da önerilmektedir (68).

Çalışmamızda operasyon sırasında ve operasyondan sonraki ilk hafta içinde palatinal verici bölgedeki kanama “0” ile “3” arasında skorlanarak kaydedilmiştir. Operasyon sırasındaki kanama skorları açısından gruplar arasında (çalışma grubunda $2,08\pm0,49$ ve kontrol grubunda $1,92\pm0,49$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamasının; hastaların kanama eğilimi açısından standardizasyonuna ve

postoperatif kanamanın gruplar arasındaki kıyaslamasının daha güvenilir şekilde yapılmasına imkan tanıdığı görüşündeyiz.

Sammartino ve ark. açık kalp ameliyatı hikayesi olan ve antikoagülan kullanan 50 hastada antikoagülan tedavisi kesilmeden (ortalama INR “International Normalized Ratio” = 3.16 ± 0.39) 168 diş çekimi yapmışlar ve çekim soketlerine L-TZF uygulayarak postoperatif kanama üzerine etkilerini değerlendirmişlerdir. Sadece 2 hastada (%4) topikal hemostatik bir ajan kullanımı ve kompresyon uygulaması ile 2 saat içinde geçen bir kanama ve 10 hastada (%20) 2 saatten kısa süren ve kompresyon uygulaması ile sona eren ılımlı bir kanama gelişmiştir. 38 hastada (%76) yeterli hemostaz sağlanmıştır. Hiçbir hastada gecikmiş tipte bir kanama, alveolit veya ağrı gelişmemiştir. Hastaların tamamında çekim soketlerini örten yumuşak doku hızla iyileşmiştir ve 1. hafta sonunda dikişler alınırken yaraların tamamen kapandığı gözlenmiştir (183).

L-TZF’nin verici bölgedeki postoperatif kanamaya olan etkileri açısından bizim çalışmamızın sonuçları da bu çalışmanın sonuçlarına paraleldir. L-TZF, operasyondan sonraki 1. günde görülen kanamayı azaltmış, 3. ve 5. günlerde görülen kanamayı ise tamamen ortadan kaldırmıştır. Verici bölgedeki postoperatif kanama skorlarına bakıldığında; kanama kontrol grubunda ilk 5 gün içinde giderek azalıp 1. haftada hiçbir hastada gözlenmezken, çalışma grubunda 3. ve sonraki günlerde hiçbir hastada gözlenmemiştir. 1. ve 3. günlerde çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha az kanama gözlenmiştir.

Griffin ve ark., 228 hastada ve 331 cerrahi operasyonda oral yumuşak doku grefti cerrahilerinden sonra gelişen komplikasyonları değerlendirmişlerdir. SDG tekniği uygulanan hastalarda operasyon sonrası ağrı ve kanama görülme sıklığı, SBDG tekniği uygulanan hastalara göre 3 kat daha fazla rapor edilmiştir. Otojen doku grefti yerine ADM (asellüler dermal matriks) kullanıldığında ise orta ve çok şiddetli kanama görülme sıklığı %70 ve %54 azalmıştır. ADM kullanılan grupta cerrahi sonrası kanama rapor edilmemiş olması, yumuşak doku greft operasyonları sonrası oluşan kanamanın verici bölgeden kaynaklandığını göstermektedir. Hastanın anatomisi kanama riskini belirleyen en önemli değişkendir. Kanamanın genellikle

operasyon sonrası 3-7 günde, yeni damarların oluşumuna ve bu damarların fragil olmalarına bağlı olarak arttığı ve bu dönemde en küçük bir travmanın bile kanamaya sebep olabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre kanama, cerrahi operasyonun kendisinden çok operasyon sonrası irritasyon ya da travmaya bağlı olarak gelişmektedir (9). Çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak, kanamanın hem deney hem de kontrol grubunda daha erken dönemde daha yoğun gözlenmesi palatinal plak kullanımından kaynaklanmış olabilir. İlk bir hafta düzenli plak kullanımı ile verici bölge travmadan korunmuş böylelikle damar bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak oluşan ve özellikle ilk 3 gün içinde daha belirgin olan operasyon kaynaklı kanama dışında bir kanama gelişmemiştir. Ayrıca cerrahi teknik, operasyon sonrası uyarılar ve hastaların gösterdiği özen de farklı sonuçlara neden olmuş olabilir.

Gingival fibroblastların büyüme ve migrasyon özelliklerinin iyileşmeye katkısının dermal fibroblastlara göre daha fazla olması, organik matriks oluşturma kapasitesinin daha fazla olması, matriks metalloproteinazların (MMP) üretimi ve pro-inflamatuar sitokinlerin daha düşük seviyelerde olması gibi farklılıklar nedeniyle oral kavitede yara iyileşmesi derideki iyileşmeye göre daha hızlı gerçekleşir ve daha az skar dokusu oluşur. Ayrıca tükürük de iyileşme sürecinde faydalı olan medyatörleri içerdiği ve nemli bir ortam oluşturduğu için yara iyileşmesine katkıda bulunur (100). Öte yandan oral kavite çiğneme sırasında yiyeceklerin meydana getirdiği travma, kompleks ağız florası ve operasyon sonrası mekanik temizliğin zorlaşmasına bağlı olarak artan dental plak seviyesi gibi cerrahi yaraların iyileşme sürecini bozabilen birçok çevresel faktörü birarada barındırır (188). Nooh ve Graves'in, farelerin kafa derileri ve damaklarında oluşturdukları eksizyonel yaraların tamamı, epitelin yara kenarından defektin merkezine doğru migrasyonu ile iyileşmiştir ancak beklenenin tersine, dermal yaralar oral yaralardan daha çabuk iyileşmiştir. Damaktaki iyileşmede polimorfnükleer lökositlerin daha fazla miktarda olduğu, daha uzun süre etki gösterdiği ve bu durumun da inflammatuar stimülasyonun daha fazla olduğunun bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (189). Israrcı inflamasyon ise yara iyileşmesini olumsuz etkiler. Bu çalışmanın sonuçlarındaki farklılık, oluşturulan yara yerlerinin derin olmasına ve yaranın ağız ortamına daha uzun süre

maruz kalarak ağız ortamındaki inhibitör faktörlerden etkilenmesine bağlanabilir. Ağız ortamında daha kısa süre açık kalan yaralar ise ortamdaki pozitif faktörlerin etkisi ile daha kısa sürede iyileşebilirler. Burada oral mukozadaki yara yüzeylerinin bir biyomateryal ile örtülenmesinin önemi açıkça görülmektedir.

Çalışmamızda yara iyileşmesi klinik ve fotometrik olmak üzere iki farklı yöntemle değerlendirilmiştir. Klinik değerlendirme yönteminde yara iyileşmesine 7., 14. ve 21. günlerde gerçekleşmiş olması beklenen klinik iyileşmeye göre 5 üzerinden skorlar verilmiştir. Bu değerlendirmeye göre yara yüzey alanının epitel kaplı olması beklenen 3. haftada ve tamamen iyileşme beklenen 4. haftada, L-TZF grubundaki yaraların klinik görünümünün beklenen normal klinik iyileşme görünümüne kontrol grubuna göre daha yakın olduğu ve grupların skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir.

Fotometrik değerlendirme yönteminde ise, palatinal yara yüzeylerinin epitelizasyon hızını tespit etmek için bilgisayar destekli bir görüntü analiz programı kullanılarak palatinal donör saha fotoğrafları üzerinde yara yüzey alanları hesaplanmıştır. Fotoğrafta bulunan iki cisim eğer fotoğraf çekilirken aynı düzlemde ise boyutsal değerleri birbiri ile aynıdır ve çekim esnasında cisimlerin boyutlarında meydana gelen distorsiyonlar birbiri ile orantılıdır. Bu nedenle fotoğraftaki cisimlerden birinin boyutu bilinirse diğerinin boyutu da hesaplanabilir. Çalışmamızda fotoğraf üzerindeki ölçümleri standardize etmek ve milimetre cinsinden alan hesabı yapabilmek için gerçek alanı bilinen steril bir kağıt cetvel parçası kullanılmıştır. Bu değerlendirmeye göre greft alanları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamasının yine çalışma ve kontrol gruplarının, yara alanında meydana gelen değişimler açısından objektif olarak kıyaslanabilmesine imkan tanıdığı görüşündeyiz. Yara yüzey alanları her iki grupta da 4. haftaya kadar olan tüm kontrollerde zaman içerisinde giderek azalmıştır. Çalışma grubunda ilk 3 hafta içinde izlem zamanları arasındaki alan değişimi anlamlı iken, kontrol grubunda 4. haftaya kadar olan değişimlerin hepsinde anlamlı farklılık saptanmıştır. Ayrıca çalışma grubundaki yara küçülme hızının 3. günden sonraki tüm kontrollerde kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Verici bölgede olması beklenen değişiklikler özellikle iyileşmenin bazı dönemlerinde çok az miktarda olduğu için yara alanının mümkün olan en hassas yöntemle ölçülmesi oluşan farkların yakalanabilmesi açısından büyük önem taşır. Çalışmamızda invaziv bir işlem olduğu için histolojik analiz gibi objektif bir değerlendirme metodu uygulanamamıştır ancak yara yüzeyi alanının bilgisayar programında hesaplandığı değerlendirme yönteminde elde edilen sonuçların tekniğin daha hassas olması nedeniyle daha objektif olduğu ve grupların karşılaştırılmasında güvenilir bir yöntem izlendiği görüşündeyiz.

Yen ve ark. 20 hastada yürüttükleri bir çalışmada; çift taraflı dişeti çekilmesini tek başına SBDG veya SBDG ile kombine trombosit konsantrasyonu (TK) kullanarak tedavi etmişler; verici bölgenin tedavisinde ise trombosit konsantrasyonu veya plaseboyu kullanmışlardır. TK'nun postoperatif komplikasyonlar, ağrı seviyesi, yara iyileşme hızı ve palatinal doku kalınlığına olan etkilerini 6 hafta boyunca klinik olarak değerlendirmişler ve verici bölgelerden alınan biyopsi örneklerinde histolojik ve immünohistokimyasal analiz yapmışlardır. TK uygulanan verici sahalarda daha az inflamatuvar hücre ve daha fazla Tip I olgunlaşmış kollajen tespit etmişlerdir. TK'nın SBDG uygulamalarında tedavi süresini kısaltabileceğini ve donör saha iyileşmesini hızlandırabileceğini ancak ağrı seviyesi ve postoperatif komplikasyon oranını etkilemediğini bildirmişlerdir (190).

Kozlovsky ve ark. ratların damaklarında oluşturdukları 5 mm çaplı eksizyonel yaraların iyileşmesine farklı topikal antimikrobiyal ajanların etkisini araştırdıkları çalışmalarında; yara yüzey alanında meydana gelen azalmayı fotoğraflar üzerinde makroskobik olarak, epitelizasyon hızını ise histolojik olarak postoperatif 3., 7., 14. ve 21. günlerde değerlendirmişlerdir. Yara alanındaki küçülmenin en belirgin olduğu ve epitelizasyon hızının en yüksek olduğu dönemin 14. gün olduğunu bildirmişlerdir (188).

Şahin ve ark. topikal olarak uygulanan antimikrobiyal ajanların ratlarda oluşturulan 4 mm çapındaki palatinal eksizyonel yaralara olan etkilerini inceledikleri deneysel bir hayvan çalışmasında defekt çaplarını histomorfometrik olarak

değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada ise, defekt çapındaki azalma oranlarının en yüksek olduğu dönemin 0. ve 3. günler arasında olduğu tespit edilmiştir (191).

Kahnberg ve Thilander rat damaklarının ortasında oluşturdukları standart 3 mm çaplı eksizyonel yaraların iyileşmesini 3 hafta boyunca fotometrik ölçümlerle ve histolojik incelemelerle takip etmişlerdir. Fotometrik ölçümlere göre yara yüzey alanındaki azalmanın %50'sinin 7. ve 10. günler arasında gerçekleştiğini ve klinik iyileşmenin 3 hafta içinde tamamlandığını rapor etmişlerdir. Yara yüzeyinin, yara kenarlarının kontraksiyonu ve epitelyal hücre migrasyonu ile küçüldüğünü, 3 hafta sonunda defektin tamamen epitelle örtüldüğünü bildirmişlerdir (192). Bizim çalışmamızda da, birçok literatür bilgisiyle uyumlu olarak, defekt çapındaki en dramatik azalma her iki grupta da 2. haftadan 3. haftaya geçerken meydana gelmiştir. Yara yüzey alanı; çalışma grubunda 3. haftada 2. haftaya göre $79,6 \pm 10,5$ oranında ve operasyon gününe göre $94,3 \pm 3,9$ oranında küçülmüştür. Kontrol grubunda ise 3. haftada 2. haftaya göre $57,7 \pm 20,04$ oranında ve operasyon gününe göre $72,8 \pm 13,8$ oranında küçülmüştür.

Del Pizzo ve ark. SBDG elde etmek için kullanılan üç farklı cerrahi (SDG, trap-door-TD-, single incision-SI-) teknikte palatinal yara iyileşmesini karşılaştırmak için 36 hastada yürüttükleri çalışmalarında, SDG grubunda 3. hafta sonunda %50 epitelizeasyon gerçekleştiği, epitelizeasyonun tamamlanmasının ise 4. haftanın sonunda meydana geldiği rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmadan farklı olarak 3. hafta sonunda çalışma grubunda epitelizeasyonun $94,34 \pm 3,93$ 'ü, kontrol grubunda ise $72,77 \pm 13,79$ 'u tamamlanmıştır.

Soileau ve Brannon, aynı palatinal bölgeden ikinci kez bağ dokusu grefti alınması gereken vakalarda iki müdahale arasında beklenmesi gereken zamanı araştırmışlardır. 8 hastada ikinci bağ dokusu grefti operasyonu için 6 hafta ile 11 ay arasında değişen farklı zaman aralıklarında beklemişler ve palatinal dokudan aldıkları örnekleri mikroskopik olarak incelemişlerdir. 6,9. ve 7,7. haftalar arasındaki örneklerde epitelizeasyonun tamamlandığını ancak doku remodellinginin tamamlanmasının 9. hafta ve sonrasında gerçekleştiğini bildirmişlerdir (193).

Farnoush, SDG sonrası palatinal donör saha iyileşmesinin sekonder olarak gerçekleştiğini ve greftin kalınlık ve genişliğine bağlı olarak 2-4 haftada tamamlandığını belirtmiştir. Ayrıca bu epitelizasyon süresi boyunca, verici bölgenin asitli ve baharatlı gıdalardan, topikal iritanlardan ve diş fırçalama sırasında oluşabilecek abrazyondan korunması gerektiğini vurgulamıştır (75).

Rossmann ve Rees, SDG uygulamalarında; oksidize rejenere selüloz, rezorbe olabilen jelatin sünger ve steril gaz tamponun palatinal donör sahadaki hemostatik etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında kanama zamanı, ağrı ve yara iyileşmesini 26 hastada değerlendirmişlerdir. Operasyon sonrası ağrının gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediğini ancak hemostatik bir ajan kullanmanın ortalama hemostaz zamanını azalttığını göstermişlerdir. Ayrıca sadece oksidize selüloz grubunda 21. günde tamamen epitelizasyon ve yara iyileşmesi gözlenirken, jelatin sünger grubunda iyileşmenin daha yavaş olduğu rapor edilmiştir (6).

Özbek'in kitosan filmin SDG operasyonu sonrası palatinal verici bölge ile ilgili komplikasyonlara ve yara iyileşmesine olan etkilerini değerlendirdiği ve 26 hastada yürüttüğü doktora tezi çalışmasının sonuçlarına göre; ağrı değerleri ve tüm dönemlerdeki yara iyileşmesi hızı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kitosan grubunda daha yüksek bulunmuştur. Yara iyileşmesinin 14. günde kitosan grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu ve yara bölgelerinin epitelizasyonunun hem kontrol hem de kitosan grubunda 3. haftada tamamlandığı rapor edilmiştir (194).

Çalışmamızda yaptığımız fotometrik değerlendirmelerin sonuçlarına göre; 4. haftada çalışma grubundaki yara yüzey alanının operasyon gününe göre $99,80 \pm 0,64$ oranında azaldığı ve hastaların neredeyse tamamında epitelizasyonun tamamlandığı, kontrol grubundaki yara yüzey alanının operasyon gününe göre $90,11 \pm 4,98$ oranında azaldığı ve hastaların büyük kısmında epitelizasyonun tamamlandığı görülmüştür. Ancak herhangi bir histopatolojik değerlendirme yapılmadığından epitelizasyonun tamamlanması klinik bir kavram olarak değerlendirilmelidir.

Aravindaksha ve ark. keratinize doku ogmentasyonu ihtiyaçı olan sistemik olarak sağlıklı 5 hastada yetersiz keratinize dokuyu palatinal SDG ile ogmente etmişlerdir. TZF membranın yara iyileşmesine olan etkilerini değerdendirmek için, 4 hastada donör sahaya TZF uygulanmış, 5. hastada ise donör saha hiçbir uygulama yapılmadan sekonder iyileşmeye bırakılmıştır. Hidrojen peroksit (H₂O₂) testi ile yapılan yara iyileşmesi değerdendirmelerinin sonuçlarına göre; 12. ve 13. günlerde TZF uygulanan yaralardaki iyileşmenin daha fazla olduğu, TZF uygulanan tüm yaralarda iyileşmenin 18. günde tamamlandığı ve hastaların daha az postoperatif rahatsızlık bildirdiğı öte yandan TZF uygulanmayan yaranın iyileşmesinin ise 4. haftada tamamlandığı rapor edilmiştir (26). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre de L-TZF uygulanan palatinal yaralar daha çabuk iyileşmiştir ancak Aravindaksha'nın çalışmasından farklı olarak çalışmamız kontrollü bir çalışmadır ve çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı çok daha fazladır.

Bu bulgular göz önüne alındığında; hastanın kendi kanından elde edilen ve bol miktarda büyüme faktörü içeren L-TZF'nin SDG operasyonlarından sonra sekonder olarak iyileşen palatinal verici bölge yaralarının ve diğerd oral mukoza yaralarının tedavisinde ve verici bölge ile ilgili postoperatif komplikasyonların önlenmesinde örtücü bir membran olarak kullanılması önerilebilir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Günümüzde diş hekimliği alanında kullanımı giderek yaygınlaşan lökosit ve trombositten zengin fibrinin, serbest dişeti grefti operasyonu sonrası palatinal verici bölge ile ilgili komplikasyonlara ve yara iyileşmesine etkilerinin araştırıldığı bu çalışmanın sonuçlarına göre;

- Palatinal verici bölge, ölçülebilir ve yüzeysel olması nedeniyle terapötik ajanların yara iyileşmesi üzerine etkilerinin değerlendirilebildiği ideal bir mukozal yara yeri modelidir.
- L-TZF, verici bölgede hissedilen ağrı ve yanma düzeylerinin daha fazla olması beklenen ilk iki haftalık iyileşme döneminde ağrı ve yanma hissini azaltmıştır.
- L-TZF, verici bölgede meydana gelen postoperatif kanamayı azaltmıştır.
- L-TZF, verici bölgede yara iyileşmesinin daha hızlı gerçekleşmesini ve epitelizasyonun daha erken tamamlanmasını sağlamıştır.
- L-TZF'nin yara iyileşmesini hızlandırıcı ve postoperatif kanama ve ağrı şiddetini azaltıcı etkileri, sekonder iyileşmeye bırakılan oral mukozal yara bölgelerinde güvenle kullanılabileceğini göstermiştir.

Bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda; oral cerrahide sert ve yumuşak doku iyileşmesini hızlandırmak, defektleri onarmak amacıyla son yıllarda geliştirilen yöntemlerden biri olan ve hem kolay hazırlanması hem de maliyetinin düşük olması nedeniyle klinik kullanıma hızlı şekilde giren L-TZF ile ilgili özellikle yumuşak doku uygulamalarına ait deneysel ve klinik çalışmaların sınırlı sayıda olduğu görülmektedir. Bu konuda daha fazla sayıda hastada yürütülen ve histolojik değerlendirmeleri de içeren daha ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Echeverria JJ, Montero M, Abad D. Exostosis following a free gingival graft. *J Clin Periodontol* 29: 474-477, 2002.
2. Brasher WJ, Rees TD, Boyce WA. Complications of free grafts of masticatory mucosa. *J Periodontol* 46: 133-138, 1975.
3. Brackett RC, Gargiulo AW. Free gingival grafts in humans. *J Periodontol* 41: 581-586, 1970.
4. Prato GP, Clauser C, Cortellini P. Periodontal plastic and mucogingival surgery. *Periodontol 2000* 9: 90-105, 1995.
5. Del Pizzo M, Modica F, Bethaz N. The connective tissue graft: a comparative clinical evaluation of wound healing at the palatal donor site. A preliminary study. *J Clin Periodontol* 29: 848-854, 2002.
6. Rossmann JA, Rees TD. A comparative evaluation of hemostatic agents in the management of soft tissue graft donor site bleeding. *J Periodontol* 70: 1369-1375, 1999.
7. Breault LG, Fowler EB, Billman MA. Retained free gingival graft rugae: A 9-year case report. *J Periodontol* 70: 438- 440, 1999.
8. Reiser GM, Bruno JF, Mahan PE. The subepithelial connective tissue graft palatal donor site: anatomic consideration for surgeons. *Int J Periodontics Restorative Dent* 6: 131-137, 1996.
9. Griffin TJ, Cheung WS, Zavras AI. Postoperative complications following gingival augmentation procedures. *J Periodontol* 77: 2070-2079, 2006.
10. Shanmugam M, Kumar TSS, Arun KV, Arun R, Karthik SJ. Clinical and histological evaluation of two dressing materials in the healing of palatal wounds. *Journal of Indian Society of Periodontology* 14: 241-244, 2010.
11. Dohan DM, 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* 27: 158-167, 2009.
12. Dohan DM, Choukroun J, Diss A. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 101: E45-50, 2006.
13. Dohan DM, Choukroun J, Diss A. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 101: E37-44, 2006.
14. Dohan DM, de Peppo GM, Doglioli P. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors* 27: 63-69, 2009.
15. Dohan DM, Choukroun J, Diss A. Platelet-rich fibrin (PRF): a second generation platelet concentrate. Part III: leukocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 101: E51-55, 2006.

16. Dohan DM, Bielecki T, Jimbo R. Do the Fibrin Architecture and Leukocyte Content Influence the Growth Factor Release of Platelet Concentrates? An Evidence-based Answer Comparing a Pure Platelet-Rich Plasma (P-PRP) Gel and a Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF). *Current Pharmaceutical Biotechnology* 13: 1145-1152, 2010.
17. Collen A, Koolwijk P, Kroon M. Influence of fibrin structure on the formation and maintenance of capillary-like tubules by human microvascular endothelial cells. *Angiogenesis* 2: 153-165, 1998.
18. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 55: 1294-1299, 1997.
19. Intini G. The use of platelet rich plasma in bone reconstruction therapy. *Biomaterials.* 30: 4956-4966, 2009.
20. Tiggelman AM, Boers W, Linthorst C. Collagen synthesis by human liver (myo) fibroblasts in culture: evidence for a regulatory role of IL-1 beta, IL-4, TGF beta and IFN gamma. *J Hepatol* 23: 307-317, 1995.
21. Harry LE, Paleolog EM. From the cradle to the clinic: VEGF in developmental, physiological, and pathological angiogenesis. *Birth Defects Res Part C Embryo Today* 69: 363-374, 2003.
22. Ruhrberg C. Growing and shaping the vascular tree: multiple roles for VEGF. *Bioessays* 25: 1052-1060, 2003.
23. Gray AJ, Bishop JE, Reeves JT. A alpha and B beta chains of fibrinogen stimulate proliferation of human fibroblasts. *J Cell Sci* 104: 409-413, 1993.
24. Anitua E, Sánchez M, Orive G. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials* 28: 4551-4560, 2007.
25. Jain V, Triveni MG, Kumar T. Role of platelet-rich-fibrin in enhancing palatal wound healing after free graft. *Contemp Clin Dent* 3: 240-243, 2012.
26. Aravindaksha SP, Batra P, Sood V. Use of platelet rich fibrin (PRF) membrane as palatal bandage. *Clinical Advances in Periodontics* DOI:10.1902/cap.2013.130011
27. Itoiz ME, Carranza FA. The gingiva. Carranza's clinical periodontology (Newman MG, Takei HH, Carranza FA, eds.). 9. edition. Philadelphia, W.B. Saunders Co. 16-35, 2002.
28. Lindhe J, Karring T, Araju M. Clinical Periodontology and Implant Dentistry. Anatomy of the Periodontal Tissues (Lindhe J, Karring T, Lang NP, eds.). 5. edition. Oxford, Munksgaard. 3-48, 2008.
29. Ainamo J, Löe H. Anatomical characteristics of gingiva: A clinical and microscobic study of free and attached gingiva. *J Periodontol* 37: 5-13, 1966.
30. Greene LH. A study of characteristics of stippling and its relation to gingival health. *J Periodontol* 33: 176-182, 1962.
31. Ainamo A, Ainamo J, Poikkeus R. Continuous widening of band of attached gingiva from 23 to 65 years of age. *J Periodont Res* 16: 595-599, 1981.
32. Squier CA. The permeability of oral mucosa. *Crit Rev Oral Biol Med* 2: 13-32, 1991.
33. Winning TA, Townsend GC. Oral mucosal embryology and histology. *Clin Dermatol* 18: 499-511, 2000.

34. Dorfman HS, Kennedy JE, Bird WC. Longitudinal evaluation of free autogenous gingival grafts. *J Clin Periodontol* 7: 316-324, 1980.
35. Bowers GM. A study of the width of attached gingiva. *J Periodontol* 34: 201-209, 1963.
36. Hall WB, Lundergan WP. Free gingival grafts. Current indications and techniques. *Dent Clin North Am* 37: 227-242, 1993.
37. Hall WB. The Current Status of Mucogingival Problems and Their Therapy. *J Periodontol* 52: 569-575, 1981.
38. Hangorsky U, Bissada NF. Clinical assessment of free gingival graft effectiveness on the maintenance of periodontal health. *J Periodontol* 51: 274-278, 1980.
39. Miller PD Jr. Root coverage grafting for regeneration and aesthetics. *Periodontology* 2000 1: 118-127, 1993.
40. Sullivan HC, Atkins JH. Free autogenous gingival grafts. I. Principles of successful grafting. *Periodontics* 6: 121-129, 1968.
41. Bjorn H. Free transplantation of gingiva propria. *Swed Dent J* 22: 684-689, 1963.
42. Pennel BM, Tabor JC, King KO. Free masticatory mucosa graft. *J Periodontol* 40: 161-166, 1969.
43. Nabers JM. Free gingival grafts. *Periodontics* 4: 243-245, 1966.
44. Karring T, Lang NP, Loe H. The role of gingival connective tissue in determining epithelial differentiation. *J Periodontal Res* 10: 1-11, 1975.
45. Lang NP, Loe H. The relationship between the width of keratinized gingiva and gingival health. *J Periodontol* 43: 623-627, 1972.
46. Powell RN, Mc Eniery TM. A longitudinal study of isolated gingival recession in the mandibular incisor region of children aged 6-8 years. *J Clin Periodontol* 9: 357-364, 1982.
47. Sullivan HC, Atkins JH. Free autogenous gingival grafts. III. Utilization of grafts in the treatment of gingival recession. *Periodontics* 6: 152-160, 1968.
48. Dorfman HS, Kennedy JE, Bird W. Longitudinal evaluation of free autogenous gingival grafts. A four year report. *J Periodontol* 53: 349-352, 1982.
49. Hall WB. Can attached gingiva be increased non-surgically? *Quint Int* 13: 455-462, 1982.
50. Ericsson I, Lindhe J. Recession in sites with inadequate width of the keratinized gingiva. An experimental study in dog. *J Clin Periodontol* 11: 95-103, 1984.
51. Hall HD. Vestibuloplasty, mucosal grafts (palatal and buccal). *J Oral Surg* 29: 786-791, 1971.
52. Mirko P, Miroslav S, Lubor M. Significance of the labial frenum attachment in periodontal disease in man. Part 1. Classification and epidemiology of the labial frenum attachment. *J Periodontol* 45: 891-894, 1974.
53. Indresano AT, Laskin DM. Procedures to improve the bony alveolar ridge. *Oral and Maxillofacial Surgery* (Laskin DM, ed.). 1st ed. St. Louis, The C.V. Mosby Co. Vol. 2, 336-338, 1985.
54. Tenenbaum H. A clinical study comparing the width of attached gingiva and the prevalence of gingival recessions. *J Clin Periodontol* 9: 86-92, 1982.
55. Efeoğlu A, Demirel K. A further report of bony exostosis occurring as a sequela to free gingival grafts. *Periodontal Clinical Investigations* 16: 4-10, 1994.

56. Hatipoğlu H, Keçeli HG, Güncü GN. Vertical and horizontal dimensional evaluation of free gingival grafts in the anterior mandible: a case report series. *Clin Oral Invest* 11: 107-113, 2007.
57. Miller PD Jr. Root coverage using a free soft tissue autograft following citric acid application. I. Technique. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2: 65-70, 1982.
58. Miller PD Jr. Root coverage using a free soft tissue autograft following citric acid application. II. Treatment of the carious root. *Int J Periodontics Restorative Dent* 3: 38-51, 1983.
59. Miller PD Jr. Root coverage using the free soft tissue autograft following citric acid application. III. A successful and predictable procedure in areas of deep-wide recession. *Int J Periodontics Restorative Dent* 5: 14-37, 1985.
60. Mörmann W, Ciancio SG. Blood supply human gingiva following periodontal surgery. *J Periodontol* 48: 681-692, 1982.
61. Takei HH, Azzi RR. Periodontal plastic and esthetic surgery. Carranza's clinical periodontology (Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA, eds.). 9th ed. Philadelphia, WB Saunders Co. 851-875, 2004.
62. Wennström JL, Zucchelli G, Pini Prato GP. Mucogingival therapy periodontal plastic surgery. Clinical periodontology and implant dentistry (Lindhe J, Lang NP, Karring T, eds.). 5th ed. Oxford, Blackwell Munksgaard. 955-1028, 2008.
63. Allen AL. Use of the gingival unit transfer in soft tissue grafting: report of three cases. *Int J Periodontics Restorative Dent* 24: 165-175, 2004.
64. Allen AL, Cohen DW. King and Pennel's free graft series: a defining moment revisited. *Compend Contin Educ Dent* 24: 698-700, 2003.
65. Gargiulo AW, Arrocha R. Histoclinical evaluation of free gingival grafts. *Periodontics* 5: 285-291, 1967.
66. Nobuto T, Imai H, Yamaoka A. Microvascularization of the free gingival autograft. *J Periodontol* 59: 639-646, 1988.
67. Oliver RC, Loe H, Karring T. Microscopic evaluation of the healing and revascularization of free gingival grafts. *J Periodontal Res* 3: 84-95, 1968.
68. Camargo PM, Melnick PR, Kenny EB. The use of free gingival grafts for aesthetic purposes. *Periodontol* 2000 27: 72-96, 2001.
69. Hwang D, Wang HL. Flap thickness as a predictor of root coverage: a systematic review. *J Periodontol* 56: 662-665, 1985.
70. Miller PD Jr. Root coverage with the free gingival graft. Factors associated with incomplete coverage. *J Periodontol* 58: 674-681, 1987.
71. Holbrook T, Oschenbein C. Complete root coverage of denuded root surfaces with a one stage gingival graft. *Int J Periodontics Restorative Dent* 3: 9-27, 1983.
72. Janson WA, Ruben MP, Kramer GM. Development of the blood supply to split-thickness free gingival autografts. *J Periodontol* 40: 707-716, 1969.
73. Goldstein M, Brayer L, Schwartz Z. A critical evaluation of methods for root coverage. *Crit Rev Oral Biol Med* 7: 87-98, 1996.
74. Harris RJ. Clinical Evaluation of 3 Techniques to Augment Keratinized Tissue Without Root Coverage. *J Periodontol* 72: 932-938, 2001.
75. Farnoush A. Techniques for protection and coverage of the donor sites in free soft tissue graft. *Journal of Periodontology* 49: 403-405, 1978.

76. Paolantonio M. Treatment of gingival recessions by combined periodontal regenerative tissue graft. A comparative clinical study. *J Periodontol* 73: 53-62, 2002.
77. Shetty V, Bertolami CN. Wound healing. *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery* (Milorio M, Ghali GE, Larsen PE, Waite PD, eds.). 2nd ed. Hamilton, BC Decker Inc. 3-15, 2004.
78. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res* 37: 1528-1542, 2009.
79. Irvin TT. Wound Healing. *Arch Emerg Med* 2: 3-10, 1985.
80. Shah JM, Omar E, Pai DR. Cellular events and biomarkers of wound healing. *Indian J Plast Surg* 45: 220-228, 2012.
81. Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE. Wound healing: an overview. *Plast Reconstr Surg* 117: 1e-S-32e-S, 2006.
82. MacKay D, Miller AL. Nutritional support for wound healing. *Altern Med Rev* 8: 359-377, 2003.
83. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol* 127: 514-525, 2007.
84. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci* 9: 283-289, 2004.
85. Karasu A, Bakır B. Yara ve yara iyileşmesi. *Vet Cerr Derg* 14: 36-43, 2008.
86. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surg Clin North Am* 77: 509-528, 1997.
87. Karukonda SR, Flynn TC, Boh EE. The effects of drugs on wound healing: part 1. *Int J Dermatol* 39: 250-257, 2000.
88. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM. Platelet rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 85: 638-646, 1998.
89. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 10: 225-228, 2001.
90. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 62: 489-496, 2004.
91. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen* 16: 585-601, 2008.
92. Anitua E, Andía I, Sanchez M. Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture. *J Orthop Res* 23: 281-286, 2005.
93. Hunt TK. The physiology of wound healing. *Ann Emerg Med* 17: 1265-1273, 1988.
94. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 89: 219-229, 2010.
95. Pohlman TH, Stanness KA, Beatty P. An endothelial cell surface factor(s) induced in vitro by lipopolysaccharide, interleukin 1 and tumor necrosis factor- α increases neutrophil adherence by a CDw18-dependent mechanism. *J Immunol* 136: 4548-4553, 1986.
96. Kondo T, Ishida Y. Molecular pathology of wound healing. *Forensic Sci Int* 203: 93-98, 2010.
97. Lawrence WT, Diegelmann RF. Growth factors in wound healing. *Clin Dermatol* 12: 157-169, 1994.

98. Bayındır Y. Yara Bakımı: Yaraya Genel Yaklaşım. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 11: 13-18, 2007.
99. Buduneli N. Dişetin Ekstraselüler Matriksi. EÜ Dişhek Fak Derg 22: 1-12, 2001.
100. Hakkinen L, Uitto V-J, Larjava H. Cell biology of gingival wound healing. Periodontology 2000 24: 127-152, 2000.
101. Ehrlich H, Krummel T. Regulation of wound healing from a connective tissue perspective. Wound Repair Regen 4: 203-210, 1996.
102. Al-Attar A, Mess S, Thomassen JM. Keloid pathogenesis and treatment. Plast Reconstr Surg 117: 286-300, 2006.
103. Grinnell F. Fibroblasts, myofibroblasts, and wound contraction. J Cell Biol 124: 401-404, 1994.
104. Nauta A, Gurtner GC, Longaker MT. Wound healing and regenerative strategies. Oral Diseases 17: 541-549, 2011.
105. Gabbiani G. The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases. J Pathol 200: 500-503, 2003.
106. Horch RE, Bleiziffer O, Kneser U. Physiology and Wound Healing. Plastic and Reconstructive Surgery (Siemionow MZ, Eisenmann-Klein M, eds.). London, Springer Verlag. 3-10, 2010.
107. Robson MC. Wound infection: A failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. Surg Clin North Am 77: 637-650, 1997.
108. Kivisaari J, Vihersaari T, Renvall S. Energy metabolism of experimental wounds at various oxygen environments. Ann Surg 181: 823-828, 1975.
109. Steinbrech DS, Longaker MT, Mehrara B. Fibroblast response to hypoxia: The relationship between angiogenesis and matrix regulation. J Surg Res 84: 127-133, 1999.
110. Rodriguez PG, Felix FN, Woodley DT, Shim EK. The role of oxygen in wound healing: a review of the literature. Dermatol Surg 34: 1159- 1169, 2008.
111. Steed DL. Debridement. Am J Surg 187: 71S-74S, 2004.
112. Şenol M. Yara İyileşmesi. T Klin J Dermatol 5: 49-53, 1995.
113. Deodhar AK, Rana RE. Surgical physiology of wound healing: a review. J Postgrad Med 43: 52-56, 1997.
114. Van de Kerkhof PC, Van Bergen B, Spruijt K. Age-related changes in wound healing. Clin Exp Dermatol 19: 369-374, 1994.
115. Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown El. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. Ann Plast Surg 38: 553-562, 1997.
116. Eichholtz T, Jalink K, Fahrenfort I. The bioactive phospholipid lysophosphatidic acid is released from activated platelets. Biochem J 291: 677-680, 1993.
117. He Z, King GL. Microvascular complications of diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am 33: 215-238, 2004.
118. Bucalo B, Eaglstein WH, Falanga V. Inhibition of cell proliferation by chronic wound fluid. Wound Repair Regen 1: 181-186, 1993.
119. Lorenz HP, Longaker MT, Perkocho LA. Scarless wound repair: a human fetal skin model. Development 114: 253-259, 1992.
120. Chow LW, Loo WT, Yuen KY. The study of cytokine dynamics at the operation site after mastectomy. Wound Repair Regen 11: 326-330, 2003.

121. Alexander G, Ebrahim MK. Spontaneous bleeding following steroid injection and silicone-gel sheeting in a keloid scar. *Br J Plast Surg* 55: 172-173, 2002.
122. Talmi YP, Finkelstein Y, Zohar Y. Pharyngeal fistulas in postoperative hypothyroid patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 98: 267-268, 1989.
123. Cohen G, Haag-Weber M, Hörl WH. Immune dysfunction in uremia. *Kidney Int Suppl* 62: S79-S82, 1997.
124. Ruberg RL. Role of nutrition in wound healing. *Surg Clin North Am* 64: 705-714, 1984.
125. Fullana F, Grande L, Fernandez-Llamazares J. Skin prolylhydroxylase activity and wound healing. *Eur Surg Res* 25: 370-375, 1993.
126. Thompson C, Fuhrman MP. Nutrients and wound healing: still searching for the magic bullet. *Nutr Clin Pract* 20: 331-347, 2005.
127. Stechmiller JK. Understanding the role of nutrition and wound healing. *Nutr Clin Pract* 25: 61-68, 2010.
128. Langemo D, Anderson J, Hanson D. Nutritional considerations in wound care. *Adv Skin Wound Care* 19: 297-303, 2006.
129. Mora RJ. Malnutrition: Organic and functional consequences. *World J Surg* 23: 530-535, 1999.
130. Kim JE, Shklar G. The effect of vitamin E on the healing of gingival wounds in rats. *J Periodontol* 54: 305-308, 1983.
131. Petratos PB, Felsen D, Trierweiler G. Transforming growth factor-beta2 (TGF-beta2) reverses the inhibitory effects of fibrin sealant on cutaneous wound repair in the pig. *Wound Repair Regen* 10: 252-258, 2002.
132. Anstead GM. Steroids, retinoids, and wound healing. *Adv Wound Care* 11: 277-285, 1998.
133. Drake DB, Oishi SN. Wound healing considerations in chemotherapy and radiation therapy. *Clin Plast Surg* 22: 31-37, 1995.
134. Ozbek N, Guneren E, Yildiz L. The effect of pre-operative conventional and hyperfractionated radiotherapy schedules on wound healing and tensile strength in rats: an experimental study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 34: 185-192, 2005.
135. Wang Q, Dickson GR, Abram WP. Electron irradiation slows down wound repair in rat skin: A morphological investigation. *Br J Dermatol* 130: 551-560, 1994.
136. Ariyan S, Kraft RL, Goldberg NH. An experimental model to determine the effects of adjuvant therapy on the incidence of postoperative wound infection: II. Evaluating preoperative chemotherapy. *Plast Reconstr Surg* 65: 338-345, 1980.
137. Girod DA, McCulloch TM, Tsue TT. Risk factors for complications in clean-contaminated head and neck surgical procedures. *Head Neck* 17: 7-13, 1995.
138. de Waard JW, de Man BM, Wobbles T. Inhibition of fibroblast collagen synthesis and proliferation by levamisole and 5-fluorouracil. *Eur J Cancer* 34: 162-167, 1998.
139. Panje WR, Morris MR. Plastic reconstructions in the neck area: Superficial soft tissues of the neck: scar revisions. *Laryngorhinootologie* 79: 43-47, 2000.
140. Sassler AM, Esclamado RM, Wolf GT. Surgery after organ preservation therapy. Analysis of wound complications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 121: 162-165, 1995.

141. Smith JB, Fenske NA. Cutaneous manifestations and consequences of smoking. *J Am Acad Dermatol* 34: 717-732, 1996.
142. Silverstein P. Smoking and wound healing. *Am J Med* 93: 22-24, 1992.
143. Onat DA. Yara İyileşmesi. *Temel Klinik Bilimler* (Saraçoğlu F, ed.). Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 635-636, 1989.
144. Kumar V, Cotran R, Robbins S. *Temel Patoloji*. Çevikbaş U (çev). 6. baskı. İstanbul, Nobel-Yüce, 2000.
145. Arslan MK. Yara iyileşmesi ve iyileşmeyi etkileyen faktörler. *Akut ve Kronik Yara Bakımı* (Kurt N, ed.). 1.baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 9-33, 2003.
146. Mannaioni PF, Di Bello MG, Masini E. Platelets and inflammation: role of platelet-derived growth factor, adhesion molecules and histamine. *Inflammation Research*. 46: 4-18, 1997.
147. Gible JW, Ness PM. Fibrin glue: the perfect operative sealant? *Transfusion* 30: 741-747, 1990.
148. Tayanpongsak P, O'Brien DA, Monteiro CB. Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow. *J Oral Maxillofac Surg* 52: 161-165, 1994.
149. Giannobile WV. Periodontal tissue engineering by growth factors. *Bone* 19: 23S-37S, 1996.
150. Öztürk MK, Bozkurt FY. Periodontal rejenerasyonda yeni bir yaklaşım: Trombositten zengin plazma. *CÜ Diş Hek Fak Derg* 8: 119-127, 2005.
151. Liu Y, Zhou Y, Feng H. Injectable tissue engineered bone composed of human adipose derived stromal cells and platelet rich plasma. *Biomaterials* 29: 3338-3345, 2008.
152. Powell DM, Chang E, Farrior EH. Recovery from deep-plane rhytidectomy following unilateral wound treatment with autologous platelet gel: a pilot study. *Arch Facial Plast Surg* 3: 245-250, 2001.
153. Aghaloo TL, Moy PK, Freymiller EG. Evaluation of platelet-rich plasma in combination with anorganic bovine bone in the rabbit cranium: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 19: 59-65, 2004.
154. He L, Lin Y, Hu X. A comparative study of platelet rich fibrin (PRF) and platelet rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblast in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 108: 707-713, 2009.
155. Clark RA. Fibrin and wound healing. *Ann N Y Acad Sci* 936: 355-367, 2001.
156. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A. Platelet rich fibrin: A second generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 101: e56-60, 2006.
157. Alkan E, Esen E. Platelet rich plasma in dentistry. *GÜ Diş Hek Fak Derg* 23: 137-142, 2006.
158. Schilephake H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 31: 469-484, 2002.
159. Dimitriou R, Tsiridis E, Giannoudis PV. Current concepts of molecular aspects of bone healing. *Injury* 36: 1392-1404, 2005.
160. Lucarelli E, Beccheroni A, Donati D. Platelet-derived growth factors enhance proliferation of human stromal stem cells. *Biomaterials* 24: 3095-3100, 2003.
161. Ruiz de Almodovar C, Lambrechts D, Mazzone M. Role and therapeutic potential of VEGF in the nervous system. *Physiol Rev* 89: 607-648, 2009.

162. Mackenzie F, Ruhrberg C. Diverse roles for VEGF-A in the nervous system. *Development* 139: 1371-1380, 2012.
163. Gaultier F, Navarro G, Donsimoni J-M. Platelet concentrates. Part 3: Clinical applications. *Implantodontie* 13: 3-11, 2004.
164. Dinarello CA. Therapeutic strategies to reduce IL-1 activity in treating local and systemic inflammation. *Curr Opin Pharmacol* 4: 378-385, 2004.
165. Kwan Tat S, Padrines M, Theoleyre S. IL-6, RANKL, TNF- α /IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine Growth Factor Rev* 15: 49-60, 2004.
166. Nishimoto N, Kishimoto T. Inhibition of IL-6 for the treatment of inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol* 4: 386-391, 2004.
167. Aggarwal BB. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 3: 745-756, 2003.
168. Keegan AD, Zamorano J. Regulation of gene expression, growth, and cell survival by IL-4: contribution of multiple signaling pathways. *Cell Res* 8: 1-13, 1998.
169. Kay NE, Pittner BT. IL-4 biology: impact on normal and leukemic CLL B cells. *Leuk Lymphoma* 44: 897-903, 2003.
170. Lundquist R, Dziegiel MH, Agren MS. Bioactivity and stability of endogenous fibrogenic factors in platelet-rich fibrin. *Wound Repair Regen* 16: 356-363, 2008.
171. Çakılcı B. Kemik İçi Defektlerin Tedavisinde Trombositten Zengin Plazma Uygulama Sonuçlarının Karşılaştırılması. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji AD, Ankara, 2007.
172. Feng X, Clark RA, Galanakis D. Fibrin and collagen differentially regulate human dermal microvascular endothelial cell integrins: stabilization of α v β 3 mRNA by fibrin1. *J Invest Dermatol* 113: 913-919, 1999.
173. Nehls V, Herrmann R. The configuration of fibrin clots determines capillary morphogenesis and endothelial cell migration. *Microvasc Res* 51: 347-364, 1996.
174. Loike JD, Sodeik B, Cao L. CD11c/CD18 on neutrophils recognizes a domain at the N terminus of the A α chain of fibrinogen. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 1044-1048, 1991.
175. Lanir N, Ciano PS, Van de Water L. Macrophage migration in fibrin gel matrices. II. Effects of clotting factor XIII, fibronectin, and glycosaminoglycan content on cell migration. *J Immunol* 140: 2340-2349, 1988.
176. Tuan TL, Song A, Chang S. In vitro fibroplasia: matrix contraction, cell growth, and collagen production of fibroblasts cultured in fibrin gels. *Exp Cell Res* 223: 127-134, 1996.
177. Brown LF, Lanir N, McDonagh J. Fibroblast migration in fibrin gel matrices. *Am J Pathol* 142: 273-283, 1993.
178. Rubinoff CH, Greener EH, Robinson PJ. Physical properties of periodontal dressing materials. *J Oral Rehabil* 13: 575-586, 1986.
179. Tunalı M, Özdemir H, Küçükodacı Z. In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate. *Br J Oral Maxillofac Surg* 51: 438-443, 2013.
180. Dohan Ehrenfest DM, Diss A, Odin G. In vitro effects of Choukroun's PRF (platelet-rich fibrin) on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes,

- preadipocytes, and maxillofacial osteoblasts in primary cultures. *Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 108: 341-352, 2009.
181. Del Corso M, Vervelle A, Simonpieri A. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 1: Periodontal and dentoalveolar surgery. *Curr Pharm Biotechnol* 13: 1207-1230, 2012.
 182. Anitua E, Sánchez M, Nurden AT. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends Biotechnol* 24: 227-234, 2006.
 183. Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM, Carile F. Prevention of hemorrhagic complications after dental extractions into open heart surgery patients under anticoagulant therapy: the use of leukocyte- and platelet-rich fibrin. *J Oral Implantol* 37: 681-690, 2011.
 184. Srisurang S, Kantheera B, Narit L. Socket preservation using platelet-rich fibrin in conjunction with epithelialized palatal free graft in minipigs. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol* 26: 108-117, 2013.
 185. Güzeldemir ME. Ağrı değerlendirme yöntemleri. *Sendrom* 7: 11-21, 1995.
 186. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health* 13: 227-236, 1990.
 187. Wessel JR, Tatakis DN. Patient outcomes following subepithelial connective tissue graft and free gingival graft procedures. *J Periodontol* 79: 425-430, 2008.
 188. Kozlovsky A, Artzi Z, Hirshberg A. Effect of local antimicrobial agents on excisional palatal wound healing: a clinical and histomorphometric study in rats. *J Clin Periodontol* 34: 164-171, 2007.
 189. Nooh N, Graves DT. Healing is delayed in oral compared to dermal excisional wounds. *J Periodontol* 74: 242-246, 2003.
 190. Yen CA, Griffin TJ, Cheung WS. Effects of platelet concentrate on palatal wound healing after connective tissue graft harvesting. *J Periodontol* 78: 601-610, 2007.
 191. Şahin S, Saygun I, Kurt B. The histomorphometrical evaluation of the effects of local antimicrobial agents in the healing of the tissue defect in the graft area obtained from the palatinal region. *Gulhane Med J* 51: 27-33, 2009.
 192. Kahnberg KE, Thilander H. Healing of experimental excisional wounds in the rat palate. (I) Histological study of the interphase in wound healing after sharp dissection. *Int J Oral Surg* 11: 44-51, 1982.
 193. Soileau KM, Brannon RB. A histologic evaluation of various stages of palatal healing following subepithelial connective tissue grafting procedures: a comparison of eight cases. *J Periodontol* 77: 1267-1273, 2006.
 194. Özbek EN. Serbest dişeti grefti verici bölge iyileşmesi üzerine kitosan filmin etkinliğinin değerlendirilmesi. Doktora tezi, Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara, 2010.