



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**DİŞETİ FENOTİPİNİ KALINLAŞTIRMAK AMACIYLA INJECTABLE-
PLATELET-RICH-FIBRİN'İN (I-PRF) KULLANILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Zeliha Betül ÖZSAĞIR

Periodontoloji Anabilim Dalı

DANIŞMAN: Doç. Dr. Mustafa TUNALI
ARALIK 2018

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DİŞETİ FENOTİPİNİ KALINLAŞTIRMAK AMACIYLA
INJECTABLE-PLATELET-RICH-FIBRİN'İN (I-PRF) KULLANILMASI

UZMANLIK TEZİ

Zeliha Betül ÖZSAĞIR

Periodontoloji Anabilim Dalı

DANIŞMAN: Doç. Dr. Mustafa TUNALI

ARALIK 2018

Kurum: Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Programın seviyesi: Yüksek Lisans () Uzmanlık (✓) Doktora ()

Anabilim Dalı: Periodontoloji Anabilim Dalı

Tez Sahibi: Zeliha Betül Özsağır

Tez Başlığı: DİŞETİ FENOTİPİNİ KALINLAŞTIRMAK AMACIYLA
INJECTABLE-PLATELET-RICH-FIBRİN'İN (I-PRF) KULLANILMASI

İmza

Üye	Doç. Dr. Mustafa TUNALI	
(Danışman)	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A. D.
Üye	Prof. Dr. Arzu Banu ALKAN Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A. D.
Üye	Dr. Öğretim Üyesi Cenker Zeki Koyuncuoğlu İstanbul Aydın Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A. D.
Üye	Doç. Dr. Esra Ercan	
(Yedek)	Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A. D
Üye	Doç.Dr. Hakan Özdemir	
(Yedek)	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A. D

Bu tez, 26.04.2014 tarihli 28983 sayılı T.C SAĞLIK BAKANLIĞI, TIPTA VE DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK EĞİTİMİ YÖNETMELİĞİ ilgili maddeleri uyarınca yukarda belirtilen jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve/...../.....tarih ve/..... sayılı kararla kabul edilmiştir

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütun bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütun bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Zeliha Betül ÖZSAĞIR

İmza:

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmam boyunca değerli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım; akademisyenliğiyle bana örnek olan ve her konuda desteğini hissettiğim danışman hocam Sayın Doç. Dr. Mustafa TUNALI'ya,

Periodontoloji eğitimime ve tez çalışmama sağladığı katkılardan dolayı çok değerli hocam Sayın Dr. Öğretim Üyesi Ebru SAĞLAM'a,

Bilgi ve tecrübeleriyle klinik deneyimlerini benimle paylaşan ve Periodontoloji eğitimime katkı sağlayan Periodontoloji Anabilim Dalı'mızdaki değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Arzu Banu ALKAN'a ve Uzm. Dr. Ahmet Aydoğdu'ya,

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca daha iyiye ulaşmam için desteğini esirgemeyip bugünlere gelmemi sağlayan annem Nurşen ÖZSAĞIR ve ailem Şeyma ÖZSAĞIR KALYONCU, Mehmet Zahid ÖZSAĞIR, Fatma Zehra TÖRE ÖZSAĞIR, İlker KALYONCU' ya olmak üzere canım aileme,

Sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Zeliha Betül ÖZSAĞIR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	v
İÇİNDEKİLER	vi
SEMBOLLER VE KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
ÖZET	xi
SUMMARY	xii
1 GİRİŞ	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 Periodonsiyum.....	3
2.2 Fenotip Kavramı.....	4
2.3 Periodontal Fenotiplerin Klinik Önemi.....	6
2.3.1 Fenotip Ölçüm Yöntemleri ^[L] _[SEP]	8
2.4 Yara İyileşmesi.....	10
2.5 Trombositten Zengin Ürünler.....	14
2.5.1 Trombositten Zengin Plazma.....	14
2.5.2 Trombositten Zengin Fibrin.....	15
2.5.3 Enjekte Edilebilen Trombositten Zengin Fibrin (I-PRF).....	18
2.6 Mikroigneleme	23
2.6.1 Mikroignelemenin Kontrendikasyonları.....	24
2.6.2 Mikroignelemenin Etkinliği.....	24
3 GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1 Hasta Seçimi.....	27
3.2 Hasta Eğitimi.....	31
3.3 Araştırmacı Kalibrasyonu:	32
3.4 Klinik Değişkenlerin Belirlenmesi:.....	32
3.4.1 Plak İndeksi (Silness-Löe, 1964)	32
3.4.2 Gingival İndeks (Löe-Silness, 1963)	33
3.4.3 Sondalamada Kanama (Ainamo & Bay 1975)	33

3.4.4	Sondalanan Cep Derinliği [SEP].....	34
3.4.5	Dişeti Çekilme Derinliği.....	34
3.4.6	Klinik Ataşman Seviyesi.....	34
3.4.7	Keratinize Dişeti Genişliği.....	34
3.4.8	Dişeti Kalınlığı.....	35
3.5	Çalışma İzlem Şeması.....	36
3.6	I-PRF ve Mikroığneleme İşlemleri.....	37
3.6.1	I-PRF'in Hazırlanması.....	37
3.6.2	Mikroığneleme Uygulaması.....	37
3.7	Uygulama Protokolü.....	38
3.8	Uygulama Sonrası Bakım.....	39
3.9	İstatistiksel Değerlendirmeler:.....	40
4	BULGULAR.....	41
4.1	Ölçümler Arası ve Gruplar Arası Karşılaştırma.....	41
4.2	Diş Numaralarına Göre Ölçümler Arası ve Gruplar Arası Karşılaştırma.....	46
4.3	Klinik Periodontal İndekslerin Karşılaştırılması.....	53
4.4	Periodontal İndekslerin Korelasyon Analizi.....	55
4.5	Dişeti Kalınlığı ve Keratinize Dişeti Genişliği Parametreleri ile Periodontal İndeksler Arasındaki Korelasyon Analizi.....	59
5	TARTIşMA.....	62
6	SONUÇ.....	78
7	KAYNAKLAR.....	79
8	EKLER.....	96
8.1	Periodontal İndeks Formları.....	96
8.2	Dişeti Kalınlığı Ve Keratinize Dişeti Genişliği Muayene Formu.....	98
8.3	Etik Kurul Onayı.....	99
8.4	Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu.....	102
9	ÖZGEÇMİş.....	104

SEMBOLLER ve KISALTMALAR

- PRF:** Trombositten Zengin Fibrin
I-PRF: Enjekte Edilebilen Trombositten Zengin Fibrin
PRP: Trombositten Zengin Plazma
T-PRF: Titanyum Trombositten Zengin Fibrin
A-PRF: Geliştirilmiş Trombositten Zengin Fibrin
CGF: Konsantire Büyüme Faktörü
Mİ: Mikroigneleme
DK: Dişeti Kalınlığı
KDG: Keratinize Dişeti Genişliği
Pİ: Plak İndeksi
SK: Sondalamada Kanama
KAS: Klinik Ataşman Seviyesi
PDGF: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
EGF: Epidermal Büyüme Faktörü
TGF: Transforme Edici Büyüme Faktörü
IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
FGF: Fibroblast Benzeri Büyüme Faktörü
VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
BMP-2: Kemik Morfogenetik Protein 2
RPM: Santrifüjün dönme hızı
DÇD: Dişeti çekilme derinliği

TABLO LİSTESİ

Tablo 2- 1: PRP ve I-PRF'in özelliklerinin karşılaştırılması[154]	21
Tablo 4- 1: Dişeti kalınlığı değerinin ölçümler arası ve gruplar arası karşılaştırılması	41
Tablo 4- 2: Keratinize dişeti genişliği değerinin ölçümler arası ve gruplar arası karşılaştırılması.....	42
Tablo 4- 3: Ölçümler arası Post-Hoc ikili karşılaştırma tablosunda ortalamalar arasındaki % değişim ve p değerleri verilmiştir.	44
Tablo 4- 4: Diş numaralarına göre dişeti kalınlığı değerinin ölçümler arası ve gruplar arası karşılaştırılması	46
Tablo 4- 5: Diş numarasına göre keratinize dişeti genişliği değerinin ölçümler arası ve gruplar arası karşılaştırılması.....	47
Tablo 4- 6: Diş numarasına göre dişeti kalınlığının ölçümler arası Post-Hoc ikili karşılaştırma tablosunda ortalamalar arasındaki % değişim ve p değerleri verilmiştir	48
Tablo 4- 7: Diş numarasına göre Keratinize Dişeti Genişliğinin ölçümler arası Post-Hoc ikili karşılaştırma tablosunda ortalamalar arasındaki % değişim ve p değerleri verilmiştir	49
Tablo 4- 8: Periodontal indekslerin aylar içindeki değişimleri ve karşılaştırılmaları	53
Tablo 4- 9: Periodontal indekslerin (Post-Hoc ikili karşılaştırma tablosunda ortalamalar arasındaki % değişim ve p değerleri verilmiştir.....	54
Tablo 4- 10: Periodontal indekslerin 3. ay-başlangıç, 6. ay-başlangıç ve 6. ay-3. ay'lar arasında korelasyon analizi yapılabilmesi için tanımlayıcı istatistiksel veriler.....	55
Tablo 4- 11: 3. ay- başlangıç arasında Pİ, KAS, SCD, SK değerleri arasındaki korelasyon analizi	56
Tablo 4- 12: 6. ay- başlangıç arasında Pİ, KAS, SCD, SK değerleri arasındaki korelasyon analizi	57
Tablo 4- 13: 6. ay- başlangıç arasında Pİ, KAS, SCD, SK değerleri arasındaki korelasyon analizi	58
Tablo 4- 14: 1. ay-Baş. farkı alınan parametrelerin korelasyonu incelenmiştir	59
Tablo 4- 15: 3. ay-Baş. farkı alınan parametrelerin korelasyonu incelenmiştir	60
Tablo 4- 16: 6. ay-Baş. farkı alınan parametrelerin korelasyonu incelenmiştir	61

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2- 1: Düz scallop ve yüksek scallop dişeti.....	6
Şekil 3- 1: Periodontal sondalama tekniği ile ince dişeti fenotipinin belirlenmesi....	29
Şekil 3- 2: Görsel değerlendirme ve periodontal sondalama tekniğiyle ince dişeti fenotipinin değerlendirilmesi.....	29
Şekil 3- 3: Transgingival sondalama yöntemi ile ölçümlerin milimetrik düzeyde yapılması	29
Şekil 3- 4: Randomizasyon için hazırlanan opak zarflar	31
Şekil 3- 5: Keratinize dişeti genişliğinin (KDG) belirlenmesi.....	35
Şekil 3- 6: 15'lik endodontik spreader ve dijital kumpas yardımıyla dişeti kalınlığının ölçümü.....	35
Şekil 3- 7: Çalışma izlem şeması	36
Şekil 3- 8: I-PRF'nin hazırlanma aşamaları.....	37
Şekil 3- 9: Mikroigneleme işleminde kullanılan 30 gauge büyüklüğündeki lansetler	38
Şekil 3- 10: I-PRF ve mikroigneleme işlemlerinin uygulanma protokolü	39
Şekil 4- 1: Grupların ortalama dişeti kalınlıklarının değişim grafiği.....	45
Şekil 4- 2: Grupların ortalama keratinize dişeti genişliğinin değişim grafiği	45
Şekil 4- 3: Diş numaralarına göre grupların ortalama dişeti kalınlıklarının (DK) değişim grafiği (a):1.diş:Santral, (b):2.diş, (c):3.diş.....	50
Şekil 4- 4: Diş numaralarına göre grupların ortalama keratinize dişeti genişliğinin (KDG) değişim grafiği (a):1.diş, (b):2.diş, (c):3.diş.....	51

DIŞETİ FENOTİPİNİ KALINLAŞTIRMAK AMACIYLA INJECTABLE-PLATELET-RICH-FIBRİN'İN (I-PRF) KULLANILMASI

ÖZET

İnce dişeti fenotipi , dişeti çekilmeleri için önemli bir predispozan faktördür. Cerrahi tedaviler olmadan dişeti kalınlığını öngörülebilir şekilde arttırmanın bir yolu literatürde belirtilmemiştir. Antikoagülanlar veya diğer katkı maddeleri kullanılmadan ikinci jenerasyon otolog trombosit konsantresi olarak geliştirilen trombosit zengin fibrin (PRF)'in santrifüj süresi ve hızı modifiye edilerek ve cam olmayan santrifüj tüpleri kullanılarak sıvı halde enjekte edilebilir trombosit zengin fibrin (I-PRF) geliştirilmiştir. Dokunun içnelenmesi sonucunda oluşan deliklerde başlayan yara iyileşmesi yeni kollajen oluşumu ile sonuçlanır. Mikroigneleme (Mİ) uygulaması sonucunda oluşan delikler kullanılan maddelerin penetrasyonunu ve etkinliğini artırır. Bu randomize kontrollü klinik çalışmada, dişeti kalınlığı ince olan bireylerde tek başına I-PRF ve I-PRF'ye ek mikroigneleme (Mİ) uygulamalarının dişeti kalınlığına etkisini incelemeyi amaçladık.

Bölünmüş ağız olarak dizayn edilen çalışmamızda; sistemik olarak sağlıklı, ince dişeti fenotipi olan 33 hastanın bir tarafına sadece I-PRF diğer tarafa da I-PRF'e ek Mİ işlemi uygulanmıştır. Uygulamalardan önce ve uygulama seansları tamamlandıktan sonra 6 ay boyunca her ay plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), sondalamada kanama (SK), sondalama cep derinliği (SCD), klinik ataşman seviyesi (KAS), dişeti kalınlığı (DK) ve keratinize dişeti genişliği (KDG) değerlendirilmiştir.

DK değeri gruplar arasında değerlendirildiğinde, 6. ay kontrol seansında I-PRF+Mİ grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Ortalama DK değeri başlangıç-6.ayda ölçümler arası karşılaştırıldığında I-PRF grubunda $0.43\text{mm} \pm 0.14$ 'den $0.62\text{mm} \pm 0.11$ 'e, Mİ+I-PRF grubunda $0,4\text{mm} \pm 0,14$ 'den $0,66\text{mm} \pm 0,12$ 'e istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir ($p < 0.001$). Ortalama KDG değeri başlangıç-6.ayda ölçümler arası karşılaştırıldığında Mİ+I-PRF grubunda $2.94\text{mm} \pm 1.21$ 'den $2.99\text{mm} \pm 0,22$ 'e istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir ($p < 0.001$).

İnce dişeti fenotipi olan bireylerde I-PRF'nin tek başına ve Mİ ile beraber dişeti kalınlığını arttırdığı saptanmıştır. I-PRF'nin Mİ ile beraber keratinize dişeti genişliğini arttırmada rol oynayabileceği görülmüştür.

Anahtar kelimeler: I-PRF, PRF, Mikroigneleme, Dişeti Fenotipi

USING THE INJECTABLE-PLATELET-RICH-FIBRIN (I-PRF) FOR ENHANCING THE GINGIVAL PHENOTYPE

SUMMARY

A thin gingival biotype is important predisposing factor for gingival recessions. There is still no way to improve the gingival thickness predictably. Platelet rich fibrin (PRF) was developed as a second generation autologous platelet concentrate without the use of anticoagulants or other additives. A liquid injectable-platelet-rich fibrin (I-PRF) was developed by modifying spin centrifugation forces and centrifugation time and utilizing non-glass centrifugation tubes. Wound healing which starts on holes as a result of a lot of microneedling to the tissue ends up with new collagen formation. The holes exist after microneedling increase penetration and efficacy of the applied substances. This randomized controlled clinical trial attempts to evaluate the effect to gingival thickness using I-PRF alone and with microneedle (MN) in individuals with thin gingival thickness.

In this split mouth study, 33 systemically healthy patients with thin gingival biotype were randomly treated with MN+I-PRF, and I-PRF. I-PRF was injected on the one side and MN+I-PRF was performed on the other side of the same patient. Plaque index (PI), gingival index (GI), bleeding on probing (BOP), probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), gingival thickness (GT), and keratinized tissue width (KTW) were assessed before the treatment and every month for six months after the final injections.

After evaluation of the GT between the groups, statistically significant difference was found in the MN+I-PRF group at the sixth month after the final injection. In the intra-group comparisons, a statistically significant increase in GT was observed within both I-PRF [GT increased from $0.43\text{mm}\pm 0.14$ to $0.62\text{mm}\pm 0.11$ ($p<0.001$)] and MN+I-PRF [GT increased from $0.4\text{mm}\pm 0.14$ to $0.66\text{mm}\pm 0.12$ ($p<0.001$)] groups at the sixth month after the final injection. In the intra-group comparisons, a statistically significant increase in KTW was observed within MN+I-PRF group [KTW increased from $2.94\text{mm}\pm 1.21$ to $2.99\text{mm}\pm 0.22$ ($p<0.001$)] at the sixth month after the final injection.

In individuals with thin gingival phenotype, I-PRF alone and with MN increased gingival thickness. I-PRF with MN may play a role in increasing the keratinized gingival width.

Keywords: I-PRF, PRF, Microneedling, Gingival Phenotype

1 GİRİŞ

Gingivitis, periodontitis gibi iltihabi periodontal hastalıkların yanında periodontoloji kliniğinde en yaygın görülen sorunlardan biri de dişeti çekilmeleridir. Dişeti çekilmesi, serbest dişeti kenarının mine-sement sınırının apikaline doğru yer değiştirmesi olarak tanımlanır [1]. Dişeti çekilmesi sonucu estetiğin bozulmasının yanında dentin hassasiyeti, kök yüzey çürükleri, kök yüzeyinde aşınmalar, plak retansiyonu ve dişeti kanamasında artış gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir [2]. Fenestrasyon, dehiscens gibi durumlarda ve kemik kalınlığının ince olduğu bölgelerde dişeti fenotipi de incedir. Dişeti, konum olarak genellikle kemiği takip etmektedir. Herhangi bir nedenle oluşan kemik kaybına veya ince dişeti fenotipine bağlı olarak dişeti çekilmeleri oluşabilmektedir [3]. 2017 yılında periodontal ve peri-implanter hastalık ve durumların sınıflandırılması için yapılan konsensus raporunda periodontal fenotip kavramı ilk defa “Dişin etrafındaki mukogingival deformiteler ve durumlar” başlığının altında yer alarak sınıflamaya dahil edilmiştir [4].

Trombositten zengin fibrin (PRF), cam bir tüpe alınan venöz kandan ilave biyokimyasal bir işlem gerekmeden santrifüj prosedürü ile elde edilen trombosit konsantrasyonudur [5]. PRF'nin avantajları, enfeksiyonla savaşmak için etkili olan konak immün savunma hücreleri (lökositler) içermesi [6] ve santrifüj ile geliştirilen fibrin pıhtının kemik ve dişeti dokularının iyileşmesini hızlandırmak için üç boyutlu bir iskelet olarak kullanılmasıdır [7, 8]. PRF, yara iyileşmesinin, bağışıklığın ve neovaskülarizasyonun hızlandırılmasını sağlayan üç boyutlu bir fibrindir [9, 10]. 'Anjiogenezis', 'immünite' ve 'epitelyal proliferasyon' olmak üzere yara iyileşmesinin üç önemli adımını desteklemektedir [11]. Buna ek olarak, yalnızca konsantre kandan oluşan otojen fibrin matriksi olan PRF, yumuşak doku defektlerinde mukogingival operasyonlarla birlikte kullanıldığında keratinize doku kazancı ve doku kalınlığının arttırılmasında başarılı klinik sonuçlar sağlamıştır [12, 13].

Enjekte edilebilir trombositten zengin fibrin (I-PRF), 2014 yılında PRF'nin santrifüj kuvvetleri, zamanı modifiye edilerek ve camsız santrifüj tüpleri kullanılarak geliştirildi. I-PRF'nin, PRF'ye benzer şekilde ancak daha yüksek oranda, lökosit sayısını arttırabileceği ve büyüme faktörü salınımını uyarabileceği gösterilmiştir [14].

Mikroiğneleme, minyatür ince iğnelerle, dokunun yüzeysel ve kontrollü ponksiyonunu içeren ve minimal invaziv bir prosedürdür. Geleneksel olarak yüzdeki izler ve cilt yenilenmesi için kollajen indüksiyon terapisi olarak kullanılan bu yöntem, terapötik ilaçlar ve aşılar için transdermal bir dağıtım sistemi olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır [15]. Mikro-ponksiyonlar, epidermise gerçekten zarar vermeden kontrollü bir cilt yaralanması üreten mikro iğneler kullanılarak oluşturulur. Bu mikro yaralamalar minimal yüzeysel kanamalara neden olur ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü alfa ve beta (TGF- α ve TGF- β), bağ dokusu aktive edici protein bağ dokusu büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi çeşitli büyüme faktörlerinin salındığı bir yara iyileştirme kaskadını başlatırlar [16]. Yara iyileşmesini arttırmak amacıyla cildin iğnelenmesiyle uyarılan büyüme faktörleri sinerjik bir şekilde hareket eder [17]. Ayrıca mikroiğneleme revaskülarizasyona izin verir. Neovaskülarizasyon ve neokollajenez fibroblastların migrasyonunu ve proliferasyonunu başlatır [18, 19].

Mikroiğneleme yöntemi dermatolojide de PRF'nin öncülü olan PRP ile sıklıkla kullanılmaktadır. Mikroiğneleme ile uyarılan ve PRP'nin içerdiği büyüme faktörleri, hastaların kendi büyüme faktörlerinin uygulama bölgesinde artmasına neden olarak doğal yara iyileşme basamaklarını yoğunlaştırdığı düşünülmektedir [17].

Çalışmamızda da dişeti çekilmesine yatkın olan dişeti kalınlığı ince olan bireylerde, trombosit konsantrasyonlarının revaskülarizasyon ve yara iyileşmesi üzerine olan olumlu etkileri göz önünde bulundurularak, cerrahi prosedürlere gerek kalmadan I-PRF ve I-PRF'e ek mikroiğneleme uygulamalarını kullanarak dişeti kalınlığını arttırmayı amaçladık.

2 GENEL BİLGİLER

Weski (1879–1952) dişin çevresindeki yapıları ifade eden periodonsiyumu kavramsallaştırmış [20].

2.1 Periodonsiyum

Periodonsiyum dişeti, alveolar kemik, periodontal ligament ve sement yapılarından oluşmaktadır [20].

Sement, anatomik kökün dış yüzeyini kaplayan kalsifiye, avasküler mezenkimal bir dokudur. Kök dentinini örterek dişin servikalinde mineye kadar ulaşır ve mine sement sınırında sonlanır. Sementin içine periodontal ligament içinde yer alan kollajen lifler gömülmüş bulunmaktadır. Kollojen lifler sementi periodontal ligament aracılığıyla alveol kemiğine bağlamaktadır [21]. Sement, kök rezorpsiyonlarının onarımında aktif rol oynar ve kuvvetlerin periodontal ligament aracılığıyla kemiğe iletilmesini sağlar [20]. Kemik dokusu ile sementin ortak özellikleri bulunmaktadır ve kemikle beraber periodontal ligament fibrillerini desteklediği için periodonsiyumun bir parçası olarak kabul edilmektedir [22].

Dişin kemiğe bağlanmasını, çiğneme ve diğer diş temasları sırasında ortaya çıkan kuvvetlerin alveolar proçese dağıtılmasını sağlayan periodontal ligament; dişlerin köklerini çevreleyerek sement ile alveol kemiğini birleştiren vasküler ve hücrel bağ dokusudur [22].

Alveol kemiği maksilla ve mandibulada dişlerin bulunduğu soketleri oluşturan, çiğneme ve diş kontakları ile üretilen kuvvetleri diğer periodonsiyum yapılarına dağıtan yapı olarak tanımlanmaktadır. Dişin varlığına bağımlı bir dokudur ve dişin şekli, büyüklüğü ve yeri morfolojilerini belirler. Formu diş germelerinin oluşumuyla başlamakta, dişlerin gelişimine paralel olarak sürdürmekte ve dişin çekilmesi halinde yavaş yavaş atrofiye olarak kaybolmaktadır [20].

Dişeti, alveol kemiğini ve dişlerin servikal bölgesini çevreleyen, alveoler proçesi örten çiğneme mukozasının bir parçası olan bağ dokusu kökenli yapıdır. Sağlıklı bir dişeti uçuk pembe renkli, sıkı kıvamlı ve scallop (fistolu [23], deniz kabuğu şeklinde) şeklindedir. Son şekli ve morfolojik özellikleri dişlerin sürmesiyle oluşan dişeti, interdental papilla, serbest dişeti ve yapışık dişeti olmak üzere üç kısımda oluşmaktadır [20].

İnterdental dişeti, dişlerin temas yüzeyleri altında kalan interproksimal alan olan embraşürü dolduran dişeti dokusudur. İnterdental dişeti piramit veya col şeklinde olabilmektedir. Col olarak isimlendirilen yapı lingual ve vestibül papilla arasında kalan alan olarak tanımlanmaktadır. Besin artıklarının interproksimal bölgede birikmesini engellemektedir [20].

Serbest dişeti, dişin boyun kısmını dişe yapışmadan çevreleyen keratinize yumuşak dokudur. Ortalama 0,5-2 mm arasında genişliğe sahiptir. Yapışık dişetinden serbest dişeti oluşu ile ayrılıp dişin servikaline kadar uzanır [20].

Yapışık dişeti, serbest dişeti oluşu ile mukogingival hat arasında kalan keratinize dokudur. Yapışık dişeti altında yer alan periosta sıkıca tutunduğundan hareketsiz olup, serbest dişetine göre daha rijit bir yapıdadır [20].

Yapışık dişetini ve alveoler mukozayı birbirinden ayıran mukogingival birleşimin tespit edilmesinde anatomik yöntem, histokimyasal boyama yöntemi veya fonksiyonel yöntem kullanılabilir. Anatomik yöntemde iki dokunun morfolojik özellikleri görsel olarak değerlendirilir. Bu yöntemde alveoler mukozanın ve dişetin renk ve stripping gibi yüzey özelliklerindeki farklılıklar değerlendirilir. Histokimyasal yöntemde alveoler mukoza yüksek glikojen içeriğinden dolayı iyot solüsyonları ile keratinize dişetine göre daha fazla boyanır ve böylece mukogingival birleşim tespit edilir. Roll tekniği olarak da bilinen fonksiyonel yöntemde ise periodontal sond, mukozadan yapışık dişetine doğru yapılan sıyırma hareketi ile mukogingival sınır belirlenir [20].

Serbest dişeti ile yapışık dişetini içine alan keratinize dişeti ise serbest dişeti kenarından mukogingival bileşime kadar olan alanı ifade etmektedir. [22, 24]. Yapışık dişeti diş arkı boyunca ve bireyler arasında genişlik yönünden farklılıklar gösterir. Üst keser dişler ve özellikle lateral dişler hizasında diğer bölgelere göre daha geniş olduğu belirtilmektedir. Yapışık dişetin en dar olduğu alan ise frenulum ve kas yapışıklıklarının rastlandığı alt çenede kanin ve küçük azı dişlerinin olduğu bölgedir. Palatinal bölge serbest dişeti ile yumuşak damak arasında tamamen yapışık dişetinden oluşurken, lingual bölgede ise yapışık dişeti genişliğinin posteriora doğru arttığı bilinmektedir. Keratinize dişeti genişliğinin yetersiz olduğu durumlarda mukogingival problemler ortaya çıkabilmektedir [20].

2.2 Fenotip Kavramı

Periodontal dokuların bireyler arasında değişiklik gösteren morfolojik

karakteristik özellikler ilk 'biyotip' olarak adlandırılmıştır [25, 26]. 2017 yılında periodontal ve peri-implanter hastalık ve durumların sınıflandırılması için yapılan konsensus raporunda periodontal biyotip terimi periodontal fenotip olarak değiştirilmiştir [4].

Gingival fenotip dişetin bukkalo-lingual kalınlığı ve keratinize dişeti genişliği olarak tanımlanır. Dişeti fenotipinin belirlenmesini sağlayan faktörler; diş köklerinin şekli, boyutu ve etrafındaki alveoler kemik konturudur. Dişeti fenotipi kalın düz ve ince skallop olmak üzere iki şekilde sınıflandırılmaktadır [27-29]. Weisgold, ince dişetin translusent ve kıvrımlı, kalın dişetin ise opak ve düz olduğunu belirtmiştir [30]. Dişeti kalınlığı 1 mm'den daha az olduğu durumlarda ince fenotip, 1 mm'den fazla olduğunda ise kalın fenotip olarak tanımlanmıştır [22, 28, 31-33].

Dişeti fenotipinin oluşmasında genetik, dişlerin pozisyonu, morfolojisi, büyüme-gelişim, yaş ve cinsiyetin etkisi olduğu belirtilmiştir [26, 34]. Ochenbein ve Ross, dişeti anatomisini "düz" veya "belirgin kıvrımlı" olarak sınıflamış ve dişetin altındaki kemik yapısı tarafından belirlendiğini ifade etmiştir [35]. Dişlerin ark içindeki pozisyonları dişlerin çeresindeki kemik plakasının ve dişetin kalınlığını etkilemektedir. Bukkale yakın pozisyonda konumlanan dişlerin vestibülündeki dişeti ve kemik daha inceyken palatinalindeki kemik ve dişeti daha kalındır ve bu durum dişeti çekilmesi oluşma riskini arttıracaktır. Palatinale/linguale yakın pozisyonda konumlanan dişler de ise bu risk daha azdır [36-39].

Diş şekilleri açısından incelendiğinde ince ve uzun olan konik dişlerin sıklıkla ince periodontal fenotipe sahip oldukları ve interproksimal kontakt noktalarının insizal kenara yakın olmasından dolayı papillaların daha ince ve uzun olduğu belirtilmiştir [27, 40, 41]. Kare şekilli dişlerin ise, kalın periodontal fenotipe sahip oldukları, geniş interproksimal kontakt noktalarının ise daha apikalde sonlandığı için papillaların daha geniş görünmektedir. Kalın periodontal fenotipde mine sement sınırı ile kemik kreti arasındaki mesafe daha kısa, keratinize dişeti genişliğinin daha fazla olduğu gözlenmektedir [41].

Gelişim çağındaki çocuklarda alveolar kemiğin büyüme-yi sürdürmesi ve dişlerin çeneler üzerindeki yerlerinin değişmesine bağlı olarak dişeti kalınlığının arttığı belirtilmiştir [37, 39, 42-44]. Gelişim tamamlandıktan sonra ise yaş arttıkça hücre sayılarının azalması, epitelin incilmesi ve keratinizasyonun azalmasına bağlı dişetin incelendiği bildirilmiştir [44, 45]. Cinsiyet açısından incelendiğinde ise dişeti kalınlığının erkeklerde kadınlardan daha kalın olduğu görülmüştür [33, 44, 46-49].



Şekil 2- 1: Düz scallop ve yüksek scallop dişeti [50].

2.3 Periodontal Fenotiplerin Klinik Önemi

Gingival fenotiplerin travmaya ve inflamasyona konak yanıtı farklı olacağından tanı ve tedavi aşamasında hastanın fenotipi göz önünde bulundurulmalıdır. İnce dişeti kalınlığı, dar keratinize dişeti ve ince alveoler kemik yapısına sahip olan ince fenotipli dişetlerinde enflamasyon veya travma varlığında dişetin genelinde gözlenen dişeti çekilmeleri meydana gelirken, kalın periodontal fenotipde ise inflamasyon sulkus bölgesinde sınırlı kalarak daha çok cep formasyonu gözlenmektedir. İnce fenotipe sahip bireylerde normalin üstünde uygulanan fırçalama kuvvetlerinde dahi dişeti çekilmesi oluşma ihtimali mevcuttur [27, 43, 51-53].

Becker ve ark. [38], alveolar kemik anatomisine göre düz, kıvrımlı ve belirgin kıvrımlı olmak üzere üç alveolar kemik morfolojisinden bahsetmişlerdir. Kemik morfortipini dişin interproksimal kemik tepesinden komşu iki dişin bukkal alveolar kret hizasına kadar olan mesafenin yüksekliğini ölçerek yapmışlardır. Çalışmada interproksimal kemik yüksekliğinin belirgin kıvrımlı fenotipte 4.1 mm, kıvrımlı fenotipte 2.8 mm, düz fenotipde ise 2.1mm olduğu sonucuna varmışlardır. Düz ve kıvrımlı fenotipte ortalama dehisens sayısı 0.5 iken belirgin kıvrımlı da 1.2 olduğu belirtilmiştir. Dişeti kenarının mine sement sınırının hemen koronalinde mine üzerinde konumlandığı sağlıklı periodonsiyumda, mine sement sınırı ile fasiyal kemik tepe noktası arasındaki mesafe ortalama 2 mm'dir. Belirgin kıvrımlı fenotipte ise bu mesafe yaklaşık 3-4 mm'dir. Dişeti kenarı da mine sement sınırının üzerinde veya sıklıkla sement üzerinde konumlanır, bu durumda da belirgin kıvrımlı fenotipte sağlıklı bile dişeti kenarının kök yüzeyi üzerinde konumlanabildiği anlaşılmaktadır.

Bu nedenle belirgin kıvrımlı kemik morfolojisine sahip dişler, düz kemik morfolojisi tipine sahip dişlere göre dişeti çekilmesi oluşumuna daha yatkındır.

Hızlı ortodontik hareketler, diş çekimi, protetik amaçla dişin preperasyonu ve dişeti retraksiyonu, hatta diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme gibi işlemlerin oluşturduğu travma neticesinde dişeti çekilmeleri artmaktadır [54]. Siebert ve Lindhe, klinik kuron boyunun yetersiz olduğu veya veya aşırı dişeti görüntü olan vakalarda tedavi kararlarının alınması aşamasında periodontal fenotipin de değerlendirilerek cerrahi yönetime karar verilmesi gerektiğini bildirmişlerdir [55].

Wood ve ark. [56] tam kalınlık ve yarım kalınlık fleplerde operasyon sonrası oluşan alveol kemiği yıkımını karşılaştırmışlardır. Her iki durumda da oluşan alveol kemiği kaybının yumuşak doku kalınlığına bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Dişeti ve alveol mukozasının kalınlığının ince olduğu durumlarda yarım kalınlık flep hazırlamanın zor olduğunu, epitelin bütünlüğü korunarak yeterli bağ dokusu içerecek şekilde flep hazırlanabilse bile radiküler kemik üzerinde kalan bağ dokusunun kemiği koruyamayacağını bildirmişlerdir. Bu nedenle bağ dokusunun ince olduğu durumlarda yarım kalınlık flep prosedürünü önermemişlerdir.

Klinik kuron boyunun anatomik kuron boyundan daha kısa olduğu vakalarda dişeti kenarı normalde olması gerekenden daha koronalde yer aldığından, ince periodontal fenotipi varsa klinik kuron boyunun uzatılması için gingivektomi / gingivoplasti yeterli olacaktır. Kalın periodontal fenotipli vakalarda ise kemik kretinde kemik çıkıntısı olabileceğinden osteotomi / osteoplasti ile kemiğin yeniden düzenlenmesine izin verecek şekilde apikale yerleştirilen flep ile kuron boyunun uzatılması önerilmektedir. [55]. Pontoriero ve ark. [57], kuron boyu uzatma operasyonu sonrası bir yıl takip ettikleri hastalarda operasyonun hemen sonrası ve 12. ay takip ölçümleri arasında dişeti kenarının interproksimal alanda ortalama 0,5 mm, bukkal ve lingual yüzeylerde ise ortalama 1,2 mm koronale doğru yeniden büyüdüğünü tespit etmişlerdir. Çalışmada dişeti fenotipini ince, normal ve kalın olarak üç gruba ayırmışlardır. Dişeti kenarının koronale doğru yer değiştirme miktarının kalın dişeti fenotipine sahip bireylere göre daha fazla olduğunu saptamışlardır.

Garguilo ve ark.[58] alveolar kemiğin üzerinde yer alan, ortalama 0,69 mm sulkus derinliğinin, 0,97 mm epitelyal ataşmanın ve 1,07 mm bağ dokusu ataşmasının toplamda 3 mm olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada, epitelyal

ataşman ve bağ dokusu ataşmanının toplamına denk olan 2,04 mm'lik alana "biyolojik aralık" olarak adlandırılmıştır. 2017 yılında periodontal ve peri-implanter hastalık ve durumların sınıflandırılması için yapılan konsensus raporunda biyolojik aralık terimi, suprakrestal ataşman dokusu olarak değiştirilmiştir [4]. Biyolojik aralık bireyler arasında farklılık gösteren bir durumdur. Biyolojik aralığın ince ve kalın fenotipli bireylerde de değişiklik gösterdiği düşünülmektedir [43]. Kalın fenotipli bireylerde alveol kret tepe noktası ince fenotipli bireylere göre daha koronalde yer aldığından protetik restorasyonların subgingival kenar sınırlarının biyolojik aralığı ihlal etmesi ihtimali daha fazladır [43, 59]. Biyolojik aralığın ihlal edilmemesi için restorasyon kenar sınırının alveol kemiğinden 3 mm uzakta ve dişeti oluşunun maksimum 0,5 mm içinde konumlanması gerektiği bildirilmektedir [60-63]. Restorasyonlar subgingival kenar sınırları, dişeti oluşu sınırını aşarak epitelyal ataşman ve bağ dokusunun olduğu alana taşıdığı dokuda enflamasyon oluşacağından dolayı alveol kemiği yıkım paterni oluşmaktadır [64].

Kök yüzeyi örtme amacıyla yapılan operasyonlarda kullanılan subepitelyal bağ dokusu grefti tekniğinde verici bölge genellikle palatinal çiğneme mukozasıdır. İnce fenotipli bireylerde palatinal doku kalınlığı, kalın fenotipli bireylere göre daha azdır [43]. Bu durum, ince fenotipli bireylerde seçilecek cerrahi tekniği etkileyebilmektedir.

Baldi ve ark. [65] Miller I. ve II. sınıf dişeti çekilmesi olan toplam 19 vaka üzerinde kök yüzeyi örtme amaçlı koronale kaydırılan flep operasyonu gerçekleştirmişlerdir. Araştırmacılar flep kalınlığının koronale kaydırılan flep tekniğinin klinik başarısındaki etkisini araştırmışlardır. Çalışmada flep kalınlığının > 0,8 mm olduğu durumlarda tam kök yüzeyi örtülmesi gerçekleştiği; < 0,8 mm olduğu durumlarda kök yüzeyinin kısmi olarak örtülebildiği sonucuna varılmıştır.

2.3.1 Fenotip Ölçüm Yöntemleri

Literatürde dişetin bukkal-lingual kalınlığının ölçülmesinde farklı yöntemlerin kullanıldığı görülmektedir [28, 34].

2.3.1.1 Görsel Değerlendirme

Görsel değerlendirme ile dişeti fenotipi rutin klinik muayene sırasında elde edilen ağız içi fotoğraflar üzerinden retrospektif olarak da basit bir şekilde yapılabilmektedir. Yapılan çalışmalarda iki boyutlu fotoğraflar üzerinden dişetin

üç boyutlu değerlendirilmesinin zorluğundan ötürü görsel değerlendirmenin güvenilir olmadığı sonucuna varılmıştır. Görsel değerlendirmenin hekimlerin klinik deneyimlerine bağlı olmasından dolayı sonuçlarda standardizasyonu sağlamak güçtür [31, 66].

53 hastaya ait fotoğrafların 124 klinisyene gösterilmesiyle elde edilen 19716 yanıt ile görsel muayene prosedürlerinin güvenilirliğinin değerlendirildiği araştırmada görsel yöntemin dişeti fenotipinin tanımlanmasında yeterli olmadığı bildirilmiştir. Maksiller ve mandibular dişlerin fenotiplerinin değerlendirildiği çalışmada aynı hastada çeneler arasında farklı dişeti fenotiplerinin görülebileceğini, bu nedenle tedavi edilecek bölgeye odaklanılarak diş grupları için fenotipin bireyselleştirilmesi gerektiği belirtilmiştir [67].

15 klinisyenin 100 periodontal sağlıklı bireyin dişeti fenotipinin görsel olarak değerlendirildiği çalışmada, kalın fenotipin özellikle deneyimli hekimler tarafından tanındığını ancak cerrahi ve restoratif tedavilerde estetik komplikasyon riski altında olan ince dişeti fenotipinin neredeyse yarısının yanlış sınıflandırıldığı bildirilmiştir [66].

2.3.1.2 Periodontal Sondalama Yöntemi

Periodontal sond gingival sulkus içine yerleştirilir ve periodontal sondun dişeti altından görünürlük derecesi incelenir. Dişeti altında kalan periodontal sondun dişeti üzerinden net seyredilebilmesi dişeti fenotipinin ince olduğunu, periodontal sondun aksinin tam olarak izlenememesi ise dişeti fenotipinin kalın olduğunu gösterir [28, 29, 67].

Maksiller santral dişlerin fenotiplerinin periodontal sondalama yöntemi ile değerlendirildiği çalışmada, 100 adet periodontal sağlıklı gönüllüden elde edilen ölçümlerin %85 oranında tekrarlanabilir olduğu bulunmuştur. Bu yöntemin avantajı basit, hızlı ve tekrarlanabilir olmasıdır [68].

2.3.1.3 Ultrasonik Aletlerle Yapılan Ölçümler

Ultrasonik aletlerle dişeti kalınlığının ölçülmesi sinyal oluşturulması ve sinyalin geri yansımaları (pulse-echo) esasına dayanır. Cihazlarda oluşturulan sinyaller dişetinden geçer, kemik üzerinden geri yansıtılarak cihaza geri dönerler. Ultrasonik cihazlarla, sinyallerin hızı ve süresiyle mesafe yani dişeti kalınlığı hesaplanabilmektedir [69, 70].

Dişeti kalınlığı, transgingival sondalama yöntemiyle ve ultrasonik cihazla ölçülerek karşılaştırılmış ve ultrasonik aletlerle yapılan ölçümlerin doğruluğunun ve tekrarlanabilirliğinin yüksek olduğu rapor edilmiştir [71]. Ultrasonik cihazların doğru pozisyonlandırılmasının zor olması ölçüm sonuçlarını etkileyebilmektedir [44, 72].

2.3.1.4 Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi Yöntemi

Maksillofasiyal bölgenin görüntülenmesine odaklanmış konik ışınlı bilgisayarlı tomografinin geliştirilmesi ile, düşük radyasyon dozu ile üç boyutlu veri toplama ve görüntü elde edilmeye başlanmıştır [73]. Dişeti kalınlığının ve bukkal kemik plakasının ölçümünde konik ışınlı bilgisayarlı tomografi de kullanılmaktadır [28, 32].

Ueno ve ark. [74] dişeti kalınlığı ölçümünde konik ışınlı bilgisayarlı tomografinin güvenilirliğini değerlendirmek için transgingival sondalama yöntemi ile karşılaştırmışlardır. Çok ince dişeti kalınlığının olduğu bölgeler dışında, konik ışınlı bilgisayarlı tomografi ile transgingival sondalama yöntemi arasında yüksek korelasyon olduğu gösterilmiştir.

2.3.1.5 Paralel Profil Radyografi Yöntemi

Paralel profil radyografi tekniğinde dişeti yüzeyine radyopak özelliğinden dolayı kurşun folyo yerleştirilir. Uzun kon paralel tekniği kullanılırken biri frontal diğeri lateral pozisyondan olmak üzere iki radyograf çekilir. Dijital görüntüler üzerinden kurşun plaka ile diş yüzeyi arasındaki mesafe ölçülerek dişeti kalınlığı hesaplanır [29, 75]. Galgali ve ark. [75] maksiller santral dişlerin dişeti kalınlığını paralel profil radyografi tekniği ve transgingival sondalama tekniği ile karşılaştırdıkları çalışmalarında sonuçların uyumlu olduğunu bildirmişlerdir.

2.3.1.6 Transgingival Sondalama Yöntemi

Topikal veya lokal anestezi uygulandıktan sonra dişeti kalınlığının doğrudan ölçülmesidir. Transgingival sond, akapunktur iğnesi, kanal eğesi veya enjektör iğnesi dişetine direkt batırılıp sert doku teması alınır. Sert doku teması aldıktan sonra

silikon dik dişetine temas ettirilip sabitlenir. Kullanılan aletin ucu ile silikon disk arasındaki mesafe kumpas yardımıyla ölçülür [28, 31, 70, 76].

Kullanımının kolay olması, ölçüm için gerekli malzemelerin ucuz olması ve ölçüm sonuçların gerçeğe oldukça yakın olması yöntemin avantajları arasında sayılmaktadır [28, 31, 70, 72]. Ancak ölçüm esnasında dişetine fazla kuvvet uygulanmasıyla dokunun sıkışması ve ölçüm aletinin tutulduğu açının değişmesiyle sonuçların değişebileceği belirtilmiştir [32].

2.4 Yara İyileşmesi

Genel olarak yaralanma sonucu oluşan doku cevabı ve onarım süreci yara iyileşmesi olarak tanımlanır. Periodonsiyum, homostazı yöneten, uyarıları biyokimyasal sinyallere dönüştürerek devamlılığını sağlama kapasitesi olan dinamik bir yapıdır [77]. Yara iyileşmesi, inflamatuvar faz, proliferatif faz ve remodeling-maturasyon fazları olarak ardışık ve birbirinin içinde olan üç faza ayrılır. Bu olayların tümünde, yara bölgesine iyileşmede rol oynayacak hücrelerin göçü görülür. Yara iyileşmesi sürecinde meydana gelen hücresel faaliyetler; adezyon, migrasyon, proliferasyon, diferansiyasyondur. Yara iyileşmesi sürecinde hücresel faaliyetlerin düzenlenmesinde, doku tamirini sağlayabilmek birlikte hareket eden büyüme faktörleri görev alır [78].

Büyüme faktörü, yara iyileşmesi sürecinde hücreleri stimüle eden proteinler için kullanılan genel bir tabirdir ve çok sayıda tanımlanmış büyüme faktörü vardır. Hücre bölünmesi esnasında büyüme faktörleri, aktive olur ya da ortama salınır. Çoğunlukla lokal olarak etki ederler. Hücre membranını geçebilmesi için hücre membran reseptörlerine spesifik olarak bağlanırlar. Hücresel faaliyetleri direkt hücreyi ya da indirekt olarak çevre hücreleri etkileyerek düzenlerler [78].

Deneyel hayvan çalışmalarında trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF) , insulin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi polipeptid büyüme faktörlerinin hücrelerin fonksiyonlarını iyileşme süresinde düzenlediği ve yumuşak doku tamirini arttırdığı gösterilmiştir [79-83].

İnflamatuvar hücreler, her cerrahi alanda ortak bir faktör olan yara iyileşmesinde önemli bir rol oynamaktadır [84]. Yara iyileşmesi karmaşık bir olaydır. Hücreler, büyüme faktörleri ve proteinler birbiriyle etkileşime girerek, yaranın tamirini sağlarlar. Yaralanma ya da cerrahi işlemler sonucu damar bütünlüğü

bozulduğunda, trombositler açığa çıkan kollajen proteinlerine yapışarak, adenozin difosfat, serotonin ve tromboksan içeren granülleri ortama salgırlar. Bu moleküller hemostatik mekanizmaya katılarak pıhtı oluşumunu başlatırlar. Diğer trombositler de bu bölgeye çekilerek trombosit tıkaçını oluştururlar. Bu tıkaç, fibrin olarak adlandırılan çözülmeyen protein fibril ağı ile güçlendirilerek pıhtılaşma süreci tamamlanır. Trombositler, yara iyileşmesini başlattıkları gibi, aktif olarak büyüme faktörleri salgılayarak yara tamirini desteklerler [85]. Yaralanmayı takiben, trombositlerden komşu dokuya büyüme faktörlerinden PDGF, TGF- β ve IGF-I [86, 87] trombosit kaynaklı EGF ve trombosit kaynaklı anjiyogenez faktör [88] salınır. Ayrıca trombositlerin çeşitli sinyal moleküllerini de serbest bırakma kapasitesi vardır [89, 90]. Lökositler ve bunların nötrofiller, monositler ve makrofajlar gibi alt kümeleri, farklı doku tiplerinde rejenerasyon sürecine dahil olurlar [91, 92]. Yara bölgesinde bulunmaları anjiyogenez ve lenfanjiyogenezini destekler [93]. Trombositlerin PRF bazlı matrisler içinde de yer alan lökositlerle etkileşimi, yara iyileşmesine katkıda bulunur [94] ve fibrin ağı, büyüme faktörleri için bağlanma bölgelerinin yanı sıra inflamatuvar hücreler için bir iskelet sağlar [95, 96]. Trombositler ve lökositler arasında çapraz etkileşimin kemik rejenerasyonunu desteklediği gösterilmiştir [97]. Erken yara iyileşmesi evresinde nötrofiller ana faktörlerdir. Fagositler olarak işlev görürler ve patojenik aktiviteyi ve yara enfeksiyonunu önlemek için nötrofilik ekstrasellüler sıvıyı serbest bırakırlar [98, 99]. Monositlerin, kemik morfogenetik protein 2 (BMP-2) gibi farklı sitokin ve proteinleri serbest bırakmadaki rejeneratif potansiyeli literatürde belirtilmiştir [97, 100, 101]. İnsan periferel kanından elde edilen monositlerin, implantasyon yatağında kemik maddesi ile kombinasyonunun, saf kemik maddesi ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek vaskülarizasyonuna neden olduğu belirtilmiştir [102]. İmmünolojik rollerine ek olarak, lenfositler mezenkimal stromal hücrelerin osteojenik farklılaşmasını etkiler [103] ve yeni kemik oluşumu sırasında osteoblastlar üzerinde uyarıcı potansiyele sahip olan IL-17 gibi sitokinleri serbest bırakırlar [104].

PDGF'ler IGF'ler gibi ilerletme faktörleri ile sinerjist etki gösterirler. PDGF; mitojenik ve kemotaktik aktivitelerle bağ dokusu büyümesini ve protein sentezini uyararak, yara iyileşmesinde önemli bir rol oynarlar. [105] Ayrıca PDGF periodontal ligament fibroblastları için kemotaktiktir, fibroblastların kollajen ve total protein

sentezini arttırır. PDGF'nin izoformlarının periodontal ligament fibroblastlarının proliferatif aktivitesindeki kuvvetli etkisi invitro olarak gösterilmiştir [106-108]. PDGF lipopolisakkaritlerin gingival fibroblast proliferasyonunu inhibe etme özelliklerini de azalttığı bildirilmiştir [109].

IGF'ler insüline benzer biyokimyasal ve fonksiyonel özellikler gösteren, mitojenik büyüme faktörleridir. Periodontal ligament fibroblastları üzerinde insülin benzeri büyüme faktörü IGF reseptörleri bulunmaktadır [105]. IGF'ler hedef hücreler üzerinde, osteoblastlarda glukoz ve aminoasit taşınmasında artış, RNA sentezi ve iletimi etkinliğinde artış ve protein yıkımında azalma gibi etkilere sahiptir. Fibroblast kökenli dokuların rejenerasyonunda ilerletici faktör olarak rol alırlar. Kemik hücrelerinde IGF'ler pre-osteoblastların hem proliferasyonunu hem de tip 1 kollajen sentezi ile birlikte osteoblastlara farklılaşmasını stimüle ederler. Böylece sentezlenen kemikteki hücre sayısını ve her bir hücrede depolanan ekstra-sellüler matriks miktarını arttırırlar.[110]

Transforme edici büyüme faktörü (TGF- β)'nın ana kaynağı trombositler ve kemik olmasına rağmen pek çok doku tarafından sentezlenebilmektedir. TGF- beta, hücre replikasyonu ve farklılaşması için majör düzenleyicidir ve çift fonksiyonludur. Bu nedenle hücre büyümesini stimüle ya da inhibe edebilir. Genel olarak TGF- β tüm hücre tiplerinin matriks sentezini arttırır, kemik hücreleri için kemotaktiktir [109]. Ayrıca tip-1 kollajen ve fibronektin biyosentezini arttırır, kemik matriks depozisyonunu indüklerler [111]. İnvitro olarak kemiğin yakınına enjekte edildiğinde, yeni kıkırdak veya kemik oluşumunu arttırdığı, ancak kemikten uzağa implante edildiğinde, yeni kemik oluşumunu indüklediği gösterilmiştir [109].

Epidermal büyüme faktörünün (EGF), epitel, endotel ve mezodermal kaynaklı hücrelerin DNA sentezini ve hücre büyümesini stimüle eder. Matsuda ve ark. [112] yaptıkları invitro çalışmada, EGF'nin periodontal ligament fibroblastlarının mitojenik cevabını ve kemotaktik cevabını arttırdığını ayrıca kollajen sentezini baskıladığını da belirtmişlerdir. EGF'nin farklılaşma sırasında periodontal ligament fibroblastları üzerinde fenotip sabitleyici görevi olabileceği ileri sürülmektedir [113].

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), endotelyal hücrelerin proliferasyonunda, göçünde, özelleşmesinde ve sağ kalımları üzerinde direk bir role

sahiptir [9]. Ortamda az miktarda bulunmasıyla bile anjiogenezisin başlamasında etkili olur ve birçok izoformun birleşimiyle damarsal bütünlüğü oluşturabilir [114].

2.5 Trombositten Zengin Ürünler

Geçmişte olduğu gibi günümüzde de otojen materyallerin altın standart olduğu değişmeyen gerçeklerden biridir [115]. Vücudumuz, yumuşak ve sert dokuların iyileşmesinde en önemli otojen kaynak olarak kanı kullanmaktadır [116, 117].

1980'lerde trombositopenili hastalarda cerrahi adeziv olarak tanımlanan fibrin yapıştırıcılar, yarayı kapatmaya yarayan ve iyileşmenin başlamasını uyarayan kan kaynaklı ürünlerin ilk formudur. Hemostatik ajan ve cerrahi yapıştırıcı olmalarının yanı sıra doku iyileşmesini de olumlu yönde etkileyebilecekleri saptanmıştır [118]. Kan konsantreleri veya özellikle trombositlerden zengin ürünler başlangıçta doku yapıştırıcıları olarak, daha sonraları ise biyolojik materyaller olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır. Trombositlerdeki TGF- β 'nın keşfiyle fibrin yapıştırıcıların sert ve yumuşak doku rejenerasyonunda kullanılabileceği düşünülmeye başlanmıştır [119]. 1990'larda fibrin yapıştırıcıdan daha yüksek konsantrasyonda trombosit ve fibrinojen içeren trombositten zengin plazma (PRP) kullanıma sunulmuştur. PRP, 1997 yılında ilk defa Whitman ve ark.'nın yapmış olduğu çalışma ile oral cerrahi alanında da tanınmıştır [120].

2.5.1 Trombositten Zengin Plazma

Trombositten zengin plazma (PRP) 1954 yılında Kingsley tarafından trombositopenili hastaların tedavisinde kullanılmak üzere trombosit konsantratu olarak geliştirilmiştir [121]. İlk kez 1998 yılında Marx ve ark. [79] maksillo-fasiyal rekonstrüksiyon cerrahisinde trombositten zengin preperasyonun etkilerini anlatan çalışmalarında, trombositten zengin plazma ve içerisindeki büyüme faktörleri içeriğine vurgu yapılarak tanıtılmıştır. PRP santrifüjlenmiş kanın trombin ve kalsiyum ile aktivasyonundan sonra zayıf bir fibrin ağı olarak ortaya çıkan sıvı veya jel formunda kullanılabilen birinci kuşak bir trombosit konsantratıdır. Otojen olmalarına rağmen elde edilirken dışardan yapay olarak sığır trombinini ve kalsiyum klorit ilavesi olduğu için tamamen otojen olmayan ürünlerdir. Ani fibrin polimerizasyonu başlatıldığı için sitokinler ve fibrin arasındaki sinerjinin kaybına neden olur. İçlerinde sığır trombinini veya kalsiyum klorit (CaCl_2) gibi yabancı

maddeler ve yapay pıhtılaştırıcılar bulunan maddelerin önemli dezavantajları vardır. Bu materyallerde iki santrifüj yöntemi uygulanmaktadır ve birinci yavaş santrifüj sırasında EDTA (etilendiamin tetraasetik asid), CA (sitrik asid) ile kaplanmış tüpler ile doğal pıhtılaşma engellenmektedir. Birinci santrifüj sayesinde eritrositler çöktürüldükten sonra ikinci hızlı santrifüj işleminde, yapay pıhtılaşma oluşturmak için alınan plazmanın içine sığır trombini, CaCl_2 veya başka yapay bir pıhtılaştırıcı ilave edilir [122].

PRP geliştiricileri, büyüme faktörünün serbest bırakılmasında ve yara iyileşmesinin farklı evrelerinde önemli bir rol oynadıkları gösterilse de, lökositleri kan konsantrasyonlarından çıkarmayı amaçlamışlardır [123]. PRP, kandan türetilen büyüme faktörleri kullanılarak çeşitli dokuların vaskülarizasyonunu indükleyebilen rejeneratif bir ajan olarak uzun yıllardan beri kullanılmasına rağmen koagülopatiler, faktör V'e ve faktör XI'a karşı antikor oluşumu gibi komplikasyonlara sebebiyet verebilir. Ayrıca, çoğunlukla PRP'de bulunan pıhtılaşmayı engelleyen maddelerin ek kullanımı ile ilgili dezavantajların yara iyileşme sürecini engellediği gösterilmiştir.

PRP'nin Dezavantajları;

1-Oluşan ürün tamamen otojen olmadığından yara iyileşmesinin ilk döneminde yabancı madde reaksiyonu oluşturarak doğal enflamasyona engel olabilmektedir [124].

2-Yapay pıhtılaşma ile oluşan fibrin matriks yapısı doğal pıhtılaşma ile oluşan fibrin matriks yapısından farklı olarak daha rijittir. Bu sert yapı içeriğindeki büyüme faktörlerini kontrollü yavaş bir salınımla değil de hızlı ve kısa sürede salınmasına neden olmaktadır [10].

3- Maliyetinin yüksek olması, hazırlama sürecinin birçok basamaktan oluşmasından dolayı zaman kaybına neden olur [125].

2.5.2 Trombositten Zengin Fibrin

Birinci nesil trombositten zengin kan ürünlerinin dezavantajları nedeniyle yeni kan ürünleri geliştirme arayışları devam etmiştir. İkinci nesil kan ürünü trombositten zengin fibrin (PRF), 2001 yılında Fransa'da Choukroun tarafından bulunmuştur. PRP'de kanın alındığı cam kaplı / tamamen cam olan tüpte yapay herhangi bir antikoagülan (sığır trombini, heparin, kalsiyum klorid, EDTA) ilavesi bulunmadan ve hemen sonrasında santrifüj edilmiştir (Process protocol, Nice, France) [8]. PRP'de kan herhangi bir biyokimyasal modifikasyona uğramadığından

dolayı doğal pıhtılaşma süreci gözlenmiştir. Pıhtılaşma cam tüpteki silika ile temas eden ve aktive olan trombositler sayesinde başlarken vakit kaybetmeden 2700-3000 rpm devirde (yaklaşık 400 G göreceli santrifüj kuvveti (Rcf)) 10-12 dakika süre ile santrifüj edilmiştir. Tüpün silika çeperine ortalama 400 G ile çarpan trombositler aktive olurlar ve fibrin polimerizasyonu uyarılarak lökositten ve trombositten zengin fibrin pıhtı elde edilir [10, 126]. Her santrifüj cihazı aynı devirde aynı G kuvvetine sahip değildir. G kuvveti; santrifüjün dönme hızına (rpm) ve motor yarıçapına göre farklılık gösterir.

$$\text{Rcf yada G kuvveti} = 1.12 \times r \text{ (mm)} \times (\text{rpm}/1000)^2 \quad [127]$$

Santrifüj işleminden sonra tüpün en alt katmanında kırmızı kan hücreleri (eritrositler), en üst katmanında trombositlerden fakir plazma ve tüpün orta katmanında trombositlerden zengin fibrin pıhtı olmak üzere üç tabaka oluşmuştur. Cam tüpe alınan kan santrifüje geç konulması durumunda, bu üç doğal pıhtılaşma katmanı ayrılmadan oluşacağından istenilen sonuç alınamaz. Trombosit ve lökositlerin fibrin içerisindeki dağılımları homojen değildir. PRF pıhtı, ana gövdeyi oluşturan sarı renkte fibrin bir kısım ve pıhtı sonunda kırmızı bir kısımdan oluşur. PRF pıhtısının bu iki kısmı arasında, lökositlerin ve trombositlerin en yoğun olarak bulunduğu beyazımsı kısım 'buffy coat' olarak adlandırılır [128]. Cerrahi uygulamalarda 'buffy coat' kısmının tamamen uzaklaştırılmayıp, fibrinin üzerinde bir miktar bu kırmızı tabakanın da bulunması önerilmektedir [129].

Geliştirilen bu ilk tamamen otojen trombositten zengin fibrin önce PRF olarak isimlendirildi, ardından lökositten de zengin olduğu için L-PRF olarak isimlendirildi [8, 125]. Günümüzde özellikle diş hekimliğinin periodontoloji ve implantoloji alanlarında PRF yaygın olarak kullanılmaktadır [130]. Tamamen otojen olması ve hiçbir yabancı madde içermemesi PRF ile oluşan yara iyileşmesinin doğal enflamasyona sahip olmasını sağlamıştır ve özellikle yumuşak dokularda, doğru metotlar ile kullanımlarda başarılı sonuçlar alınmıştır.[131] Enflamasyon, hastalık veya travmaya verilen olumlu bir yanıt veya işlem olarak ortaya çıkar.[132] Akut enflamasyonun çözülmesi (rezolüsyonu) başlangıçta yaralanmanın kısa süreli ve limitli olduğu durumlarda gerçekleşir ve böylelikle dokuya zarar veren uyaran ortadan kaldırılarak doku normale döner [133].

PRF, trombositler, lökositler, sitokinler ve dolaşımda bulunan kök hücrelerin konsantre halde bulunduğu, kompleks, güçlü üç boyutlu mimaride fibrin yapıdan

oluşur [128]. Alınan kanın içerisindeki trombositlerin % 97'sinin, lökositlerin ise %50'den fazlasının bu üç boyutlu fibrin yapısı ile PRF pıhtı içerisinde bulunduğu belirtilmiştir [128]. Cam ile aktive edilen fibrinin ağ yapısı itibarıyla insan dokularında 7-11 günde rezorbe olduğu, bu rezorbsiyon süresinin yumuşak doku iyileşmesi için yeterli olduğu, buna rağmen sert doku iyileşmesinde tek başına kullanıldığında osteokondüksiyon özelliğinin hala net olmadığı bildirilmiştir [134]. PRF, otojen veya otojen olmayan greft materyalleri ile birlikte üstün özellikli bir biyolojik materyal olarak kullanılmaktadır [135].

Kısa veya uzun dönemde cam tüp veya cam kaplı plastik tüplerde silika ile etkileşimin kaçınılmaz bir durum olduğunu, silika partüküllerinin büyük miktarının santrifüj sırasında kırmızı kan hücreleriyle birlikte çökmesine rağmen, az bir miktarın buffy coat, fibrin ve trombositten fakir plazmada asılı kalabildiğini ve tedavi esnasında da bu partüküllerin hastaya geçme ihtimali gibi yan etkilerin eliminasyonu için titanyum trombositten zengin fibrin (T-PRF) geliştirilmiştir [136, 137]. Bu yöntemdeki fibrin, geleneksel PRF prosedürü şeklinde, herhangi bir antikoagülan içermeyen 10 ml titanyum tüplere hemen alınan venöz kanın 2800 rpm de 12 dakika santrifüj edilmesiyle elde edilmektedir. Fibrin pıhtı titanyum tüp içerisinde kırmızı kan hücreleri ile hücresiz plazma arasında bulunmaktadır [137].

T- PRF, trombosit aktivasyonunda silika yerine titanyumu kullanarak daha sıkı bir fibrin ağ yapısının oluşmasını sağlamaktadır [138]. Bu sıkı fibrin yapısı da T-PRF membranın doku içindeki rezorpsiyon süresini arttırarak tek başına otojen greft materyali olarak kullanılmasını mümkün kılmaktadır. Yapılan çalışmalarda T-PRF yumuşak doku ve kemik iyileşmelerinde iyi sonuçlar vermiş ve doku içine yerleştirildikten sonra 30 günden daha fazla rezorbe olmadan kalabildiği gösterilmiştir [139]. Ayrıca uzun rezorpsiyon süresi ve doğal matriks yapısından dolayı vücut içindeki kemik iyileşme mekanizmalarını harekete geçirdiği de gösterilmiştir [137].

PRF pıhtısının histolojik analizlerinde, fibrin iskele içindeki trombositlerin ve inflamatuvar hücrelerin esas olarak PRF pıhtısının proksimal kısmında biriktiği gösterilmiştir [140]. Bu nedenle PRF bazlı matrikslerin rejeneratif kapasitesini arttırmak için modifiye edilmiş santrifüj protokollerinin PRF matriksi içindeki hücresel dağılımı ne ölçüde etkileyebileceği araştırılmıştır. G kuvveti azaltılırken santrifüjleme süresinin arttırılarak gelişmiş lökosit sayılarına, özellikle nötrofilik granülositlere sahip bir geliştirilmiş trombositten zengin fibrin (advanced platelet

rich fibrin (A-PRF)) elde edilmiştir. A-PRF, güçlü üç boyutlu fibrin matriks ile karakterizedir ve büyüme faktörlerinin yavaş ve sürekli salınımı için bir ortam ve anjiyogenezis için bir iskele olarak hizmet ettiği bildirilmiştir [8]. Artı olarak, A-PRF içindeki trombositler ve lökositler PRF'ye kıyasla tüm pıhtıya eşit olarak dağılmıştır [140].

Daha iyi bir otojen materyal elde etmek amacıyla santrifüj süresini ve hızını değiştirerek konsantre büyüme faktörü (CGF), A-PRF ve enjekte edilebilen trombositten zengin fibrin (I-PRF) ürünleri geliştirilmiştir [140, 141]. I-PRF'de plastik tüp kullanımı ile PRF membran oluşmadan, sıvı halde iken vücuda verilmesi amaçlanır.

PRF'lerin santrifüj protokolleri:

- 1- PRF (L-PRF) 2700 rpm 12dk [8]
- 2- T-PRF 2700 rpm 12dk [137]
- 3- A-PRF 1500rpm 14dk [140]
- 4- CGF 2400-2700 rpm 12dk [141]
- 5- I-PRF 700 rpm 3dk [142]

2.5.3 Enjekte Edilebilen Trombositten Zengin Fibrin (I-PRF)

PRF ürünlerindeki son gelişmelerden biri, enjekte edilebilir trombositten zengin fibrin (I-PRF)'in üretilmesidir [143]. PRP ile kıyaslandığında, PRF'nin uygulamalarını sınırlayan dezavantajı enjekte edilmeye uygun olmayan bir jel halinde elde edilemesiydi. Doğrudan enjeksiyonların yanı sıra çeşitli biyomalzemelerin anjiyojenik potansiyellerini geliştirmek için kullanılabilen enjekte edilebilir PRF-bazlı bir matriksin geliştirilmesi için klinik bir ihtiyaç bulunmaktaydı [144]. PRP enjeksiyon olarak diz artroplastisi, plastik cerrahide, kalp ameliyatları sonrası enfeksiyon insidansını azaltmak, spor yaralanmaları, ortopedi ve travmatolojide tendon / ligament yaralanmaları, osteoartrit, kas-iskelet rejeneratif prosedürleri, menisküs vb., dermatolojide alopesi, akne vb. alanlarda kullanılmaktadır [145, 146]. Tüm bu uygulamalar, yerel yara iyileşmesini hızlandırmak için PRP'de yer alan trombositler tarafından salınan otojen büyüme faktörünün eylemlerine dayanmaktadır [147]. Yapılan çalışmalarda, PRF'den 7-11 gün boyunca büyüme faktörlerinin salındığı bildirilmiştir. PRF'de devamlı büyüme faktörlerinin salınmasının, hücre proliferasyonu, migrasyonu ve farklılaşması üzerinde daha güçlü uyarıcı etkisi olduğu belirtilmiştir [148]. Bir biyoaktif malzeme

olarak PRF'nin PRP'ye kıyasla önemli avantajları olduğu sonucuna varılabilir. Sığır trombini kullanımının pıhtılaşma faktörleri faktör V, faktör XI, trombine karşı antikor gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum da yaşamı tehdit eden koagülopati risklerini doğurmuştur. PRF'de, PRP'nin aksine sığır trombini kullanılmadığı için bu tür sakıncalar içermez [145]. Bu nedenle, PRF'nin enjekte edilebilir türü teorik olarak PRP'ye üstün bir alternatif olabilir.

Wend ve ark. [142] düşük ve sabit santrifüjleme süresinde (3 dakika) kademeli olarak azaltılan G kuvvetinin (yüksek G kuvveti:2800 rpm, orta G kuvveti:1400 rpm ve düşük G kuvveti:I-PRF:700 rpm) etkisini araştırdıkları çalışmalarında lökositler, nötrofiller, monositler ve lenfositlerin toplam hücre sayısı, düşük G kuvveti kullanılan I-PRF'de istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Trombositlerin toplam hücre sayısı yüksek G kuvveti grubuna kıyasla, düşük ve orta G kuvvetindeki trombositlerin her ikisi de anlamlı olarak daha yüksek değerler göstermiştir. Histomorfometrik analizler düşük G kuvveti grubunda anlamlı şekilde yüksek sayıda CD61+ (trombositler), CD-45+ (lökositler) ve CD-15+ (nötrofil granülositler) hücresi gösterirken, CD-68+ (monositler), CD-3+ (T-lenfositler) ve CD-20+ (B-lenfositler) tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir. PDGF-BB, TGF- β 1 ve EGF'nin toplam büyüme faktörü salınımı, yüksek- G kuvveti grubuna göre düşük ve orta G kuvveti grubunda anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Düşük ve orta G kuvveti gruplarında PDGF-BB, TGF- β 1 ve EGF büyüme faktörlerinin salınımı benzer değerlere sahip çıkmıştır. VEGF ve matriks metalloproteinaz -9, düşük G kuvveti grubunda yüksek G kuvvetine kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Böylelikle düşük G kuvveti ile yara iyileşmesinde spesifik majör oyuncular olan lökositleri ve trombositleri artırarak ve rejenerasyon sürecini iyileştirerek hücre-hücre iletişimini [149] etkilediği bildirilmiştir. PRF temelli matrikslerin geliştirilmiş rejeneratif potansiyelinden ötürü, doğal bir ilaç dağıtım sistemi olarak hizmet etmek için potansiyel bir kaynak haline geldiği belirtilmiştir.

PRF matriks ile yapılan araştırmalardan elde edilen bulgular, G kuvveti ve santrifüjleme süresinin PRF-bazlı matrikslerin yapısını ve kompozisyonunu modifiye etmek için önemli faktörler olduğunu ortaya koymuştur [140, 150]. 3 dakika sabit santrifüjleme süresi ile G kuvvetinin kademeli olarak azaltılmasıyla analiz edildiği çalışmada I-PRF preparatında (700 rpm; 3 dakika boyunca 60 g) önemli ölçüde daha yüksek sayıda lökosit, inflamatuvar hücre, trombosit, büyüme faktörü ve sitokin

salınımı vurgulanmaktadır [142]. I-PRF elde etmek için, herhangi bir kaplama olmayan camsız tüplere antikoagülan olmadan venöz kan alınır ve 700 rpm devir sayısında 3 dakika santrifüj edilir [140, 151]. Santrifüj süresi tüm trombosit zengin fibrin ürünlerinden çok daha kısadır. Katı PRF matrikslerini üretmek için kullanılan toplama tüplerinin cam yüzeyi tarafından katı fizyolojik pıhtı oluşumu desteklenir [142]. Bu nedenle santrifüj işleminden sonra sıvı fazı destekleyen özel camsız tüpler geliştirilerek, enjekte edilebilir bir kan konsantrasyonunun antikoagülanlara ihtiyaç duyulmadan üretilmesi sağlanmıştır [142]. Bu nedenle, I-PRF (tüm pıhtılaşma faktörleri, trombositleri ve inflamatuvar hücreleri içeren plazma) oluşturmak için gerekli olan tüm kan bileşenleri, 3 dakikada santrifüj kuvveti ile tüpün tepesine toplanır. Ayrılan plazma ve trombositler, tüpün üst kısmında bulunan açık sarı renkli bir tabaka oluştururlar. Bu kısım aspire edilir ve enjekte edilebilir hale gelir [151].

Santrifüjleme süresi sabit tutularak değişen G kuvvetlerinin lökosit ve trombosit sayıları üzerindeki etkisini değerlendirmek için yapılan çalışmadan elde edilen bulgular, G kuvvetinin azaltılmasının daha fazla lökosit, trombosit ve büyüme faktörü salınımına neden olarak PRF iskelelerinde önemli bir zenginleşmeye yol açtığını göstermiştir [144]. Camsız tüpler ve G kuvvetinin indirilmesi, antikoagülanlar kullanılmadan I-PRF bazlı matrikslerin üretilmesine imkan vermiştir. Düşük hızlı santrifüjleme konseptine (LSCC) göre hazırlanmış olan I-PRF'nin, trombositler, lökositler ve büyüme faktörleri ile zenginleşmesi rejenerasyon süreci için önemli bir avantaj sağlayabilir [144].

Ghanaati ve ark. [140] tarafından düşük santrifüjleme hızıyla elde edilen A-PRF'nin, lökositler de dahil olmak üzere daha yüksek sayıda hücre içerdiği gösterilmiştir. Lökositler, yara iyileşmesi sürecinde çeşitli hücre tiplerini yönlendirerek ve toplayarak doku rejenerasyonunda büyük öneme sahip olan bağışıklık hücreleridir [41-43, 82, 152, 153]. PRP veya PRF üretimi sırasında yüksek santrifüj kuvvetlerinin, santrifüj tüplerinin tepesinden dibe doğru hücre popülasyonlarını kaydıracağı bilindiğinden, santrifüj G-kuvvetinin azaltılmasıyla, lökosit sayılarındaki toplam artışın en üstte PRP ve PRF'nin toplandığı tabakada kalacağı varsayılmıştır [140].

Miron ve ark. [151] PRP'nin ve I-PRF'nin karşılaştırılmasında yaptıkları bir çalışmada, PDGF-AA, PDGF-AB, EGF ve IGF-1 de dahil büyüme faktörü salınımının başlangıçta PRP'de daha yüksek olmasına rağmen, onuncu günün

sonunda büyüme faktörlerin toplam salınımı I-PRF'de daha yüksek bulunmuştur. PRP ve I-PRF'nin benzer doku uyumluluğu gösterdiği bildirilmiştir. PRP daha yüksek hücresel proliferasyon ile ilişkiliyken, I-PRF'nin daha yüksek hücresel migrasyon gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca, hücre kültüründe, I-PRF 7 günde TGF- β ve kollajen-1'in m-RNA ekspresyonunu indüklemiştir. Bu önveriler, I-PRF'nin PRP'ye kıyasla üstün biyolojik özelliklere sahip olabileceğini göstermektedir. Bünyesinde hücreler barındıran, dinamik bir jel olarak hareket I-PRF'den 10 günden sonra bile büyüme faktörü salınımının beklenebileceğini ancak PRP'nin 10 günden sonra tamamen çözündüğünü belirtmişlerdir .

Son zamanlarda, periferik kandan izole edilen monositlerin bifazik kemik yerine geçen materyale eklenmesinin, sentetik kemik ikame maddelerinin in vivo vaskülarizasyonunu artırmaya katkıda bulunduğunu göstermiştir [102]. Sonuç olarak, tek adımlı bir santrifüjleme ile üretilebilen PRF'ye bakıldığında, bu sistemde monositlerin ve diğer tüm maddelerin ve hücrelerin zenginleştirilebileceği varsayılmaktadır [144]. Bu nedenle, I-PRF'nin artmış vaskülarizasyon ile birlikte yara iyileşme sürecine katkıda bulunarak iyileştirebileceği bildirilmiştir [144].

	Trombositten Zengin Plazma (PRP)	Enjekte Edilebilen Trombositten Zengin Fibrin (I-PRF)
Aktivatör	Var	Yok
Antikoagülan	Var	Yok
Beyaz Kan Hücreleri	Yok	Var
Mezenkimal Kök Hücreler	?	VAR
Büyüme Faktör Salınımı	Hızlı Ve Kısa Süreli	Yavaş Ve Uzun Süreli

Tablo 2- 1: PRP ve I-PRF'in özelliklerinin karşılaştırılması[154]

I-PRF formülasyonunun fizyolojik pıhtılaşması, kemik ikamelerinin daha kolay taşınmasını ve optimize edilmesini sağlar. [155-159]. I-PRF'nin spontan fizyolojik pıhtılaşması yaklaşık 15 dakika sonra gerçekleştiğinden 10-15 dakikalık çalışma süresi vardır [154]. I-PRF pıhtılaşarak jel haline gelerek uzun süreli salınım için doku içerisinde içeriğini (hücreler ve büyüme faktörleri) korur [140, 154]. PRF matrikslerinden büyüme faktörlerinin yavaş salınımı daha önce in vitro gösterilmiştir [21, 144].

Büyüme faktörleri, yara iyileşmesi ve doku rejenerasyonu sürecinde önemli sinyal molekülleridir [149]. LSCC ile hazırlanan I-PRF matrikslerindeki artmış büyüme faktörü salınımı, yara iyileşmesini hızlandırma ve belirli büyüme faktörlerine sahip olmayan kronik yaralarda iyileştirilmiş rejenerasyon paternine katkıda bulunabilir [160]. PDGF, ilk olarak, yara iyileşmesinin erken evrelerinde trombositlerin alfa granüllerinden salınır. Doku ve kemik rejenerasyonunda hayati rolü olan fibroblastlar, mezenkimal kök hücreler ve osteoblastlar gibi çeşitli hücreleri uyarma potansiyeline sahiptir [161]. Yara iyileşmesinin fazları sırasında fibroblast migrasyonu ve kollajen sentezi, doku vaskülarizasyonu üzerinde de etkisi olan TGF- β 1 tarafından desteklenir [162, 163]. Ek olarak, EGF, hücre büyümesini [164], keratinosit göçünü [165] ve yaraların yeniden epitelizasyonunu desteklemektedir [166]. VEGF, anjiyogenez ve yeni damar oluşumu için ana düzenleyicidir, bu da onu doku rejenerasyonunu desteklemek için önemli bir faktör haline getirir [167, 168]. Vaskülarizasyon süreci için VEGF'nin gerekli aktivasyonu ve immobilizasyonu, matriks metalloproteinaz -9 gibi matriks metalloproteinazları tarafından da düzenlenir [169, 170]. Dolayısıyla, I-PRF büyüme faktörlerinin bir rezervuarı olarak işlev görerek rejenerasyon sürecini desteklemek ve iyileştirmek için uygulama bölgesine anahtar molekülleri tedarik edebileceği bildirilmiştir. Çalışmalarda gösterilen düşük G kuvvetinin kullanılmasının, zamanla inflamatuvar hücre sayısını ve büyüme faktörü salınımını önemli ölçüde artırarak rejeneratif potansiyeli arttırdığı gösterilmiştir [140, 144, 150].

Yara iyileşmesinin erken dönemlerinde lökositler trombositler ile sinerjik etki gösterirler. Lökositler, sitokinler için bir rezervuarı olarak işlev görürler. Ayrıca anjiyogenezise ve lenfogeneze katılan yara iyileşmesinde önemli bir oyuncudur [93, 96, 171]. Fibrin matriks içerisine gömülü halde bulunan lökositler birtakım inflamatuvar ve iyileşme sitokinleri salgırlar. Enflamasyonda rol alan en önemli sitokinler interlökin-1 β , interlökin-6 ve tümör nekrotizan faktör- α 'dır. Bunlar kemik yıkımını, inflamatuvar hücrelerin fagositoz ve sitotoksite kapasitesini artırırlar. Ayrıca antikor salınımını uyarıcı etkilere sahiptirler [172-174]. İyileşme sitokinlerinden interlökin-4, fibroblastlardan kollojen sentezini artırır ve interlökin-1 β tarafından matriks metalloproteinaz-1 ve matriks metalloproteinaz-3'ün sekresyonunu engeller [175]. Fibrin matriks içerisinde gömülü halde bulunan ve yavaş salınan bu sitokinler, bağışıklığın düzenlenmesinde önemli bir rol oynarlar ve kendi miktarlarını kontrol etme özelliklerine sahiptirler. Yapılan bir araştırmada aynı

oranda serum, PRF ve trombositten fakir plazmada interlökin-1 β , interlökin-4, interlökin-6, tümör nekrotizan faktör- α ' ve VEGF incelenmiştir. VEGF dışında tüm parametrelerin PRF içerisinde en yüksek miktarda bulunduğu gösterilmiştir [9].

Yumuşak doku maturasyonunu ve iyileşmeyi; anjiogenezis, immün kontrol, dolaşımdaki kök hücrelerin kullanılması ve yara bölgesinin epitelyal olarak kapanması gerçekleştirir. Fibrin matriks yapısının anjiogenezis üzerindeki etkisi, üç boyutlu fibrin jel yapısıyla ve içeriğinde bulunan sitokinlerin aynı zamanda aktive olmasıyla açıklanabilir. Asıl anjiogenezisi, fibrin jel içerisindeki; FGF, VEGF ve PDGF gibi faktörler meydana getirmektedir [176].

2.6 Mikroğneleme

Mikroğneleme (MI) uygulaması, “perkutan kollajen indüksiyon tedavisi” olarak da isimlendirilmektedir. Camirand ve ark. 1997 yılında mevcut olan hipokromik skarlara, cilde çok doğal olmayan, turuncu-pembemsi bir renk veren pembe, kahverengi ve bej pigmentlerle tattuaaj (dövme) uygulamasından 2 yıl sonra yapay pigmentlerin tamamen kaybolduğunu, var olan skar dokularının azaldığını farketmiştir. Tutuaaj cihazına boya koymadan skar dokusuna işlem yaptıklarında yara izlerinin gerilediğini görmüştür. Skar dokularındaki iyileşmenin sebebinin mikroğnelemenin kollajen demetlerinin parçalamasına ve dokunun remodelingini indüklemesine bağlı olduğunu belirtmiştir [177].

Camirand'ın hipokromik skarlarda yaptığı çalışmalardan sonra Des Fernandes bir mikroğneleme cihazı tasarlamıştır [178]. Bu çalışmalardan sonra 2004 yılında Amerika'da MTS roller adıyla ilk dermaroller icat edilmiştir. MTS roller epidermiste yüzlerce mikrokanal oluşturarak uygulamanın tattuaaj cihazına göre daha başarılı olması sağlamıştır. Uygulanacak dokuya ve istenen cevaba göre iğne uzunluğu seçilmektedir. Dermaroller'lar 192-540 arasında iğne sayısı içerebilmektedirler. İğneler 0,1-0,25 mm arasında farklı çaplarda ve 0,5-3 mm arasında değişebilen uzunlukta dırlar. Hekimlerin hastane şartlarında kullanımlarına sunulan cihazların dışında hastaların evde kendilerine uygulayabilecekleri dermarollerlar da bulunmaktadır [179, 180]. Vücutta epidermin kalınlığının bölgelere göre değişmesinden dolayı her bölgeye uygulanması gereken iğne uzunluklarının ayarlanması gerektiğinden dolayı her bölgede farklı dermaroller kullanılması maaliyeti arttırmaya başlamıştır. Ayrıca dermarollerların silindirik yapılarının üzerindeki titanyum iğnelerin dönme hareketi esnasında mukozaya 45

derecelik açı yapmasından dolayı uygulama sırasında mukozada yüzeysel laserasyonlara sebep olabilirler [181].

Dermapen elektrikli, şarjlı, pilli kullanım formları olan, ucuna takılan titanyum iğneler aracılığıyla dakikada 1300 mikrokanal oluşturabilme özelliği bulunan cihazlardır. Dermarollerlerin iğne uçlarının yüzey ile temas açısının dezavantajlarından korunmak için dermapenlerde iğne uçları yüzeye dik olarak üretilmiştir. Böylece laserasyon ihtimali minimize edilmiştir. Dermapen cihazın ucuna takılan parçanın üzerinde disposable 11 adet 33 gauge kalınlığında titanyum iğne uçları bulunmaktadır. Cihazın iğne uçlarının uzunluklarını ayarlayabilme özelliği sayesinde, vücudun farklı bölgelerinde kullanılmak üzere iğne uçları 0-2,5 mm derinliğinde ayarlanarak işlem yapılabilir [181].

Mikrodelikler, uygulamayı takiben hızla kapanır. Uygulamada sıklıkla yan etki gözlenmez, uygulamayı takip eden gün işine gidebilir. Bazı olgularda geçici eritem, ekimoz gelişebilir [179].

2.6.1 Mikroïğnelemenin Kontrendikasyonları

- Kollajen doku hastalığı [182]
- Uygulama alanına topikal kortikosteroid tedavisi uygulanma öyküsü [179]
- Antikoagülan kullanımı [182]
- Kanama ve pıhtılaşma bozukluklarına neden olan hastalıklar [179, 182]
- Keloid geçmişi [179]
- Aktif enfeksiyon durumu (bakteriyel, viral, fungal veya herpetik enfeksiyonlar) [182]
- Rozasea gibi kanamanın çok olacağı hastalıklar [182]
- Egzema, psöriasis gibi kronik deri hastalıkları [182]
- Kemoterapi, radyoterapi ya da yüksek dozda kortikosteroid kullananlar [179]
- Malignite varlığı [179, 182] (iğnelerin anormal hücreleri implantasyon yoluyla yayabilme ihtimalinden ötürü), mikroïğneleme işlemi için kontraendikasyonlardır.

2.6.2 Mikroïğnelemenin Etkinliği

Mikroïğneler, epidermiste hasar oluşturmaksızın stratum korneumda delikler oluştururlar. Mikroïğneleme ile oluşan mikro-yaralamalar minimal yüzeysel kanamalara neden olur ve PDGF, TGF (TGF- α ve TGF- β), bağ dokusu büyüme

faktörü ve FGF gibi çeşitli büyüme faktörlerinin salındığı bir yara iyileştirme kaskadı oluştururlar [16]. Deri travlamalara verdiği cevabın benzerini mikroiğneleme uygulamasında da verir. Cilt bütünlüğü aslında bozulmadan kalır ve sadece vücudun kendi kollajen üretimini uyarır. Bununla birlikte, elektrik sinyalleri tarafından taşınan bu "sinir uyarısı", iyileşme sürecinin kaskadını uyarır. Büyüme sinyallerini yaralanmadan hemen sonra serbest bırakır ve daha sonra bu sinyaller, yeni hücrelerin çoğalmasını tetikler, 5. günden - 8 haftaya kadar fibroblastlar kollajen ve elastin liflerine dönüşürler. Fibroblastların görevi, yara kapanmasına izinsiz girme noktasına göç ederek kollajen ve elastin liflerini üretmektir. Yeni oluşan lifler cildi kalınlaştırır ve eski atrofik skarları doldurur. Bu vücut reaksiyonu neo-kolajenezis olarak adlandırılır. Ek olarak, damarlarımızı (endotelial hücreleri) ve özellikle kılcal damarlarımızı kaplayan iç hücreler de çoğalmaya ve böylece neo-anjiyogenezisin uyarılmasına neden olurlar. Doğal dokunun yeniden biçimlenmesi 8 haftadan yaklaşık 1 yıla kadar devam eder [179].

Mikroiğneleme revaskülarizasyona izin verir. Neovaskülarizasyon ve neokollajenezis fibroblastların migrasyonu ve proliferasyonunu başlatır [18, 19].

Mikroiğneleme uygulaması ayrıca 'transepidermal penetrasyonu artırıcı bir yöntem' olarak da kullanılmaktadır [15].

Yumuşak ve sert doku rejenerasyonlarında başarılı klinik sonuçlar elde edebilmek için geliştirilen tüm stratejiler, vasküler ağın ve desteğin geliştirilmesine dayanmaktadır [183]. Mikroiğneleme ile uyarılan dokudan yara iyileşme kaskadında önemli rol oynayan büyüme faktörlerinin salındığı ve anjiyogenezisin arttığı bildirilmiştir [18, 19, 179]. LSCC'ye göre üretilen A-PRF'de büyüme faktörlerinin yavaş ve sürekli salınımı için bir ortam ve anjiyogenezis için bir iskelet olarak hizmet ettiği bildirilmiştir [8]. LSCC'ye göre üretilen I-PRF'de anjiyogenezisin başlamasında ve damarsal bütünlüğün oluşturulmasında rol oynayan VEGF salınımının, daha yüksek santrifüj kuvvetlerine göre üretilen PRF'lerden daha yüksek miktarda olduğu gösterilmiştir [142, 144].

Otojen yumuşak doku greftlerinin (T-PRF, bağ dokusu greftleri) histokondüktif etkinliği de bulunmaktadır. Histokondüktif etki, sert doku greftlerinin yeni kemik oluşumu için çatı görevi yapması presibine dayanan osteokondüktif etkinliğine benzerdir [5]. I-PRF, dokuya enjekte edilmesinden sonra doku içerisinde jel haline dönüşerek, yumuşak dokuda yeni doku oluşumu için boşluğun korunmasını sağlayabilir. LSCC'ye göre üretilen I-PRF'nin sadece boşluğun korunmasında değil

aynı zamanda trombosit, lökosit ve büyüme faktörlerinden zengin oluşu yumuşak doku rejenerasyonunda aktif rol oynayabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda da dişeti çekilmesine yatkın olan dişeti kalınlığı ince olan bireylerde, trombosit konsantrasyonlarının revaskülerizasyon ve yara iyileşmesi üzerine olan olumlu etkileri göz önünde bulundurarak, cerrahi prosedürlere gerek kalmadan I-PRF ve I-PRF'e ek mikroigneleme uygulamalarını kullanarak dişeti kalınlığını arttırmayı amaçladık.



3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Prospektif ve tek kör olarak tasarlanan bu çalışma için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, Etik Kurul onayı (2017-35) alındıktan sonra Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na Haziran 2017 – Aralık 2017 tarihleri arasında periodontal tedavi amacıyla başvuran ve mandibular anterior dişlerinde ince dişeti fenotipi olan bireyler çalışmaya alındı.

Dahil edilme kriterleri;

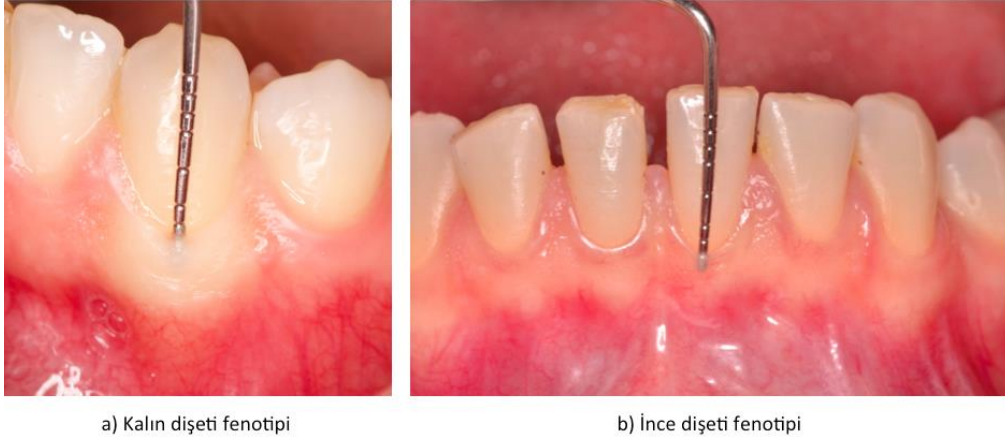
1. 18 yaş ve üstü sağlıklı bireyler,
2. Sigara içmeyen ve sigara geçmişi olmayan bireyler,
3. Tam ağız plak skoru %15 ve tam ağız kanama skoru %15'nin altında olan bireyler,
4. Uygulama yapılacak mandibular anterior dişlerin dişeti kalınlığı <0.8 olan bireyler [184]
5. Uygulama yapılacak mandibular anterior dişlerin gingival indeksi (GI) <1 olan ve sondalamada kanama görülmeyen bireyler [185]
6. Uygulama yapılacak mandibular anterior dişlerin sondalama cep derinliği (PD) ≤ 3 olan periodontal olarak sağlıklı bireyler olması
7. Uygulama yapılacak mandibular anterior dişlerde yapısal bozukluk, kuron veya büyük restorasyonların bulunmaması
8. Uygulama yapılacak mandibular anterior dişlerde eksik veya süpernümere dişlerin bulunmaması,
9. Kan yoluyla bulaşabilecek rahatsızlığı bulunmaması
10. Herhangi bir sistemik problemin olmaması olarak belirlenmiştir.

Hariç tutma kriterleri ise;

1. 18 yaş altı bireyler
2. Gebelik, emzirme döneminde olmak,
3. 4 mm'den fazla periodontal cep bulunması,
4. Sigara kullanıyor olmak

5. Bruksizm
6. Dişlerde yapısal bozukluk, kuron ve büyük restorasyonların bulunması^[11]
7. Sistemik hastalıkları ve pıhtılaşma bozuklukları olması
8. Kan sulandırıcı ilaç kullanması
9. Ortodonti tedavisi devam eden, dişlerine aktif kuvvet gelen bireyler
10. Periodontal durumu etkileyen ilaç kullanımı veya geçmişinin olması (immunsupresif ilaçlar, kalsiyum kanal blokerleri, antikonvülsan ilaçlar vb.)
11. Uygulama yapılacak mandibular anterior bölgede önceden geçirilmiş periodontal cerrahi işlemler (gingivektomi, flep operasyonu, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu veya periodontal plastik cerrahi dahil olmak üzere) olarak belirlenmiştir.

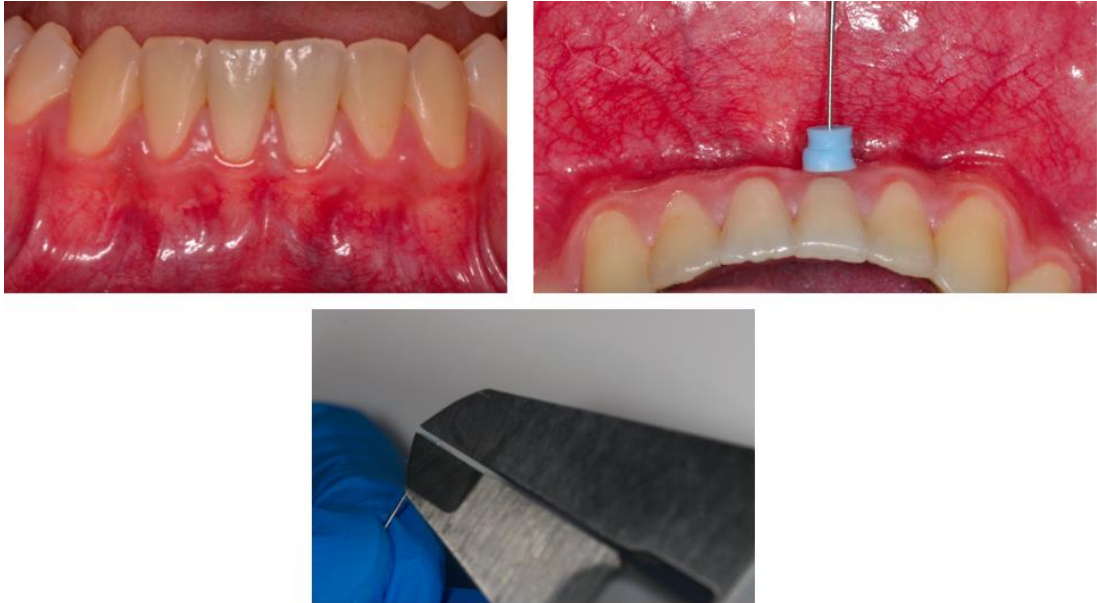
Periodontal tedavi amacıyla başvuran hastalardan klinik işleyiş içerisinde rutin her hastaya yapılan periodontal cep ölçümü sırasında, mandibular anterior dişlerde sondun çok görüldüğü hastalar ayrılmıştır. Böylece ilk teşhis görsel değerlendirme ve periodontal sondalama yöntemiyle olmuştur. Ayrılan hastaların mandibular anterior dişlerine transgingival sondalama tekniği ile dişeti kalınlığı ölçümü yapılmış ve kalınlığı 0,8 mm'den daha kalın olanlara kalın dişeti fenotipi teşhisi konulmuştur. Dişeti kalınlığı ölçümü 0.8 mm ve daha az olanlar [184] ince dişeti fenotipi teşhisi konularak çalışmaya dahil edilmiştir. Dental volumetrik tomografiler değerlendirilerek mandibular anterior dişlerin köklerinin etrafındaki kemikte dehisens ve fenestrasyon varlığı tespit edilen hastalara ve ebeveynlerine araştırmanın prosedürleri ve amaçları ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Çalışmaya dahil olmak isteyen hastalardan kendi istekleriyle araştırmaya katıldıklarına dair ayrıntılı bilgilendirilmiş hasta onam formu alınmıştır.



Şekil 3- 1: Periodontal sondalama tekniği ile ince dişeti fenotipinin belirlenmesi



Şekil 3- 2: Görsel değerlendirme ve periodontal sondalama tekniğiyle ince dişeti fenotipinin değerlendirilmesi



Şekil 3- 3: Transgingival sondalama yöntemi ile ölçümlerin milimetrik düzeyde yapılması

Power analizi sonucunda, %95 güven düzeyi ve %80 güç ile yumuşak doku kalınlığı referans alınarak 0.5 mm ortalama fark, 0.67 standart sapma ile bakıldığında her grup için minimum 29'ar vaka gerektiği saptanmıştır [186]. Dişeti fenotipini kalınlaştırmak amacıyla I-PRF ve mikroiğnelemenin kullanılması amacıyla hastaların çalışmadan ayrılma oranının %30 olabileceği öngörülerek, belirtilen özelliklere uygun 33 kadın ve 5 erkek olmak üzere toplam 38 birey araştırma kapsamına alınmıştır.

İki kadın hasta I-PRF uygulamalarının sonrasındaki birinci ay kontrolünden sonra, 2 kadın hasta da üçüncü ay kontrolünden sonra kontrollere gelmek istemeyerek çalışmadan ayrılmıştır. Bir kadın hasta da kontrol seanslarında, çalışma bölgesi olan alt anterior dişlerde oral hijyen yetersiz olduğundan çalışma dışı bırakılmıştır. 18-34 yaş arası (ortalama yaş:22.2) 33 hastanın (28 kadın ve 5 erkek) alt anterior dişleri dahil olmak üzere 198 mandibular anterior diş ile araştırmamız tamamlanmıştır.

Kontrollü, rastgele dağılımlı, bölünmüş ağız çalışma modelini kullanmak için ince dişeti fenotipi olan her hastanın mandibular anterior bölgesindeki dişeti orta hattan ikiye bölünerek bir taraftaki dişetine mikroiğneleme işlemi uygulandı ve hemen sonrasında I-PRF enjekte edildi (Mİ+I-PRF). Diğer dişeti bölgesine ise sadece I-PRF enjekte edilmiştir (I-PRF). Sağ ve sol tarafta her iki işlemin de aynı sayıda olabilmesi için kapalı bir randomizasyon kullanıldı. Ayırma işlemi sıralı olarak numaralandırılmış opak mühürlü zarflar ile gerçekleştirildi [76]. Bilgisayar tarafından oluşturulmuş bir rastgele liste aracılığıyla tahsis dizisi yaratıldı ve uygulamaları (mikroiğneleme + I-PRF sağ taraf ve mikroiğneleme + I-PRF sol taraf) içeren kapalı opak bir zarf her hasta için bağımsız bir araştırmacı (ES) tarafından bilgisayar destekli randomizasyon tablosu kullanılarak (www.randomizer.org/ Copyright © 1997–2011 by Geoffrey C. Urbaniak and Scott Plous) üretilen diziler ile rastgele iki gruba ayrıldı.



Şekil 3- 4: Randomizasyon için hazırlanan opak zarflar

3.2 Hasta Eğitimi

Bütün gönüllülere herhangi bir dişeti inflamasyonu ihtimaline karşı, araştırmanın başlangıcında oral hijyen eğitimleri verilerek gerekli cerrahi olmayan periodontal tedavileri uygulandı. Cerrahisiz periodontal tedaviler için periodontal el aletleri ve gerektiğinde ultrasonik aletler kullanıldı. Dişeti çekilmesinin etyolojisindeki önemli etkenlerden biri olan hatalı diş fırçalamanın önlenmesi amacıyla, hastalara doğru ağız bakımı uygulamaları hakkında detaylı bilgi verildi. Hastalarımıza, öncelikli olarak dişeti çekilmelerine sebep olmamak için, çok yumuşak küçük başlıklı fırça kullanmaları önerildi. Yaygın olarak yapılan yatay hareketler, dişeti çekilmelerini hızlandırdığından, çalışmaya dahil edilen tüm hastalara 45 derecelik açıyla dişetine temas edecek şekilde kole bölgesinden okluzal düzleme doğru süpürme hareketi şeklinde modifiye stillman yöntemi öğretildi. Hastalara, günde en az 2 kere 3 dakika sürecek şekilde dişlerini fırçalamaları, diş ipi ve gerekli anatomik koşulların varlığında ara yüz fırçası kullanma eğitimi de verildi. Tam ağız plak skoru %15 ve tam ağız kanama skoru %15'nin altında olup [76], oral hijyen talimatlarına uyan bireylere, mikroigneleme ve I-PRF işlemlerinin uygulanması başlandı. I-PRF ve mikroigneleme öncesinde ve I-PRF ve mikroigneleme seansları tamamlandıktan sonra 1. ay, 2. ay, 3. ay, 4. ay, 5. ay ve 6. ayda klinik ölçümleri yapıldı.

3.3 Araştırıcı Kalibrasyonu:

Çalışma öncesi, klinik ölçümleri yapan araştırıcının yaptığı ölçümlerin tekrarlanabilirliğini belirlemek için araştırıcı kalibrasyonu sağlandı. Çalışma başlamadan önce, kontrol pilotu (ZBÖ) dişeti kalınlık ölçümleri için 40'ar dakikalık aralıklarla 5 kişiyi iki kez ölçerek kalibre edilmiştir. 5 hastada aynı metodolojiyle test edilen ölçümler arası güvenilirlik Intraclass Korelasyon Katsayısı (ICC)>0.98 seviyesinde benzediği için araştırmacı kalibre kabul edildi [187].

3.4 Klinik Değişkenlerin Belirlenmesi:

Araştırmaya alınan bireylerin operasyon uygulanacak dişlerinde klinik periodontal parametre olarak dişeti çekilmesi derinliği (mm), sondalanan cep derinliği (mm), klinik ataşman seviyesi (mm), sondalamada kanama indeksi (%) plak indeksi, keratinize dişeti genişliği (mm) ve dişeti kalınlığı (mm) ölçüldü. Bireylerin periodontal durumunu belirlemek için uygulanan klinik indeksler 10 mm'lik periodontal sond (PWD6 Williams, Hu Friedy, Chicago, USA) kullanılarak yapılmıştır.

3.4.1 Plak İndeksi (Silness-Löe, 1964)

Plak miktarları bütün dişlerin dişlerin mezio-bukkal, vestibül orta nokta, disto-bukkal, mezio-lingual, lingual orta nokta ve disto-lingual noktalarından gözle ve sondla değerlendirilmiştir. 0-3 arasında verilen indeks değerleri toplanıp altıya bölünerek o diş için ortalama plak indeksi (PI) değeri belirlenmiştir [188].

Skor	Kriterler
0	Marjinal dişeti kenarında bakteri plağı yok
1	Marjinal dişeti kenarında bakteri plağı gözle zor seçilebiliyor, sadece sond ile belli edilebiliyor.
2	Marjinal dişeti kenarında diş yüzeyinde çıplak gözle izlenebilen orta derecede yumuşak eklenti birikimi, interdental bölge tamamen dolmamış
3	Marjinal dişeti kenarında belirgin kalın plak mevcuttur ve koronale doğru gelişmiştir. İnterdental bölge plak ile dolmuştur

3.4.2 Gingival İndeks (Löe-Silness, 1963)

Dişetin enflamatuvar durumu mandibular anterior dişlerin mezio-bukkal, vestibül orta nokta, disto-bukkal, mezio-lingual, lingual orta nokta ve disto-lingual noktalarından değerlendirilmiştir. Mandibular anterior dişlerin herhangi bir noktasında gingival indeks (GI) ≥ 1 olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir ve başlangıçta sağlıklı olmasına rağmen takip seanslarında GI artan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.[189]

Skor	Kriterler
0	Normal (Sağlıklı) dişeti
1	Hafif inflamasyon; renkte hafif değişiklik ve hafif ödem. Sondalamada kanama yok
2	Orta derecede inflamasyon; dişetinde kızamıklık, ödem ve parlaklık. Sondalamada kanama var.
3	İleri derecede enflamasyon, dişetinde belirgin kızamıklık ve ödem vardır. Spontan kanamaya eğilim ve ülserasyon bulunmaktadır [SEP]

3.4.3 Sondalamada Kanama (Ainamo & Bay 1975)

Kanamanın gözlemlenmesi; gingival inflamasyonun basit ve güvenilir bir indikatörüdür. Sondalamada kanama (SK), bütün dişlerin mezio-bukkal, vestibül orta nokta, disto-bukkal, mezio-lingual, lingual orta nokta ve disto-lingual noktalarından değerlendirilmiştir.. Sondalama yapılır, 10-15 saniye içinde kanama varsa sonuç pozitifdir. Yüksek güvenilirlik değeri vardır(%100 yada %0) [190].

Skor	Kriterler
0	Sondalamada kanama yok
1	Sondalamada kanama var

3.4.4 Sondalanan Cep Derinliği

Periodontal sond bütün dişlerin mezio-bukkal, vestibül orta nokta, disto-bukkal, mezio-lingual, lingual orta nokta ve disto-lingual noktalarından cep içine yerleştirilerek, cep tabanı ile serbest dişeti kenarı arasındaki mesafe ölçülmüştür. Verilen skorlar toplanıp altıya bölünerek o diş için ortalama sondalanan cep derinliği (SCD) değeri belirlenmiştir.

3.4.5 Dişeti Çekilme Derinliği

Dişlerin mine sement birleşiminden, dişeti kenarına olan mesafe periodontal sond ile dikey ölçülüp mm değeri, dişeti çekilme derinliği (DÇD) olarak kaydedildi.

3.4.6 Klinik Ataşman Seviyesi

Klinik ataşman seviyesi (KAS), cep tabanı ile dişlerin mine sement arasındaki mesafe olarak dişlerin mezio-bukkal, vestibül orta nokta, disto-bukkal, mezio-lingual, lingual orta nokta ve disto-lingual noktalarından mm olarak periodontal sond ile ölçüldü. Klinik ataşman seviyesi, çekilme derinliği ile sondalanan cep derinliğinin toplamı olarak belirlendi.

3.4.7 Keratinize Dişeti Genişliği

Alt çene ön bölgedeki dişlerin keratinize dişeti genişliği (KDG); mukogingival birleşimle serbest dişeti kenarları arasındaki vertikal mesafe, dişlerin vestibüler orta noktalarından dişin uzun aksına paralel olarak periodontal sond kullanılarak ölçüldü.

%10 potasyum iyodür ve %5 iyot içeren çözelti, pamuk pellet yardımıyla dişeti ve alveol mukozasına uygulandı. Alveol mukozası glikojenden zengin olduğundan dolayı, bu çözelti sayesinde keratinize dokudan daha koyu boyanarak, keratinize dişeti ile alveol mukozası arasındaki mukogingival sınır daha net bir şekilde gösterilebildi. Periodontal sonda, endodontik el aletleri için üretilmiş silikon disk takılarak, disk ve periodontal sondun ucu arasındaki mesafe 0.01 mm hassasiyete sahip dijital kumpasla (Alpha tools® 150 mm dijital kumpas) ölçüldü.

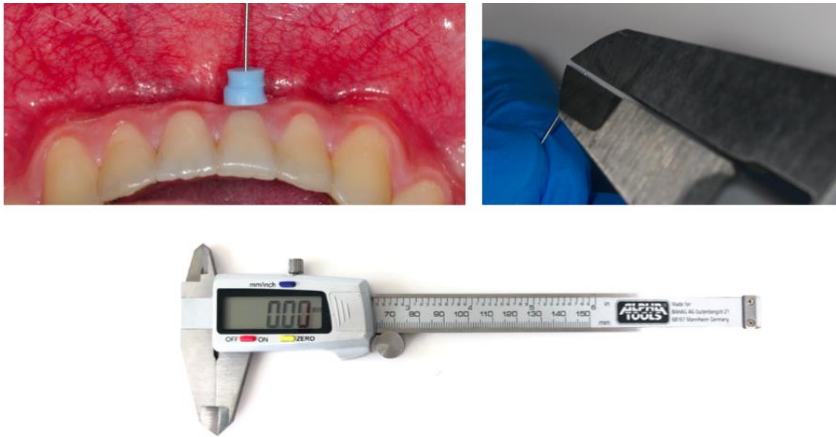


Şekil 3- 5: Keratinize dişeti genişliğinin (KDG) belirlenmesi

3.4.8 Dişeti Kalınlığı

Hastaların muza karşı allerjisi olup/olmadığı işlem öncesinden sorgulanmıştır. Hiçbir hastanın muz meyvesine karşı allerjisi olmadığı bilgisi edinilmiştir. Ölçüm yapılacak mandibular anterior bölgeye (kanin-kanin arasında) hastanın ağrı hissetmemesi için %20 benzokain içeren muz aromalı topikal jel (VISION Pat Gel) uygulanmıştır. Her ölçümde iki adet silikon disk 15 numaralı endodontik spreader aletine yerleştirilmiştir. Kullanılan silikon diskler (Polydentia® stop card) endodontik el aletleri için üretilen, daha önce hiç bir endodontik el aletinin girmediği disklerdir. Gingival marjinin yaklaşık 1.5 mm apikalinden, spreader dişetine dik açıda tutulup sert doku desteği alınıncaya kadar ilerletilmiş ve çift silikon disk ile sabitlenmiştir. Disk ve eğenin ucu arasındaki penetrasyon derinliği 0,01 mm hassasiyete sahip dijital kumpas kullanılarak ölçülmüştür.

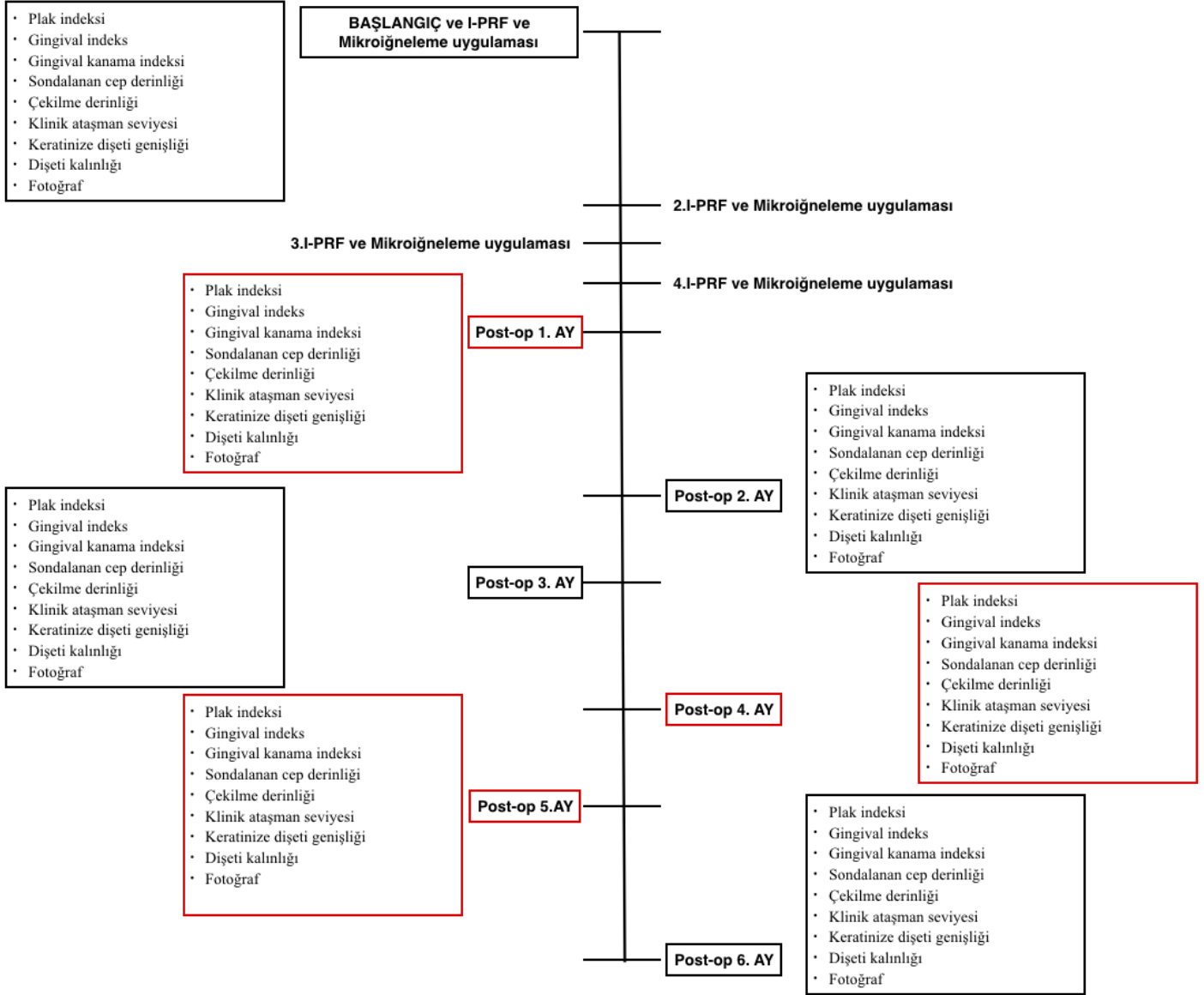
KDG ve dişeti kalınlığı (DK) ölçümleri aynı araştırmacı tarafından 10 dakika arayla iki defa tekrarlandıktan sonra iki ölçümün ortalaması alınarak kaydedildi.



Şekil 3- 6: 15'lik endodontik spreader ve dijital kumpas yardımıyla dişeti kalınlığının ölçümü

3.5 Çalışma İzlem Şeması

Araştırmamızda yapılan işlemler ve başlangıçta ve işlemlerden sonraki 1. ay, 2. ay, 3. ay, 4. ay, 5. ay ve 6. ayda değerlendirilen parametreler aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 3- 7: Çalışma izlem şeması

3.6 I-PRF ve Mikroğneleme İşlemleri

3.6.1 I-PRF'in Hazırlanması

Her hasta için bütün işlemlerden önce 20 ml enjektörle tek seferde alınan venöz kan, zaman kaybetmeden her bir tüpte anti-pıhtılaştırıcı (EDTA veya CA) olmadan 10 ml tam kan olacak şekilde iki adet I-PRF tüplerine aktarıldı. I-PRF tüpleri santrifüj cihazına karşılıklı yerleştirildi. Oda sıcaklığında, 700 rpm'de (santrifüj cihazının bir dakika içerisinde gerçekleştirdiği devir sayısı) 3 dakika santrifüj edildi [14]. Elde edilen I-PRF'ler 21 gauge'luk enjektör iğnelerinin yardımıyla 2.5 cc'lik dental enjektörlere çekildi. I-PRF çekilen dental enjektörlerin uçları değiştirilip 27 gauge büyüklüğündeki dental enjektör iğne uçları takılarak, I-PRF'ler kullanıma hazır hale getirilmiştir.



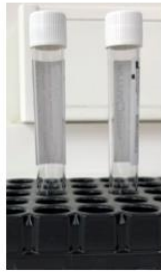
Santrifüj cihazı



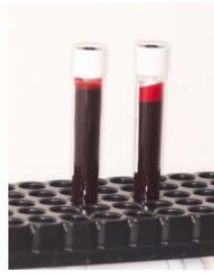
Kan alma seti



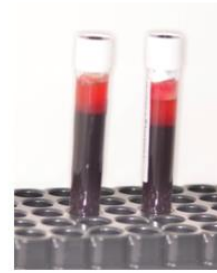
20 ml enjektörle tek seferde venöz kan alınması



I-PRF tüpleri



I-PRF tüplerine alınan
10'ar ml tam kan



Santrifüj edildikten
sonra tam kandan I-
PRF elde edilmesi



2.5 cc'lik dental
enjektöre çekilen
I-PRF

Şekil 3- 8: I-PRF'nin hazırlanma aşamaları

3.6.2 Mikroğneleme Uygulaması

I-PRF'e ek mikroğneleme yapılacak olan çalışma bölgesine, mikroğneleme uygulamak amacıyla glukometreler için üretilmiş 30 gauge (30 gauge=0.010 inch=0,255 mm) büyüklüğündeki lanset iğneler (Ens medikal mikro çek lancet 30 gauge) kullanılmıştır. Oral mukozaya özel dizayn edilen dermoroller ve dermapen

cihazları olmadığı için lanset iğneleri dokuya dik gelecek şekilde kemik teması alınarak uygulanmıştır. Mandibuladaki Mİ+I-PRF yapılacak bölgedeki santral dişin mezial hizasından, kanin dişin distaline kadar olan bölgedeki keratinize dişetine lanset yardımıyla sırasıyla vetikal, diagonal ve horizontal yönde Mİ uygulanmıştır. Keratinize dişeti vertikal ve horizontal yönde mm cinsinden ölçülmüştür. Oran orantı kurularak, 1 cm²'de yaklaşık 250 mikrokanal olacak şekilde uygulanacak bölgedeki mikrokanal sayısı hesaplanmıştır [15, 179]. Uygulama sonrasında iğne ucu kanamalarını kontrol altına alabilmek için serum fizyolojik ile nemlendirilmiş spanç dudak ile dişeti arasına yerleştirilmiştir [15]. Yaklaşık 15 dakika sonra spanç uygulama bölgesinden uzaklaştırılmıştır.



Şekil 3- 9: Mikroğneleme işleminde kullanılan 30 gauge büyüklüğündeki lansetler

3.7 Uygulama Protokolü

Araştırmamız splint-mouth olarak dizayn edilmiş randomize kontrollü prospektif bir çalışmadır. Çalışma alanı olarak seçilen mandibular anterior bölgenin bir tarafına sadece I-PRF diğer tarafa da I-PRF uygulamasına ek mikroğneleme işlemi uygulandı.

Hastaların mandibular anterior bölgesine işleme başlamadan %20 benzokain içeren topikal anestezi gel (VISION Pat Gel) uygulanmıştır.

MI+I-PRF Grubu: Mikroğneleme işleminin hemen akabinde hazırlanan I-PRF çalışma bölgesindeki mukogingival sınırın apikalinden enjekte edildi. Uygulama sonrası serum fizyolojikli steril gazlı bez ile pansuman yapıldı.

I-PRF Grubu: Hazırlanan I-PRF çalışma bölgesindeki mukogingival sınırın apikalinden enjekte edildi. Uygulama sonrası serum fizyolojikli steril gazlı bez ile pansuman yapıldı.

Hastalarımıza 10 gün arayla toplam 4 seans I-PRF ve mikroğneleme işlemlerimiz uygulanmıştır [191, 192]. Hastaların işlemlerden sonra 6 ay boyunca her ay kontrolleri yapılmıştır.

İşlemler sırasında ve sonrasında 6 ay takip döneminde herhangi bir komplikasyonla karşılaşmamıştır.



Uygulamalardan önce ince dişeti fenotipi



Test bölgesine mikroğneleme işlemi



Mikroğneleme işleminden hemen sonra



2,5 cc enjektöre çekilmiş I-PRF



I-PRF'nin hem test hem kontrol bölgesine enjeksiyonu



1. uygulamadan hemen sonra



1. uygulamadan sonra 3.gün



1. uygulamadan sonra 7.gün

Şekil 3- 10: I-PRF ve mikroğneleme işlemlerinin uygulanma protokolü

3.8 Uygulama Sonrası Bakım

Hastalara işlem sonrasında I-PRF in enjeksiyon bölgesinde kalıp jel haline gelebilmeleri amacıyla ilk bir saat boyunca yemek yememelerini ve mümkün olduğunca alt anterior bölgedeki mental kaslarını daha az kullanacak mimik yapmaları önerildi.

3.9 İstatistiksel Değerlendirmeler:

Sürekli değişkenleri tanımlamak için tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Bağımsız ve normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki değişkenin karşılaştırması Mann Whitney U testi ile yapılmıştır.

Bağımlı ve normal dağılıma uygunluk göstermeyen ikiden fazla değişkenin karşılaştırması Friedman testi ile yapılmıştır. $p < 0,05$ olan parametreler anlamlı bulunmuş olup, Post-Hoc ikili karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile test edilmiş ve anlamlılık kriteri olarak Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Buna göre; $0,05/21$ (Karşılaştırma sayısı)= $0,0023$ 'ten küçük olan karşılaştırmalar istatistiksel anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

Normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki sürekli değişken arasındaki ilişkiyi analiz etmek için Spearman's rho korelasyon analizi kullanılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir. Analizler MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2013) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4 BULGULAR

4.1 Ölçümler Arası ve Gruplar Arası Karşılaştırma

Tablo 4- 1: Dişeti kalınlığı değerinin ölçümler arası ve gruplar arası karşılaştırılması

	I-PRF	Mİ+ I-PRF	p ¹	
	Ort.±SS	Ort.±SS		
	Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)		
DK	Başlangıç	0,43±0,14 0,4(0,2-0,76)	0,4±0,14 0,37(0,2-0,78)	0,087
	1.ay	0,61±0,14 0,61(0,27-0,89)	0,62±0,14 0,65(0,28-0,9)	0,370
	2.ay	0,6±0,13 0,6(0,36-0,83)	0,63±0,12 0,63(0,35-0,93)	0,080
	3.ay	0,62±0,13 0,62(0,36-0,89)	0,65±0,13 0,65(0,3-0,98)	0,128
	4.ay	0,62±0,13 0,6(0,39-0,93)	0,64±0,11 0,64(0,39-0,86)	0,117
	5.ay	0,63±0,12 0,62(0,41-0,94)	0,66±0,11 0,66(0,39-0,94)	0,067
	6.ay	0,62±0,11 0,61(0,42-0,86)	0,66±0,12 0,66(0,4-0,99)	0,007
	p*	<0,001	<0,001	

*Friedman p (Ölçümlerarası) (p < 0,05), ¹Mann-Whitney U p (Gruplararası) (p < 0,05)

Tablo 4- 2: Keratinize dişeti genişliği değerinin ölçümler arası ve gruplar arası karşılaştırılması

	I-PRF	Mİ+ I-PRF	p¹
	Ort.±SS	Ort.±SS	
	Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)	
Başlangıç	2,98±1,1	2,94±1,21	0,746
	3(0,5-6,1)	3(0,5-7)	
1.ay	2,99±1,09	2,95±1,22	0,824
	3(0,5-6,1)	3(0,5-7)	
2.ay	2,99±1,09	2,96±1,22	0,838
	3(0,5-6,1)	3(0,5-7)	
3.ay	2,99±1,09	2,97±1,22	0,906
	3(0,5-6,1)	3(0,5-7)	
4.ay	2,99±1,09	2,98±1,22	0,937
	3(0,5-6,1)	3(0,5-7)	
5.ay	2,99±1,09	2,98±1,22	0,966
	3(0,5-6,1)	3(0,5-7)	
6.ay	2,99±1,09	2,99±1,22	0,984
	3(0,5-6,1)	3(0,65-7)	
p*	0,058	<0,001	

*Friedman p (Ölçümlerarası) (p<0,05), ¹Mann-Whitney U p (Gruplararası) (p < 0,05)

Çalışmanın başlangıcında DK ve KDG gruplar arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (Mann-Whitney U p > 0,05), (Tablo 4-1 ve 4-2). Çalışma yapıldıktan sonra kontrol seanslarında alınan DK ölçümleri değerlendirildiğinde 1. ay, 2. ay, 3. ay, 4. ay ve 5. ay ölçümleri gruplar arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken (Mann-Whitney U p > 0,05), 6. ayda p=0,007 (Mann-Whitney U p < 0,05) değeri ile Mİ+I-PRF grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (Tablo 4-1).

I-PRF ve Mİ+I-PRF gruplarında DK ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır (DK, I-PRF ve Mİ+I-PRF p < 0,001), (Friedman test p değerleri) (Tablo

4-1). Tablo 4-1'deki dağılımlar ve 7 ölçüm için yapılan karşılaştırma sonucunda Tablo 4-3'de Post-Hoc ikili karşılaştırma tablosu verilmiştir. Bu tabloda ortalamalar arasındaki % değişim ve Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarının p değerleri verilmiştir. I-PRF ve Mİ+I-PRF gruplarında DK'nın başlangıç ölçümlerinin diğer ölçümlere göre istatistiksel anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür (Wilcoxon $p < 0,0023$ Bonferroni düzeltmesi). Diğer ölçümler arası ikili karşılaştırmalar da ise $p > 0,0023$ olduğundan istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. Şekil 4-1'de uygulama öncesinde ve kontrol seansları arasında grupların ortalama DK miktarının değişim grafiği verilmiştir.

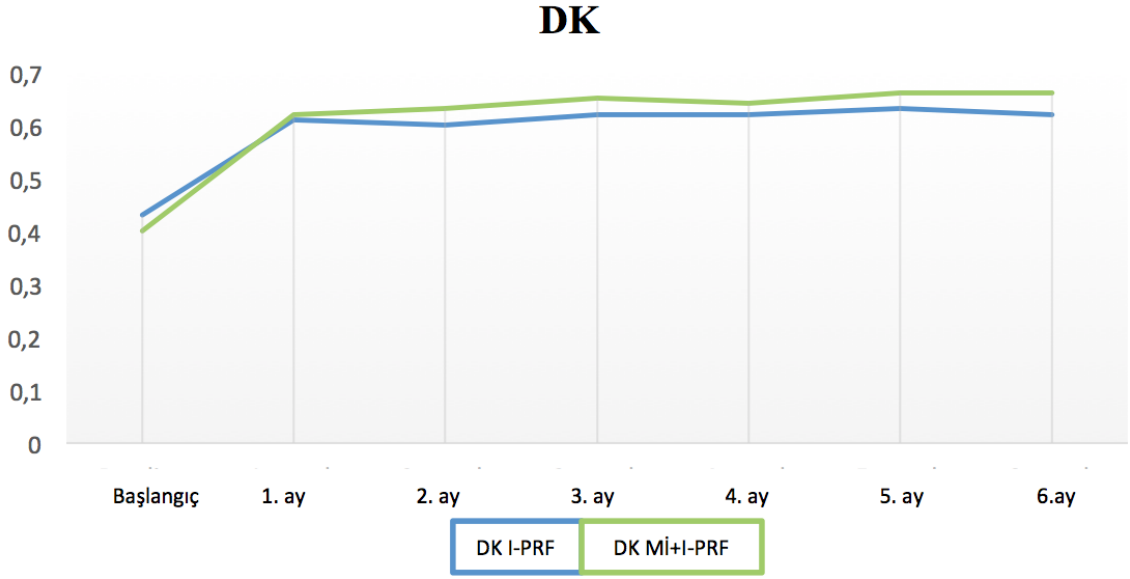
Keratinize dişeti genişliği açısından Mann-Whitney U testi ile gruplar arası karşılaştırma yapıldığında I-PRF ve Mİ+I-PRF grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (Mann-Whitney U $p > 0,05$), (Tablo 4-2).

Ölçümlerarası değerlendirmede Mİ+I-PRF grubunda KDG ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık varken, I-PRF grubunda istatistiksel anlamlı farklılık yoktur (KDG I-PRF $p > 0,05$, KDG Mİ+I-PRF $p < 0,001$) (Friedman test p değerleri) (Tablo 4-2). Tablo 4-2'deki dağılımlar ve 7 ölçüm için yapılan karşılaştırma sonucunda Tablo 4-3'deki Post-Hoc ikili karşılaştırma tablosu verilmiştir. Bu tabloda ortalamalar arasındaki % değişim ve Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarının p değerleri verilmiştir. Mİ+I-PRF grubunda KDG'nin başlangıç ölçümü ile (1.ay ölçümü hariç) 2. ay, 3. ay, 4. ay ve 5. ay ölçümlerine göre istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur ve başlangıç ortalamasının daha düşük olduğu görülmüştür ($p < 0,0023$ Wilcoxon test Bonferroni düzeltmesi). KDG'nin başlangıç ölçümü ile 1. ay ölçümü arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,0023$ Wilcoxon test Bonferroni düzeltmesi). 1.ay ile 2.ay karşılaştırması dışındaki kontrol seansları arasındaki karşılaştırmalar anlamlı bulunmuştur ve 1.ay ortalaması daha düşüktür. 2.ay ile 3, 4, 5 ve 6.ay arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır ve 2.ay ortalaması daha düşüktür. 3.ay ile 5, 6.ay arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır ve 3.ay ortalaması daha düşüktür. 4 ve 6.ay arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır ve 4.ay ortalaması daha düşüktür. Diğer ölçümler arası ikili karşılaştırmalar da ise $p > 0,0023$ olduğundan istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. Şekil 4-2'de uygulama öncesinde ve kontrol seansları arasında grupların ortalama KDG miktarının değişim grafiği verilmiştir.

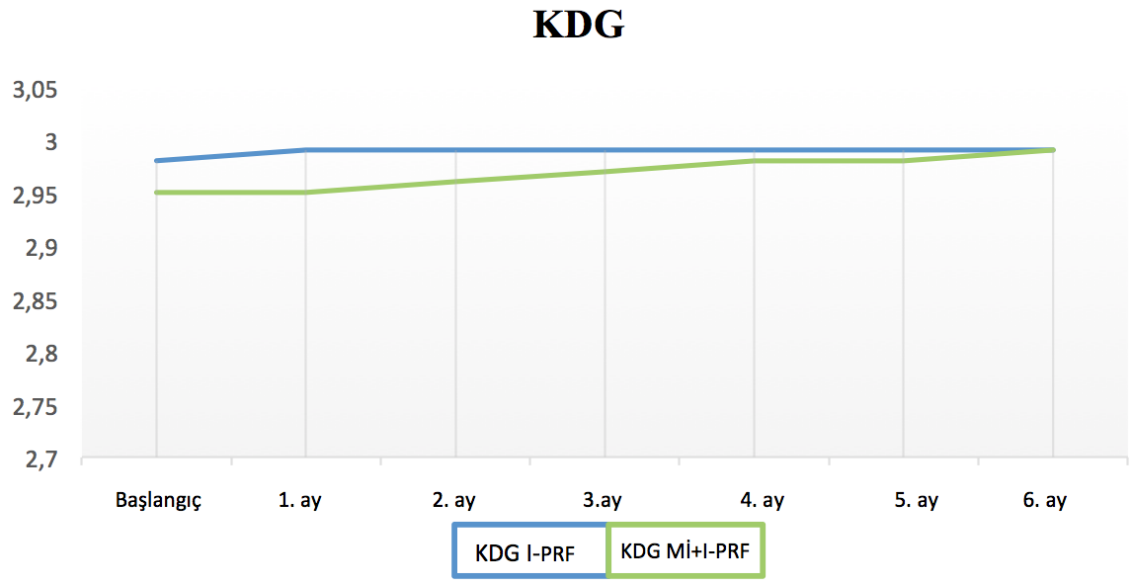
Tablo 4- 3: Ölçümler arası Post-Hoc ikili karşılaştırma tablosunda ortalamalar arasındaki % değişim ve p değerleri verilmiştir.

Post-Hoc İkili Karşılaştırmalar	DK_I-PRF		DK_Mİ+I-PRF		KDG_I-PRF		KDG_Mİ+I-PRF	
	% değişim	p	% değişim	p	% değişim	p	% değişim	p
Başlangıç - 1.ay	41,86	<0,001	55,00	<0,001	0,34	0,038	0,00	0,007
Başlangıç - 2.ay	39,53	<0,001	57,50	<0,001	0,34	0,038	0,34	0,001
Başlangıç - 3.ay	44,19	<0,001	62,50	<0,001	0,34	0,015	0,68	<0,001
Başlangıç - 4.ay	44,19	<0,001	60,00	<0,001	0,34	0,007	1,02	<0,001
Başlangıç - 5.ay	46,51	<0,001	65,00	<0,001	0,34	0,010	1,02	<0,001
Başlangıç - 6.ay	44,19	<0,001	65,00	<0,001	0,34	0,010	1,36	<0,001
1.ay - 2.ay	-1,64	0,322	1,61	0,659	0,00	1,000	0,34	0,041
1.ay - 3.ay	1,64	0,508	4,84	0,104	0,00	0,180	0,68	<0,001
1.ay - 4.ay	1,64	0,450	3,23	0,155	0,00	0,068	1,02	<0,001
1.ay - 5.ay	3,28	0,026	6,45	0,019	0,00	0,109	1,02	<0,001
1.ay - 6.ay	1,64	0,136	6,45	0,004	0,00	0,109	1,36	<0,001
2.ay - 3.ay	3,33	0,033	3,17	0,035	0,00	0,180	0,34	<0,001
2.ay - 4.ay	3,33	0,025	1,59	0,240	0,00	0,068	0,68	<0,001
2.ay - 5.ay	5,00	0,011	4,76	0,037	0,00	0,109	0,68	<0,001
2.ay - 6.ay	3,33	0,022	4,76	0,006	0,00	0,109	1,01	<0,001
3.ay - 4.ay	0,00	0,915	-1,54	0,350	0,00	0,180	0,34	0,020
3.ay - 5.ay	1,61	0,178	1,54	0,653	0,00	0,317	0,34	0,001
3.ay - 6.ay	0,00	0,766	1,54	0,236	0,00	0,317	0,67	<0,001
4.ay - 5.ay	1,61	0,127	3,13	0,043	0,00	0,317	0,00	0,006
4.ay - 6.ay	0,00	0,758	3,13	0,015	0,00	0,317	0,34	<0,001
5.ay - 6.ay	-1,59	0,283	0,00	0,718	0,00	1,000	0,34	0,010

DK:Dişeti Kalınlığı, KDG:Keratinize Dişeti Genişliği. Wilcoxon test $p < 0,0023$
Benfori Düzeltmesi



Şekil 4- 1: Grupların ortalama dişeti kalınlıklarının değişim grafiği



Şekil 4- 2: Grupların ortalama keratinize dişeti genişliğinin değişim grafiği

4.2 Diş Numaralarına Göre Ölçümler Arası ve Gruplar Arası Karşılaştırma

Tablo 4- 4: Diş numaralarına göre dişeti kalınlığı değerinin ölçümler arası ve gruplar arası karşılaştırılması

	1.diş (Santral Diş)			2.diş (Lateral Diş)			3.diş (Kanin Diş)		
	I-PRF	Mİ+I-PRF	p ¹	I-PRF	Mİ+I-PRF	p ¹	I-PRF	Mİ+I-PRF	p ¹
	Ort.±SS	Ort.±SS		Ort.±SS	Ort.±SS		Ort.±SS	Ort.±SS	
	Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)		Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)		Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)	
Başlangıç	0,43±0,13	0,39±0,14	0,149	0,45±0,13	0,41±0,15	0,281	0,41±0,16	0,4±0,14	0,787
	0,4(0,2-0,71)	0,34(0,21-0,71)		0,43(0,21-0,72)	0,41(0,2-0,71)		0,36(0,2-0,76)	0,36(0,2-0,78)	
1.ay	0,59±0,15	0,61±0,14	0,586	0,63±0,13	0,65±0,15	0,549	0,61±0,15	0,62±0,14	0,564
	0,59(0,27-0,85)	0,64(0,32-0,82)		0,64(0,4-0,85)	0,67(0,32-0,9)		0,58(0,34-0,89)	0,64(0,28-0,81)	
2.ay	0,58±0,12	0,61±0,14	0,390	0,6±0,13	0,64±0,12	0,308	0,61±0,13	0,63±0,11	0,308
	0,57(0,36-0,83)	0,62(0,35-0,9)		0,61(0,36-0,81)	0,66(0,43-0,93)		0,6(0,4-0,83)	0,63(0,39-0,81)	
3.ay	0,62±0,11	0,64±0,12	0,653	0,64±0,13	0,67±0,15	0,453	0,6±0,14	0,65±0,12	0,143
	0,62(0,4-0,86)	0,64(0,38-0,98)		0,65(0,38-0,89)	0,68(0,33-0,93)		0,61(0,36-0,85)	0,64(0,3-0,94)	
4.ay	0,62±0,11	0,62±0,11	0,778	0,63±0,13	0,67±0,12	0,164	0,62±0,14	0,64±0,11	0,359
	0,63(0,43-0,91)	0,61(0,39-0,82)		0,61(0,42-0,93)	0,69(0,41-0,86)		0,57(0,39-0,85)	0,64(0,41-0,86)	
5.ay	0,64±0,1	0,63±0,1	0,807	0,65±0,13	0,69±0,12	0,109	0,62±0,12	0,66±0,12	0,081
	0,62(0,45-0,86)	0,63(0,39-0,84)		0,63(0,41-0,94)	0,69(0,45-0,94)		0,58(0,44-0,84)	0,66(0,41-0,9)	
6.ay	0,62±0,1	0,66±0,12	0,142	0,63±0,1	0,68±0,11	0,054	0,62±0,11	0,66±0,12	0,197
	0,6(0,44-0,86)	0,66(0,4-0,99)		0,63(0,43-0,79)	0,67(0,42-0,89)		0,61(0,42-0,84)	0,64(0,42-0,86)	
p*	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	

*Friedman p (Ölçümlerarası) (p<0,05), ¹Mann-Whitney U p (Gruplar arası) (p < 0,05) 1. Diş: Santral Diş, 2. Diş: Lateral Diş, 3. Diş: Kanin Diş

Tablo 4- 5: Diş numarasına göre keratinize dişeti genişliği değerinin ölçümler arası ve gruplar arası karşılaştırılması

	1.diş (Santral Diş)			2.diş (Lateral Diş)			3.diş (Kanin Diş)			
	I-PRF	Mİ+I-PRF	p ¹	I-PRF	Mİ+I-PRF	p ¹	I-PRF	Mİ+I-PRF	p ¹	
	Ort.+SS	Ort.+SS		Ort.+SS	Ort.+SS		Ort.+SS	Ort.+SS		
	Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)		Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)		Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)		
KDG	Başlangıç	2,78±1	2,7±1,11	0,903	3,42±1,06	3,44±0,96	0,772	2,75±1,13	2,68±1,4	0,542
		2,8(0,5-5,7)	2,9(0,5-4,45)		3,35(1-6,1)	3,15(1,7-6)		2,7(1-5,8)	2,4(0,5-7)	
	1.ay	2,78±1	2,7±1,11	0,867	3,42±1,05	3,46±0,97	0,847	2,76±1,13	2,69±1,41	0,568
		2,8(0,5-5,7)	2,9(0,5-4,45)		3,35(1-6,1)	3,2(1,7-6,2)		2,7(1,1-5,8)	2,4(0,5-7)	
	2.ay	2,78±1	2,7±1,11	0,867	3,42±1,05	3,46±0,97	0,847	2,76±1,13	2,7±1,41	0,585
		2,8(0,5-5,7)	2,9(0,5-4,45)		3,35(1-6,1)	3,2(1,7-6,2)		2,7(1,1-5,8)	2,4(0,5-7)	
	3.ay	2,79±1	2,73±1,1	0,837	3,42±1,05	3,48±0,98	0,908	2,76±1,13	2,71±1,41	0,617
		2,8(0,5-5,7)	2,9(0,5-4,45)		3,35(1-6,1)	3,2(1,7-6,2)		2,7(1,1-5,8)	2,4(0,5-7)	
	4.ay	2,79±1	2,73±1,1	0,817	3,43±1,05	3,48±0,98	0,923	2,77±1,12	2,72±1,41	0,626
		2,8(0,5-5,7)	2,9(0,5-4,45)		3,38(1-6,1)	3,2(1,7-6,2)		2,7(1,1-5,8)	2,4(0,55-7)	
	5.ay	2,79±1	2,74±1,1	0,812	3,42±1,05	3,49±0,99	0,979	2,77±1,12	2,73±1,41	0,630
		2,8(0,5-5,7)	2,9(0,5-4,45)		3,35(1-6,1)	3,2(1,7-6,2)		2,7(1,1-5,8)	2,4(0,6-7)	
	6.ay	2,79±1	2,75±1,09	0,788	3,42±1,05	3,49±0,99	0,990	2,77±1,12	2,73±1,41	0,630
		2,8(0,5-5,7)	2,9(0,65-4,45)		3,35(1-6,1)	3,2(1,7-6,25)		2,7(1,1-5,8)	2,4(0,65-7)	
	p*	0,059	<0,001		0,079	<0,001		0,062	<0,001	

Friedman p* (Ölçümlerarası)(p < 0,05), Mann-Whitney U p¹ (Gruplararası) (p < 0,05)

Tablo 4- 6: Diş numarasına göre dişeti kalınlığının ölçümler arası Post-Hoc ikili karşılaştırma tablosunda ortalamalar arasındaki % değişim ve p değerleri verilmiştir

Post-Hoc İkili Karşılaştırmalar	1.diş Santral				2.diş Lateral				3.diş Kanin			
	DK_I-PRF		DK_Mİ+I-PRF		DK_I-PRF		DK_Mİ+I-PRF		DK_I-PRF		DK_Mİ+I-PRF	
	% değişim	p	% değişim	p	% değişim	p	% değişim	p	% değişim	p	% değişim	p
Baş. - 1.ay	37,21	<0,001	56,41	<0,001	40,00	<0,001	58,54	<0,001	48,78	<0,001	55,00	<0,001
Baş. - 2.ay	34,88	<0,001	56,41	<0,001	33,33	<0,001	56,10	<0,001	48,78	<0,001	57,50	<0,001
Baş. - 3.ay	44,19	<0,001	64,10	<0,001	42,22	<0,001	63,41	<0,001	46,34	<0,001	62,50	<0,001
Baş. - 4.ay	44,19	<0,001	58,97	<0,001	40,00	<0,001	63,41	<0,001	51,22	<0,001	60,00	<0,001
Baş. - 5.ay	48,84	<0,001	61,54	<0,001	44,44	<0,001	68,29	<0,001	51,22	<0,001	65,00	<0,001
Baş. - 6.ay	44,19	<0,001	69,23	<0,001	40,00	<0,001	65,85	<0,001	51,22	<0,001	65,00	<0,001
1.ay - 2.ay	-1,69	0,770	0,00	0,945	-4,76	0,198	-1,54	0,915	0,00	0,875	1,61	0,446
1.ay - 3.ay	5,08	0,331	4,92	0,339	1,59	0,531	3,08	0,354	-1,64	0,610	4,84	0,398
1.ay - 4.ay	5,08	0,350	1,64	0,574	0,00	0,815	3,08	0,395	1,64	0,543	3,23	0,323
1.ay - 5.ay	8,47	0,012	3,28	0,593	3,17	0,645	6,15	0,063	1,64	0,629	6,45	0,089
1.ay - 6.ay	5,08	0,181	8,20	0,048	0,00	0,734	4,62	0,238	1,64	0,404	6,45	0,095
2.ay - 3.ay	6,90	0,034	4,92	0,255	6,67	0,061	4,69	0,164	-1,64	0,689	3,17	0,365
2.ay - 4.ay	6,90	0,096	1,64	0,700	5,00	0,125	4,69	0,295	1,64	0,603	1,59	0,742
2.ay - 5.ay	10,34	0,004	3,28	0,583	8,33	0,221	7,81	0,048	1,64	0,620	4,76	0,267
2.ay - 6.ay	6,90	0,089	8,20	0,032	5,00	0,178	6,25	0,094	1,64	0,309	4,76	0,308
3.ay - 4.ay	0,00	0,645	-3,13	0,209	-1,56	0,376	0,00	0,992	3,33	0,253	-1,54	0,651
3.ay - 5.ay	3,23	0,352	-1,56	0,881	1,56	0,638	2,99	0,346	3,33	0,308	1,54	0,940
3.ay - 6.ay	0,00	0,646	3,13	0,206	-1,56	0,349	1,49	0,562	3,33	0,352	1,54	0,769
4.ay - 5.ay	3,23	0,065	1,61	0,709	3,17	0,344	2,99	0,141	0,00	0,993	3,13	0,100
4.ay - 6.ay	0,00	0,906	6,45	0,046	0,00	0,788	1,49	0,368	0,00	0,776	3,13	0,190
5.ay - 6.ay	-3,13	0,064	4,76	0,109	-3,08	0,688	-1,45	0,399	0,00	0,524	0,00	0,891

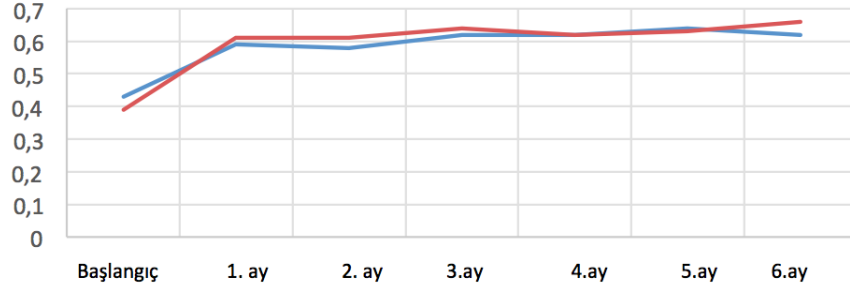
Wilcoxon test p < 0,0023 Benfori Düzeltmesi, 1. Diş: Santral Diş, 2. Diş: Lateral Diş, 3. Diş: Kanin Diş

Tablo 4- 7: Diş numarasına göre Keratinize Dişeti Genişliğinin ölçümler arası Post-Hoc ikili karşılaştırma tablosunda ortalamalar arasındaki % değişim ve p değerleri verilmiştir

Post-Hoc İkili Karşılaştırmalar	1.diş Santral				2.diş Lateral				3.diş Kanin			
	KDG_I-PRF		KDG_Mİ+I-PRF		KDG_I-PRF		KDG_Mİ+I-PRF		KDG_I-PRF		KDG_Mİ+I-PRF	
	% değişim	p	% değişim	p	% değişim	p	% değişim	p	% değişim	p	% değişim	p
Baş. - 1.ay	0,00	0,317	0,00	0,180	0,00	0,157	0,58	0,102	0,36	0,157	0,37	0,063
Baş. - 2.ay	0,00	0,317	0,00	0,180	0,00	0,157	0,58	0,041	0,36	0,157	0,75	0,016
Baş. - 3.ay	0,36	0,102	1,11	0,041	0,00	0,157	1,16	0,003	0,36	0,157	1,12	0,003
Baş. - 4.ay	0,36	0,102	1,11	0,020	0,29	0,102	1,16	0,002	0,73	0,102	1,49	0,001
Baş. - 5.ay	0,36	0,102	1,48	0,020	0,00	0,157	1,45	0,002	0,73	0,102	1,87	0,001
Baş. - 6.ay	0,36	0,102	1,85	0,003	0,00	0,157	1,45	0,001	0,73	0,102	1,87	0,001
1.ay - 2.ay	0,00	1,000	0,00	1,000	0,00	1,000	0,00	0,157	0,00	1,000	0,37	0,102
1.ay - 3.ay	0,36	0,180	1,11	0,066	0,00	1,000	0,58	0,006	0,00	1,000	0,74	0,006
1.ay - 4.ay	0,36	0,180	1,11	0,046	0,29	0,317	0,58	0,004	0,36	0,317	1,12	0,003
1.ay - 5.ay	0,36	0,180	1,48	0,023	0,00	1,000	0,87	0,005	0,36	0,317	1,49	0,003
1.ay - 6.ay	0,36	0,180	1,85	0,003	0,00	1,000	0,87	0,002	0,36	0,317	1,49	0,002
2.ay - 3.ay	0,36	0,180	1,11	0,066	0,00	1,000	0,58	0,008	0,00	1,000	0,37	0,014
2.ay - 4.ay	0,36	0,180	1,11	0,046	0,29	0,317	0,58	0,006	0,36	0,317	0,74	0,004
2.ay - 5.ay	0,36	0,180	1,48	0,023	0,00	1,000	0,87	0,007	0,36	0,317	1,11	0,004
2.ay - 6.ay	0,36	0,180	1,85	0,003	0,00	1,000	0,87	0,003	0,36	0,317	1,11	0,003
3.ay - 4.ay	0,00	1,000	0,00	0,339	0,29	0,317	0,00	0,180	0,36	0,317	0,37	0,038
3.ay - 5.ay	0,00	1,000	0,37	0,154	0,00	1,000	0,29	0,039	0,36	0,317	0,74	0,015
3.ay - 6.ay	0,00	1,000	0,73	0,011	0,00	1,000	0,29	0,014	0,36	0,317	0,74	0,010
4.ay - 5.ay	0,00	1,000	0,37	0,180	-0,29	0,317	0,29	0,063	0,00	1,000	0,37	0,083
4.ay - 6.ay	0,00	1,000	0,73	0,042	-0,29	0,317	0,29	0,023	0,00	1,000	0,37	0,034
5.ay - 6.ay	0,00	1,000	0,36	0,109	0,00	1,000	0,00	0,157	0,00	1,000	0,00	0,083

Wilcoxon test $p < 0,0023$ Benfori Düzeltmesi, 1. Diş: Santral Diş, 2. Diş: Lateral Diş, 3. Diş: Kanin Diş

1.Diş DK

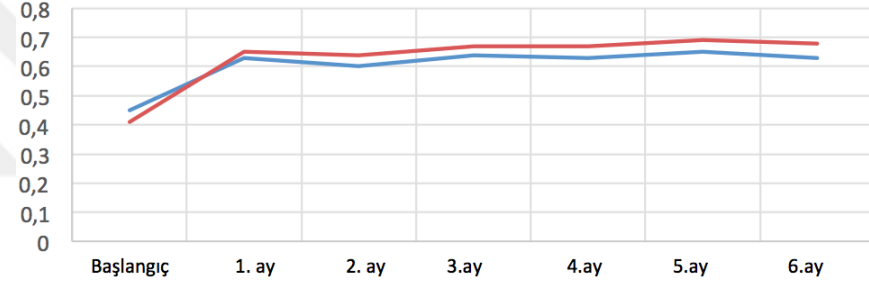


DK I-PRF

DK Mi+I-PRF

(a:1. Diş:Santral Diş)

2.Diş DK

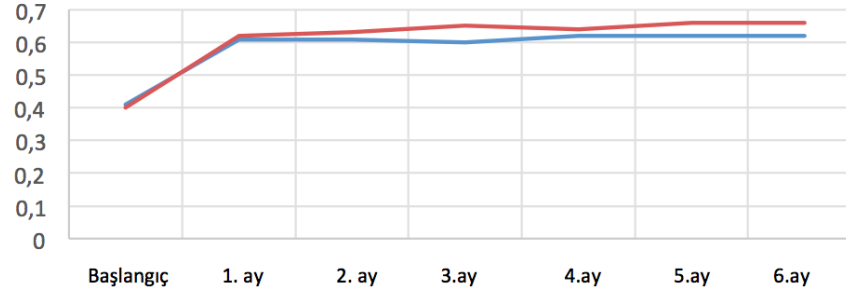


DK I-PRF

DK Mi+I-PRF

(b: 2.Diş:Lateral Diş)

3.Diş DK



DK I-PRF

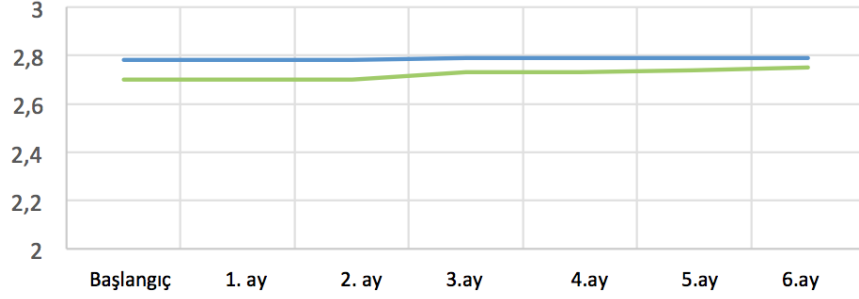
DK Mi+I-PRF

(c: 3.Diş: Kanin Diş)

Şekil 4- 3: Diş numaralarına göre grupların ortalama dişeti kalınlıklarının (DK) değişim grafiği (a):1.diş:Santral, (b):2.diş, (c):3.diş



1.Diş KDG

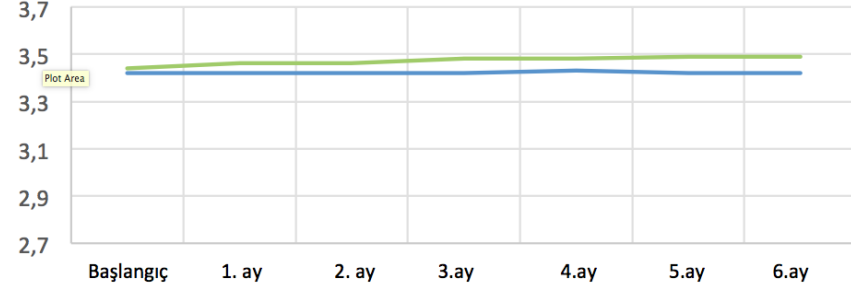


KDG I-PRF

KDG Mi+I-PRF

(a:1. Diş:Santral Diş)

2.Diş KDG

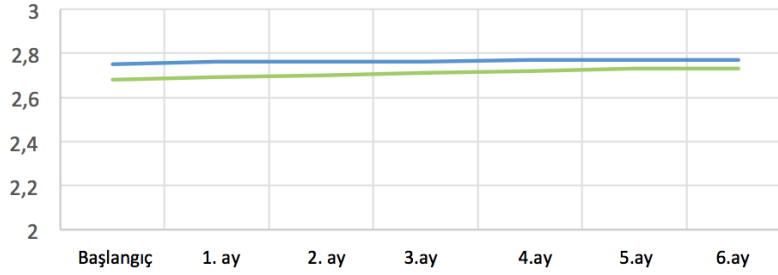


KDG I-PRF

KDG Mi+I-PRF

(b: 2.Diş:Lateral Diş)

3.Diş KDG



KDG I-PRF

KDG Mi+I-PRF

(c: 3. Diş: Kanin Diş)

Şekil 4- 4: Diş numaralarına göre grupların ortalama keratinize dişeti genişliğinin (KDG) değişim grafiği (a):1.diş, (b):2.diş, (c):3.diş

Çalışmanın başlangıcında 1.diş (santal), 2.diş (lateral) ve 3.diş'in (kanin), DK ve KDG değerleri için I-PRF ve Mİ+I-PRF gruplar arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (Mann-Whitney U $p > 0,05$) (Tablo 4-4 ve Tablo 4-5).

Tablo 4-4'de 1.diş, 2.diş ve 3.diş için I-PRF ve Mİ+I-PRF gruplarında DK ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır (1.diş DK I-PRF ve Mİ+I-PRF $p < 0,001$, 2.diş DK I-PRF ve Mİ+I-PRF $p < 0,001$, 3.diş DK I-PRF ve Mİ+I-PRF $p < 0,001$) (Friedman test p değerleri). Tablo 4-4'deki dağılımlar ve 7 ölçüm için yapılan karşılaştırma sonucunda Tablo 4-6'daki Post-Hoc ikili karşılaştırma tablosu verilmiştir. Bu tabloda ortalamalar arasındaki % değişim ve Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarının p değerleri verilmiştir. 1.diş, 2.diş ve 3.diş için I-PRF ve Mİ+I-PRF grubunda DK'nin başlangıç ölçümlerinin diğer ölçümlere göre istatistiksel anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür (Wilcoxon $p < 0,0023$ Bonferroni düzeltmesi). Diğer ölçümler arası ikili karşılaştırmalar da ise $p > 0,0023$ olduğundan istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. Şekil 4-4'de uygulama öncesinde ve kontrol seansları arasında diş numaralarına göre grupların ortalama DK miktarının değişim grafiği verilmiştir.

1.diş, 2.diş ve 3. diş için Mİ+I-PRF grubunda KDG ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Friedman $p < 0,05$), (Tablo 4-5). Tablo 4-5'deki dağılımlar ve 7 ölçüm için yapılan karşılaştırma sonucunda Tablo 4-7'deki Post-Hoc ikili karşılaştırma tablosu verilmiştir. Bu tabloda ortalamalar arasındaki % değişim ve Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarının p değerleri verilmiştir. 2.diş ve 3.diş için KDG'nin Mİ+I-PRF grubunda başlangıç ve 4., 5., 6.aylar arasında ve 1.- 6. ay arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Wilcoxon $p < 0,0023$ Bonferroni düzeltmesi). Şekil 4-4'de uygulama öncesinde ve kontrol seansları arasında diş numaralarına göre grupların ortalama KDG miktarının değişim grafiği verilmiştir.

4.3 Klinik Periodontal İndekslerin Karşılaştırılması

Tablo 4- 8: Periodontal indekslerin aylar içindeki değişimleri ve karşılaştırmaları

	PI	SCD	DÇD	SK	KAS
	Ort.±SS Med. (Min.-Maks.)	Ort.±SS Med. (Min.-Maks.)	Ort.±SS Med. (Min.- Maks.)	Ort.±SS Med. (Min.- Maks.)	Ort.±SS Med. (Min.-Maks.)
Başlangıç	0,17±0,05 0,17(0,06-0,33)	2,04±0,22 2,04(1,51-2,53)	0,04±0,06 0(0-0,23)	7,9±3,3 8,9(0,6-12,8)	2,07±0,22 2,06(1,7-2,55)
1.ay	0,17±0,06 0,15(0,08-0,34)	2,03±0,22 2,04(1,54-2,52)	0,04±0,06 0(0-0,23)	8,1±3,1 7,9(0-13,1)	2,07±0,21 2,05(1,71-2,54)
2.ay	0,16±0,05 0,14(0,08-0,3)	2,04±0,21 2,04(1,51-2,52)	0,04±0,06 0(0-0,23)	7,9±3,1 7,8(1,2-13,2)	2,07±0,21 2,05(1,7-2,52)
3.ay	0,13±0,05 0,12(0,07-0,29)	2,02±0,2 2,02(1,52-2,45)	0,04±0,06 0(0-0,23)	7,7±3 7,2(1,8-12,9)	2,07±0,21 2,04(1,71-2,52)
4.ay	0,13±0,05 0,12(0,07-0,28)	2,03±0,21 2,03(1,51-2,46)	0,04±0,06 0(0-0,23)	7,1±2,9 7,1(1,2-13,1)	2,06±0,2 2,04(1,7-2,49)
5.ay	0,13±0,04 0,13(0,07-0,19)	2,02±0,21 2,01(1,53-2,42)	0,04±0,06 0(0-0,23)	7,3±2,9 6,7(1,2-14,1)	2,05±0,2 2,02(1,71-2,48)
6.ay	0,12±0,04 0,11(0,06-0,22)	2,01±0,21 1,99(1,51-2,49)	0,04±0,06 0(0-0,23)	6,5±2,5 6,5(1,8-10,7)	2,05±0,21 2(1,7-2,49)
p*	<0,001	<0,001	-	0,001	<0,001

Friedman p (Ölçümlerarası)(p < 0,05) (PI:Plak indeksi, SCD:Sondalama derinliği, DÇD:Çekilme derinliği, SK:Sondalamada kanama, KAS:Klinik ataşman seviyesi)

DÇD değerinin başlangıç ve kontrol seansları arasında değişmediği gözlenmiştir. Tablo 4-8’de PI, SCD, SK ve KAS parametrelerinin başlangıç ve kontrol seansları arasındaki toplam 7 ölçüm arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır (PI p < 0,001, SCD p < 0,001, SK p = 0,001, KAS p < 0,001)) (Friedman test p değerleri).

Tablo 4- 8’deki dağılımlar ve 7 ölçüm için yapılan karşılaştırma sonucunda Tablo 4- 9’daki Post-Hoc ikili karşılaştırma tablosu verilmiştir. Tablo 4-9’da ortalamalar arasındaki % değişim ve Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarının p değerleri verilmiştir.

Tablo 4- 9: Periodontal indekslerin (Post-Hoc ikili karşılaştırma tablosunda ortalamalar arasındaki % değişim ve p değerleri verilmiştir

	Pİ		SCD		SK		KAS	
	% değişim	p	% değişim	p	% değişim	p	% değişim	p
Baş. - 1.ay	0,00	0,617	-0,49	0,029	2,53	0,688	0,00	0,126
Baş. - 2.ay	-5,88	0,076	0,00	0,063	0,00	0,724	0,00	0,067
Baş. - 3.ay	-23,53	0,002	-0,98	0,006	-2,53	0,700	0,00	0,007
Baş. - 4.ay	-23,53	<0,001	-0,49	0,002	-10,13	0,092	-0,48	0,002
Baş. - 5.ay	-23,53	<0,001	-0,98	<0,001	-7,59	0,234	-0,97	<0,001
Baş. - 6.ay	-29,41	<0,001	-1,47	<0,001	-17,72	0,013	-0,97	<0,001
1.ay - 2.ay	-5,88	0,025	0,49	0,466	-2,47	0,647	0,00	0,240
1.ay - 3.ay	-23,53	<0,001	-0,49	0,073	-4,94	0,106	0,00	0,032
1.ay - 4.ay	-23,53	0,001	0,00	0,008	-12,35	0,006	-0,48	0,007
1.ay - 5.ay	-23,53	<0,001	-0,49	0,001	-9,88	0,009	-0,97	<0,001
1.ay - 6.ay	-29,41	<0,001	-0,99	<0,001	-19,75	<0,001	-0,97	<0,001
2.ay - 3.ay	-18,75	0,012	-0,98	0,063	-2,53	0,222	0,00	0,074
2.ay - 4.ay	-18,75	0,004	-0,49	0,023	-10,13	0,013	-0,48	0,020
2.ay - 5.ay	-18,75	0,001	-0,98	0,001	-7,59	0,060	-0,97	0,001
2.ay - 6.ay	-25,00	0,001	-1,47	<0,001	-17,72	0,002	-0,97	<0,001
3.ay - 4.ay	0,00	0,869	0,50	0,454	-7,79	0,145	-0,48	0,161
3.ay - 5.ay	0,00	0,546	0,00	0,021	-5,19	0,531	-0,97	0,002
3.ay - 6.ay	-7,69	0,152	-0,50	0,003	-15,58	0,006	-0,97	<0,001
4.ay - 5.ay	0,00	0,458	-0,49	0,052	2,82	0,914	-0,49	0,068
4.ay - 6.ay	-7,69	0,114	-0,99	0,007	-8,45	0,097	-0,49	0,006
5.ay - 6.ay	-7,69	0,405	-0,50	0,117	-10,96	0,049	0,00	0,064

(Pİ:Plak indeksi, SCD:Sondalama derinliği, SK:Sondalamada kanama, KAS:Klinik ataşman seviyesi)Wilcoxon test $p < 0,0023$ Benfori Düzeltmesi

Pİ ve SCD başlangıç ölçümleri ile 4. ay, 5. ay ve 6. ay ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır ve başlangıç ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür. Pİ ve SCD'nin 1. ay ölçümü ile 5. ay ve 6. ay ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır ve 1. ay ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca Pİ'nin 1.ay ölçümü ile 3. ve 4.ay ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır ve 1. ay ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür. Pİ ve SCD'nin 2. ay ölçümü ile 5. ay ve 6. ay ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır ve 2. ay ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür (Wilcoxon $p < 0,0023$ Bonferroni düzeltmesi). Diğer ölçümler arası ikili karşılaştırmalar da ise $p > 0,0023$ olduğundan istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır.

SK'nın 1. ay ölçümü ile 6. ay ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır ve 1.ay ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür. SK'nın 2. ay ölçümü 6. ay ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır ve 2. ay ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür (Wilcoxon $p < 0,0023$ Bonferroni düzeltmesi).

Diğer ölçümler arası ikili karşılaştırmalar da ise $p > 0,0023$ olduğundan istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır.

KAS başlangıç ölçümleri ile 4. ay, 5. ay ve 6. ay ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır ve başlangıç ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür. KAS'nın 1. ay ölçümü ile 5. ay ve 6. ay ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır ve 1.ay ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür. KAS'nın 2. ay ölçümü ile 5. ay ve 6. ay ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır ve 2.ay ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür. KAS'nın 3. ay ölçümü ile 5. ay ve 6. ay ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır ve 3.ay ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür (Wilcoxon $p < 0,0023$ Bonferroni düzeltmesi). Diğer ölçümler arası ikili karşılaştırmalar da ise $p > 0,0023$ olduğundan istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır.

4.4 Periodontal İndekslerin Korelasyon Analizi

Tablo 4-10'da örnek olarak, 3. ay-Başlangıç: (3. ay değerlerinden başlangıç değerleri çıkarıldı ve veriyi özetlemek için bilgi amacıyla tanımlayıcı istatistikler verildi. DÇD değerinin başlangıç ve kontrol seansları arasında sabit olduğundan korelasyon analizine alınmadı.

Tablo 4- 10: Periodontal indekslerin 3. ay-başlangıç, 6. ay-başlangıç ve 6. ay-3. ay'lar arasında korelasyon analizi yapılabilmesi için tanımlayıcı istatistiksel veriler

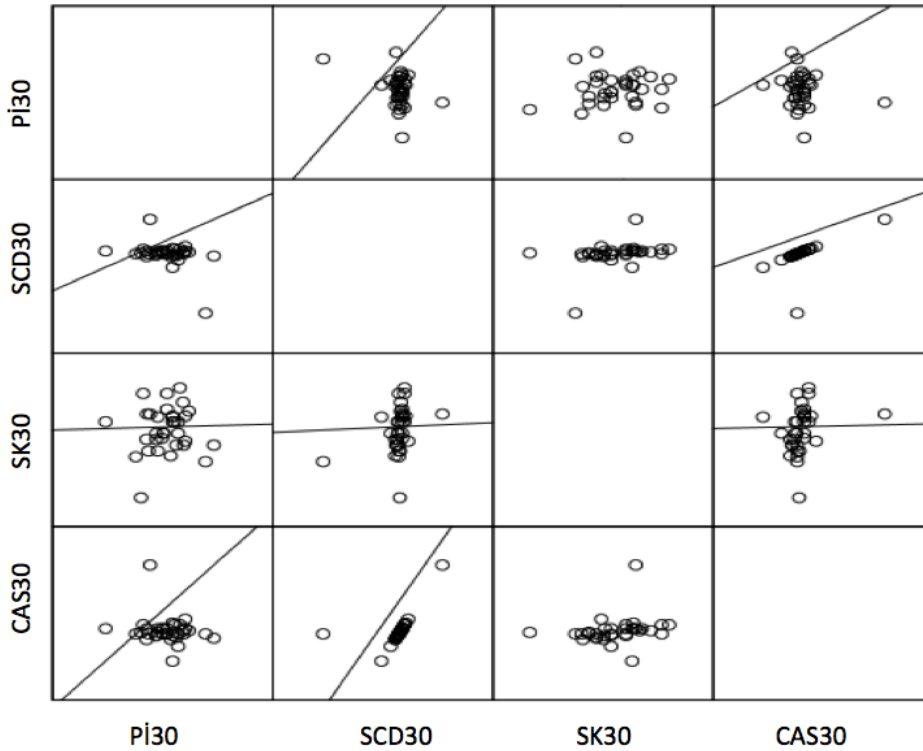
	Pİ	SCD	DÇD	SK	KAS
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS
	Med. (Min.-Maks.)	Med.(Min.-Maks.)	Med.(Min.-Maks.)	Med.(Min.-Maks.)	Med.(Min.-Maks.)
3.ay-Baş.	-0,04±0,07 -0,04(-0,24-0,12)	-0,02±0,08 -0,01(-0,41-0,21)	0 (sabit)	-0,21±2,33 -0,6(-7,2-4,1)	-0,01±0,05 -0,01(-0,11-0,21)
6.ay-Baş.	-0,05±0,05 -0,05(-0,21-0,10)	-0,03±0,03 -0,03(-0,12-0,05)	0 (sabit)	-1,32±2,81 -1,7(-6,5-4,1)	-0,03±0,03 -0,03(-0,12-0,05)
6.ay-3.ay	-0,01±0,04 -0,01(-0,14-0,08)	-0,01±0,08 -0,02(-0,22-0,37)	0 (sabit)	-1,11±2,02 -1,2(-4,7-3)	-0,02±0,04 -0,02(-0,22-0,04)

Tablo 4-11'de 3. ay-başlangıç farkı alınan periodontal indeks parametrelerinin korelasyon analizi incelenmiştir. 3. ay-başlangıç farkı alınan parametreler için SCD ile SK arasında pozitif yönlü orta düzeyde, KAS arasında pozitif yönlü çok iyi düzeyde istatistiksel anlamlı korelasyon vardır. KAS ile SK arasında pozitif yönlü orta düzeyde istatistiksel anlamlı korelasyon vardır.(Spearman's rho $p < 0,05$).

Tablo 4- 11: 3. ay- başlangıç arasında Pİ, KAS, SCD, SK değerleri arasındaki korelasyon analizi

3. ay-Baş.		Pİ	SCD	SK	KAS
Pİ	r	1,000	-0,134	0,094	-0,067
	p		0,456	0,603	0,711
SCD	r	-0,134	1,000	0,506	0,964
	p	0,456		0,003	<0,001
SK	r	0,094	0,506	1,000	0,443
	p	0,603	0,003		0,010
KAS	r	-0,067	0,964	0,443	1,000
	p	0,711	<0,001	0,010	

Spearman's rho

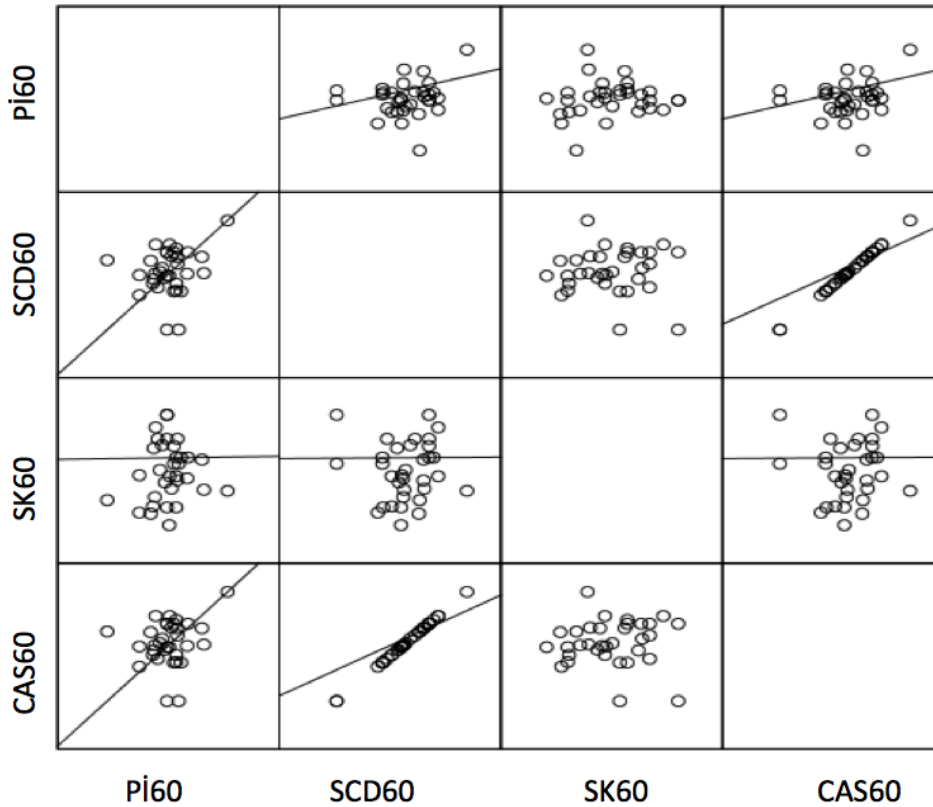


Tablo 4-12’de 6. ay-başlangıç farkı alınan periodontal indeks parametrelerinin korelasyon analizi incelenmiştir. 6. ay-başlangıç farkı alınan parametreler için SCD ile KAS arasında pozitif yönlü çok iyi düzeyde istatistiksel anlamlı korelasyon vardır. (Spearman’s rho $p < 0,05$).

Tablo 4- 12: 6. ay- başlangıç arasında Pİ, KAS, SCD, SK değerleri arasındaki korelasyon analizi

6. ay-Baş.		Pİ	SCD	SK	KAS
Pİ	r	1,000	0,166	0,125	0,159
	p		0,357	0,487	0,378
SCD	r	0,166	1,000	0,179	0,999
	p	0,357		0,320	<0,001
SK	r	0,125	0,179	1,000	0,173
	p	0,487	0,320		0,335
KAS	r	0,159	0,999	0,173	1,000
	p	0,378	<0,001	0,335	

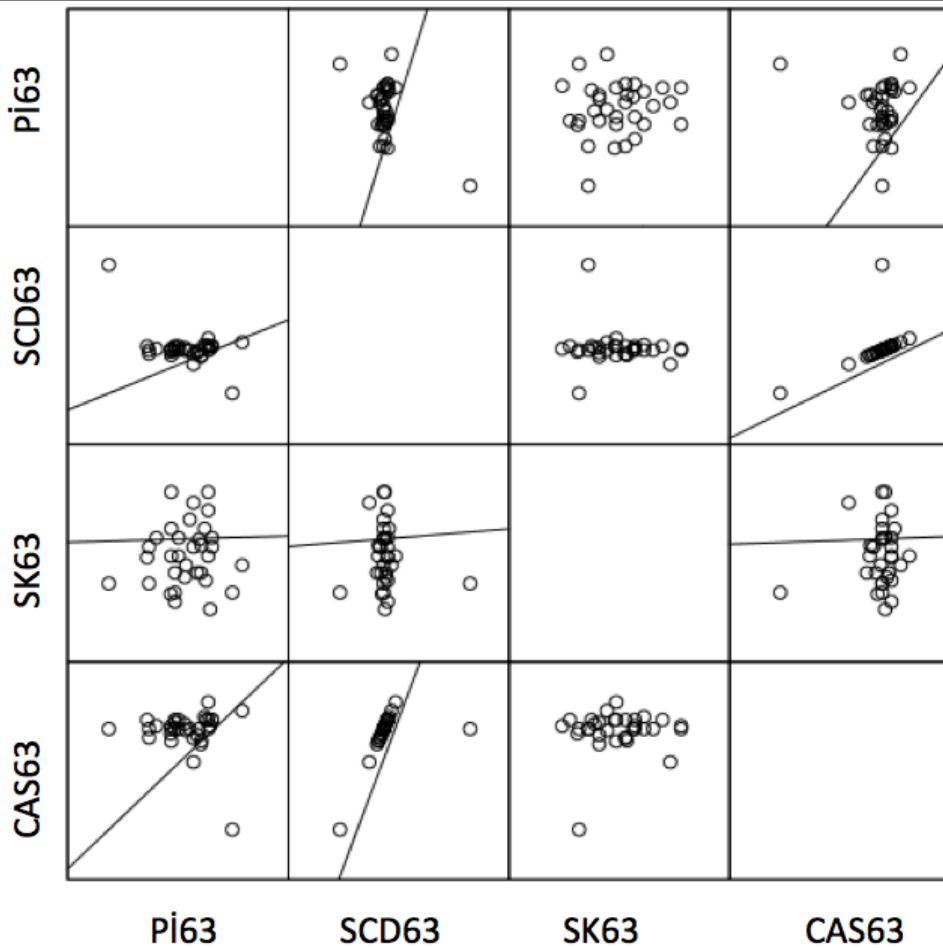
Spearman’s rho



Tablo 4-13’de 6. ay-3. ay farkı alınan periodontal indeks parametrelerinin korelasyon analizi incelenmiştir. 6. ay-3. ay farkı alınan parametreler için SCD ile KAS arasında pozitif yönlü çok iyi düzeyde istatistiksel anlamlı korelasyon vardır.(Spearman’s rho $p < 0,05$).

Tablo 4- 13: 6. ay- başlangıç arasında Pİ, KAS, SCD, SK değerleri arasındaki korelasyon analizi

6. ay-3. ay		Pİ	SCD	SK	KAS
Pİ	r	1,000	0,095	0,115	0,192
	p		0,600	0,522	0,285
SCD	r	0,095	1,000	-0,043	0,954
	p	0,600		0,810	<0,001
SK	r	0,115	-0,043	1,000	0,013
	p	0,522	0,810		0,941
KAS	r	0,192	0,954	0,013	1,000
	p	0,285	<0,001	0,941	

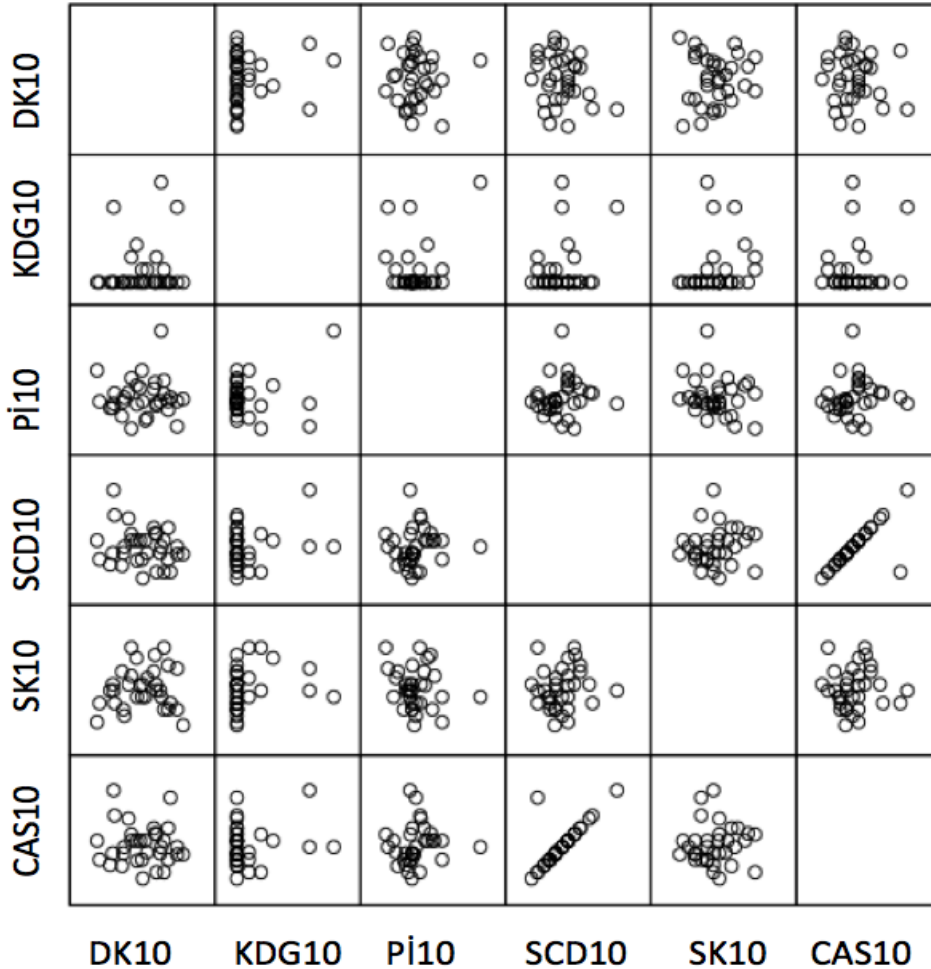


4.5 Dişeti Kalınlığı ve Keratinize Dişeti Genişliği Parametreleri ile Periodontal İndeksler Arasındaki Korelasyon Analizi

Tablo 4-14'de 1. ay-baş. farkı alınan DK ve KDG ile periodontal indeks parametreleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon yoktur (Spearman's rho $p > 0,05$).

Tablo 4- 14: 1. ay-Baş. farkı alınan parametrelerin korelasyonu incelenmiştir

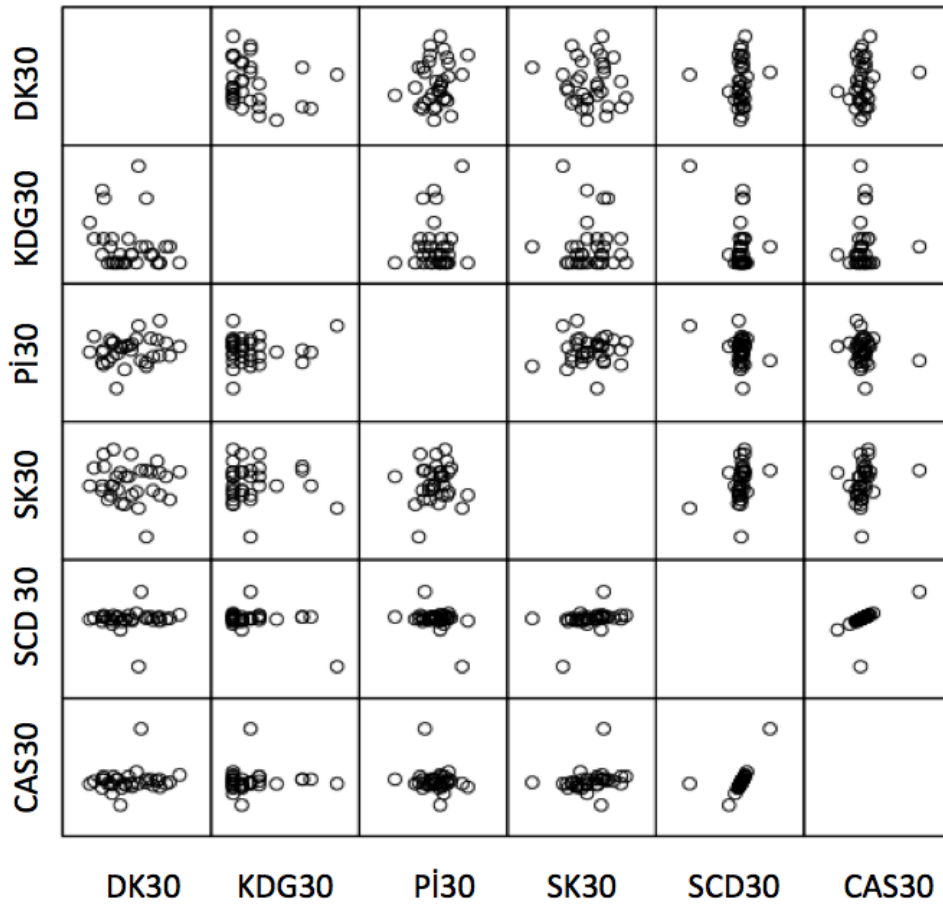
1. ay-Baş.		DK	KDG
Pİ	r	0,018	-0,082
	p	0,920	0,650
SCD	r	-0,175	0,033
	p	0,329	0,854
SK	r	0,021	0,342
	p	0,910	0,051
KAS	r	-0,042	-0,010
	p	0,818	0,956



Tablo 4-15’de 3. ay-baş. farkı alınan DK ve KDG ile periodontal indeks parametreleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon yoktur (Spearman’s rho $p>0,05$).

Tablo 4- 15: 3. ay-Baş. farkı alınan parametrelerin korelasyonu incelenmiştir

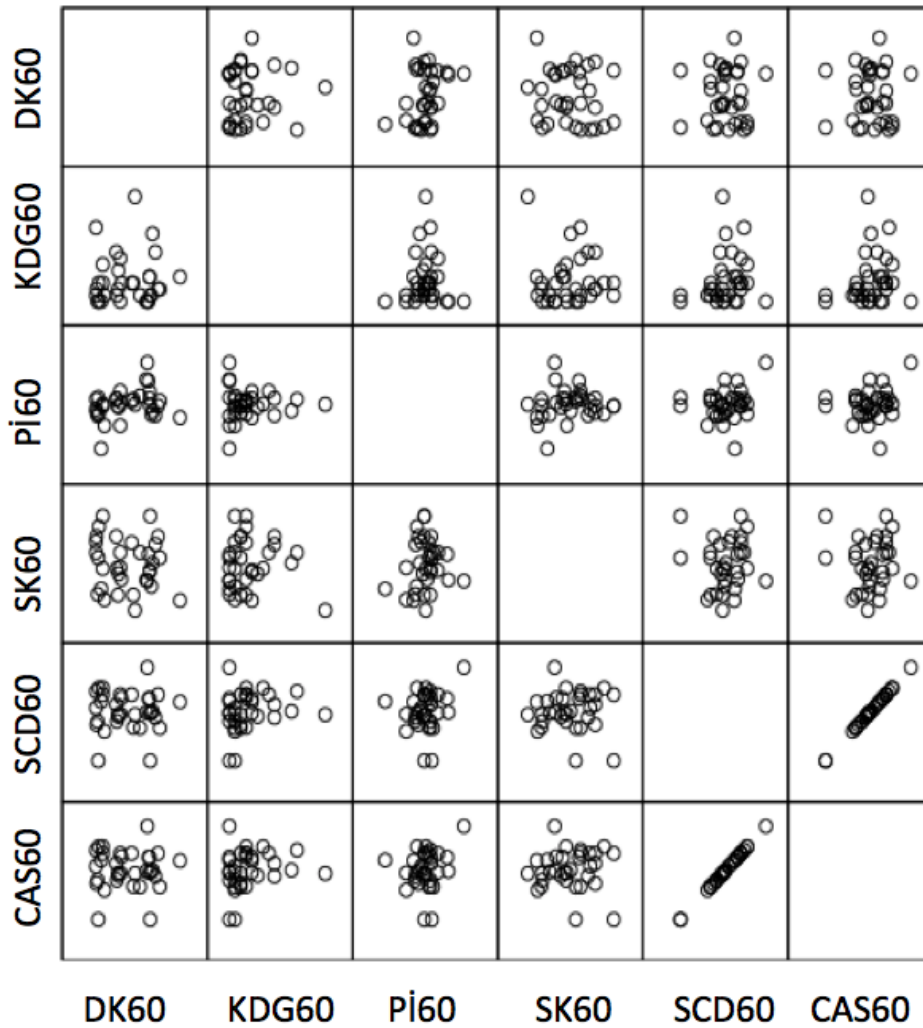
3.ay-Baş.		DK	KDG
PI	r	0,165	-0,037
	p	0,358	0,836
SCD	r	-0,068	0,089
	p	0,708	0,622
SK	r	0,104	0,024
	p	0,565	0,893
KAS	r	0,134	0,115
	p	0,458	0,525



Tablo 4-16'da 6. ay-baş. farkı alınan DK ve KDG ile periodontal indeks parametreleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon yoktur (Spearman's rho $p>0,05$).

Tablo 4- 16: 6. ay-Baş. farkı alınan parametrelerin korelasyonu incelenmiştir

6.ay-Baş.		DK	KDG
Pİ	r	0,149	0,021
	p	0,407	0,908
SCD	r	-0,138	0,095
	p	0,442	0,600
SK	r	-0,062	0,259
	p	0,734	0,145
KAS	r	-0,058	0,257
	p	0,748	0,149



5 TARTIŞMA

"Gingival fenotip" terimi, fasiyal keratinize dokunun kalınlığındaki ve genişliğindeki büyük varyasyonların ortak klinik gözlemini ele almak için sunulmuştur [25, 43]. Gingival biyotip ise [31, 193], fasio-palatal / fasio-lingual boyutta diş etinin kalınlığı olarak tanımlanmaktadır. Azalmış dişeti kalınlığı, periodontal ataşman kaybına ve marjinal dişeti çekilmesine neden olabilen faktörlerden biridir [194].

De Rouck ve ark.[68] ve Fischer ve ark.'larının [195] çalışmaları gingival fenotipin, keratinize dişeti genişliğinden ve papilla yüksekliğinden ziyade dişeti kalınlığı ile daha güçlü bir ilişki gösterdiğini düşündürmektedir. Bu nedenle, birçok çalışmada DK, gingival fenotipin ana belirleyicisi olarak seçilmiştir[196]. 2017 yılında periodontal ve peri-implanter hastalık ve durumların sınıflandırılması için yapılan konsensus raporunda periodontal biyotip terimi periodontal fenotip olarak değiştirilmiştir [4]. Güncel bilgiler ışığında DK çalışmamızın ana belirleyici parametresi olarak seçilmiştir.

Dişeti fenotipinin oluşmasında genetik, büyüme-gelişim, yaş ve cinsiyetin etkisi olduğu bildirilmiştir [26, 33, 44, 196]. Araştırmamıza, yaşları 18 ile 34 arasında değişmekte olan 33 birey dahil edilmiştir. Hasta grubunun 28'i (%84.85) kadın, 5'i (%15.15) erkektir. Çiğneme mukozasının farklı bölgelerinin kalınlıklarının ölçüldüğü çalışmalarda dişeti ve palatinal mukoza kalınlıklarının cinsiyet ile ilişkili olduğunu ve erkeklerin kadınlara göre daha kalın dişeti ve palatinal mukozaya sahip olduklarını belirten çalışmalar olduğu gibi [43, 44, 47, 48, 71, 197], cinsiyetin mukoza kalınlığını etkileyen bir faktör olmadığını savunanlar da vardır [198, 199]. Sadece dişeti kalınlığının cinsiyetle ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda, ince fenotip görülme oranının kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu rapor edilmiştir [33, 34, 72]. Vandana ve Savitha [44], Kolte ve ark. [46], ise alt ve üst çene anterior bölgede dişeti kalınlığı açısından kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Bu bilgiler ışığında, çalışma grubumuzda daha çok kadın hasta olmasının, kadınların dişeti kalınlığının erkeklere göre daha ince olduğu görüşüne bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Gelişim çağındaki çocuklarda alveolar kemiğin büyümeyi sürdürmesi ve dişlerin çeneler üzerindeki yerlerinin değişmesine bağlı olarak dişeti kalınlığının

arttığı belirtilmiştir [37, 44]. Gelişim tamamlandıktan sonra ise yaş arttıkça hücre sayılarının azalması, epitelin incilmesi ve keratinizasyonun azalmasına bağlı dişetin inceldiği bildirilmiştir [44]. Dolayısıyla 18 yaş altı bireyler, dişeti kalınlığında yaşla birlikte dişeti kalınlığında artış elde edilebileceğinden dolayı çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz bireylerin dişeti fenotipini belirlerken esas alınan kriter alt anterior dişlerin DK parametresidir. Çalışmaya dahil edilecek bireylerin DK ölçümlerinin yanıltıcı olmaması açısından hastaların ağız solunumu yapmamalarına ve dişeti büyümesine sebep olabilecek ilaç gruplarından herhangi birini kullanmamalarına dikkat edilmiştir.

Gray [200], sigara kullanımını periodontal mukogingival cerrahi operasyonların başarısını negatif yönde etkileyen ana risk faktörü olarak belirtmiştir. Miller ise, günde ≥ 10 sigara kullanımını kök yüzeyinin tam örtülmesini engelleyen faktörler arasında sayarken, günde ≤ 5 adet sigara içen bireylerle hiç sigara içmeyenlerin tedavi başarı oranlarının benzer olduğunu belirtmektedir [201]. Ancak Harris [202-204] ve Tolmie [205] ise sigaranın periodontal mukogingival cerrahi operasyonlarında başarısızlığa neden olacak bir risk faktörü olmadığı görüşündedirler. Sigara periodontal hastalığın gelişmesi, ilerlemesi ve şiddeti açısından en önemli risk faktörlerinden biridir [206-209]. Bağ dokusunun beslenebilmesi için bölgenin yeterli kanlanması şarttır. Oysaki sigara vazokonstrüksiyona sebep olarak kan akımını yavaşlatmaktadır. Sigaranın içerdiği nikotin ve diğer toksik ürünler dişetin kan akışını, fibroblast proliferasyonunu ve kollojen sentezini azaltmakta, fibroblastların göçünü engellemektedir ve bu durum sigara içenlerdeki zayıf yara iyileşmesini açıklayabilir [210, 211]. Çalışmamızda hastalarda yara iyileşme kaskadını uyarmak, neo-angiogenezisi sağlamak ve büyüme faktörlerin salınımının indüklenmesiyle fibroblastların kollajen yapımını uyarması sonucunda keratinize dişeti kalınlığında artış amaçlanmaktadır. Dolayısıyla konuyla ilgili çalışmalar ışığında sigaranın bölgenin kanlanmasını ve fibroblastların fonksiyonlarını bozarak çalışmanın başarısını düşüreceği düşüncesiyle çalışmamıza sigara içen bireyler dahil edilmemiştir.

Vandana ve ark. [44] yaptıkları çalışmada maksiller ve mandibular anterior dişlerin dişeti kalınlıklarını transgingival sondalama ile değerlendirdikleri çalışmalarında mandibular anterior dişlerin, maxiller anterior dişlere nazaran daha ince olduklarını belirtmişlerdir.

Kaya ve ark. [212] farklı krano-fasiyal morfoloji ile dişeti kalınlığı arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında bölge seçimini maxilla ve mandibula anterior dişler olarak yapmışlardır.

Maraso ve ark. [187] periodontitisi olmayan genç bireylerde dişeti kalınlığı ile dişeti çekilmesinin ters orantılı olduğunu belirttikleri çalışmalarında ikinci premolar dişleri değerlendirmişlerdir.

Patcas ve ark.[213] fenestrasyon ve dehissens varlığını doğru tespit edebilmek için farklı çözünürlüklerde konik ışıklı bilgisayarlı tomografinin doğruluğunu mandibular anterior dişlerin kemik örtüsü üzerinde araştırmışlardır.

Ghassemian ve ark. [214] mandibular anterior dişlerde dişeti fenotipi ve kemik morfolojisi arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Dişeti fenotipine göre; yaş, keratinize dişeti bandı, cinsiyet ve diş torkunun mandibular alveolar ve bazal kemik kalınlığında daha büyük bir etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Park ve ark. [215] klass III olan ortodonti hastalarında mandibular kesici dişlerin etrafındaki dişeti ve sert doku arasındaki korelasyonu incelemiştir.

Müller ve ark. [47] mandibular anterior dişlerin dişeti kalınlıklarını ultrasonik aletler kullanarak ölçtükleri çalışmalarında santral, lateral ve kanin dişlerinin ortalama dişeti kalınlıklarını sırasıyla 0,650±0,140 mm, 0,710±0,170 mm ve 0,660±0,150 mm olduğunu bildirmişlerdir. Bednarz ve Zielinska [216] ise, mandibular anterior dişlerin dişeti kalınlıklarını transgingival sondalama yöntemini kullanarak ölçtükleri çalışmalarında 31, 32, 33, 41, 42 ve 43 numaralı dişlerin ortalama dişeti kalınlıklarını sırasıyla 0,74±0,25 mm, 0,78±0,31 mm, 0,76±0,28 mm, 0,76±0,26 mm, 0,81±0,28 mm ve 0,76±0,25 mm olarak belirtmişlerdir.

Çalışmamızda hastaların yaptığı ağız bakımı uygulamalarını standardize edebilmek, bölgesel anatomik değişkenleri en aza indirmek ve bu şekilde standart bir operasyon yöntemi kullanabilmek için operasyon bölgesi mandibular anterior dişler ile sınırlandırılmıştır. Dişeti fenotipinin incelendiği çalışmalarda [47, 216] anterior dişler tek tek incelendiği için iki ana çalışma grubumuz olan I-PRF ve MÍ+I-PRF gruplarını, grup içi ve gruplar arasında inceledikten sonra ilave olarak santral, lateral ve kanin dişlerini alt gruplara ayırarak değerlendirdik.

DK ölçümleri ölçüm yapılırken kullanılan teknikler ve ölçümün yapıldığı referans noktaları değişkenlik göstermektedir. Mukoza kalınlığı ölçümlerinde periodontal sond [44, 217], enjektör iğnesi [76, 198], endodontik eğe [65, 218, 219], ultrasonik cihazlar [25, 45, 47, 48, 220, 221], paralel profil radyografi yöntemi [222],

dijital sondlar [24], ve konik ışınli bilgisayarlı tomografi teknikleri [32, 223, 224] kullanılmaktadır. Ultrasonik cihazın ölçüm güvenilirliği yüksek bulunmuştur [43, 225]. Güvenilmez ölçümler de tespit edilmiştir. Bu nedenle ultrasonik cihazlarla yapılan ölçümler temel olarak üst ve alt ikinci ve üçüncü azılarla sınırlandırılmıştır [69]. Daha az invaziv ve kusursuz kalınlık ölçümü yapabilmek için geliştirilmiş ultrasonik ölçüm cihazları oldukça pahalı olduklarından rutin kullanımları yaygınlaşmamıştır. Konik ışın bilgisayarlı tomografi ile DK'nın değerlendirilmesinde, klinik ve radyografik ölçümlerle minimal uyumsuzluk, yüksek tanısal doğruluk gösterilmiştir [32, 224]. La Rocca ve ark. [28] iyonize radyasyonun biyolojik dokular için risk faktörü olduğundan, sadece dişeti fenotipinin belirlenmesi amacıyla bireylerin konik ışınli bilgisayarlı tomografinin radyasyonuna maruz bırakılmaması gerektiğini belirtmişlerdir. Her hasta kendine özgü tedavi ihtiyaçlarına ve koşullarına bağlı olarak bireysel olarak değerlendirilmesine rağmen, başlangıç ve kontrol seansları dahil toplamda yedi kez dişeti kalınlığı miktarı ölçüldüğünde çalışmaya dahil edilen bireylerin maruz kalacağı radyasyon dozundan ötürü dişeti kalınlığının ölçülmesinde konik ışınli bilgisayarlı tomografi yöntemi tercih edilmemiştir.

Dişeti dokusunun serbest dişeti kenarının altında kalan restoratif ve implant uygulamalarında kullanılan malzemeleri, gizleme kabiliyeti estetik sonuçların elde edilmesinde önemlidir [226, 227]. İnvaziv olmayan yöntemlerden renkli periodontal sondlarla (Hu-Friedy Colorvue biyotip sondları) periodontal sondalama, dişeti fenotipini ayırt etmek için başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Diğer yandan, numerik bir ölçüm olmadığı için DK'nın bu yöntemle objektif olarak ölçülemeyeceği düşünülmektedir. Küçük farklılıkların bile, yüksek riskli hastaların yumuşak doku kalınlığına ilişkin doğru bir şekilde tanımlanmasını engelleyebileceği belirtilmektedir. İnce dişeti fenotipine sahip hastaların, cerrahi ve / veya restoratif tedaviyi takiben dişeti çekilmesine karşı yatkın oldukları ve riskli bir yumuşak doku yanıtı ile ilişkilendirildikleri bildirilmektedir [53, 57, 65, 228-231]. Bu bulgular, dişetini içeren çeşitli müdahalelerden önce ince dişeti fenotipine sahip hastaların tam olarak tanımlanması ihtiyacına işaret etmektedir

Kloukos ve ark. [232] 0,18 mm akapunktur iğnesi ve standart periodontal sond ile yapılan dişeti fenotipi tayininde genel olarak, akapunktur iğnesinin daha yüksek değerler verdiğini bildirmişlerdir. Akapunktur iğnesi ve periodontal sond ile yapılan ölçümler arasındaki farkın DK'ya bağlı olduğunu ve bu farkın DK ile orantılı

olarak arttığını göstermişlerdir. Bu orantılı artışın ise aletlerin kalınlığından ve künt ucundan kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir.

Transgingival sondalama DK değerlendirmesi için en objektif yöntem olarak kabul edilirken, dişeti dokusunun keskin aletlerle penetrasyonunu içerir [196]. Güncel çalışmalardan, Kloukos ve ark. [232] mandibular santral dişlerde dişeti kalınlık ölçümünün tekrarlanabilirliğini ve yöntem hatalarını değerlendirdikleri çalışmalarında, ultrason ve transgingival sondalamanın günlük uygulamada yeterli sonuç verdiğini belirtmişlerdir. Güncel bilgiler ışığında çalışmamızda maliyet, doğruluk ve tekrarlanabilirlik gözetilerek transgingival sondalama yöntemi tercih edilmiştir.

Lokal anestezinin enjeksiyonu geçici lokal doku hacim artışı ile ilişkilidir [70]. Kalınlık ölçümleri transgingival sondalama yöntemiyle yapılacaksa anestezinin dokuda depolanarak ölçümün yanlış sonuç vermemesi için işlem yapılacak alana uzak bir noktadan anestezi uygulandıktan 20 dk. sonra ölçüm yapılması tavsiye edilmektedir [185, 218]. Anestezinin dokuda depolanarak kalınlık ölçümünü yanıltmaması için ve lokal anestezik maddelerin etkisini arttırmak amacıyla içerisine katılan vazokonstriktör maddelerin bölgeye enjekte edilecek I-PRF dağılımını etkileyebileceğini düşündüğümüzden, çalışmamızda transgingival dişeti kalınlığı ölçümü topikal anestezik uygulanarak yapılmıştır [232].

Dişeti kalınlığını değerlendiren çalışmalar incelendiğinde, dişeti kalınlığının ölçüm yapıldığı referans noktaları da farklılık göstermektedir. Bu farklılık, çalışmaların amaçları doğrultusunda oluşmaktadır. Flep kalınlığı ölçümlerini hem keratinize dişeti üzerinden sondalabilir cep tabanı hizasından, hem de mukogingival sınırın apikalinden ölçen çalışmalar [218] olduğu gibi, sadece cep tabanı hizasından [45, 221, 233] veya sadece alveol mukozasından, flep tabanı ile mukogingival birleşimin orta noktasından kalınlık ölçen (17) çalışmalara da rastlanmaktadır. Dişeti kalınlığı ile diş tipi ve formunun ilişkisini inceleyen Olsson ve Lindhe [219] ve bu ilişkiyi periodontal fenotip kavramıyla bağdaştıran Müller [43, 225] çalışmalarında vestibül keratinize dişeti kalınlığı ölçümlerini, sondalanabilir cep tabanı hizasından yapmışlardır. Frost ve ark. [184] çalışmalarında maxiller anterior dişlerin facial yüzün orta noktasında, sondalama cep derinliğinin 1 mm apikalinden ölçmüştür. Dişeti kalınlığını belirlemek amacıyla serbest dişeti kenarının 2 mm [232] ve 1,5 mm apikalinden ölçüm yapılan çalışmalar da mevcuttur [234-237].

Shao ve ark. [185] dişeti fenotipini belirlemek amacıyla periodontal

sondalama, transgingival sondalama ve konik ışınli bilgisayarlı tomografi yöntemlerini karşılaştırdığı çalışmada mandibular ve maksiller anterior dişlerin transgingival sondalama ölçümünü #15 spreader ile mine-sement sınırından yapmışlardır.

Çalışmamızda mandibular anterior dişlerin DK ölçümü, sondalama kuvvetinin etkisiyle sondalanabilir cep derinliği değişebildiğinden, ilgili dişlerin vestibül orta noktasından, serbest dişeti kenarının 1.5 mm apikali referans alınarak yapılmıştır.

Mikroiğneleme yöntemi, kollajen indüksiyonu sağlayarak cilt kusurlarını azaltmak amacıyla, 1995'ten beri kullanılmaktadır [238]. Mikroiğneler tarafından oluşturulan mikroskobik kanallar kontrollü yenilenme oluşturur. Mİ etkisi, üst dermiste yara iyileşmesini ve yeni kollajen yapımını uyarma kapasitesine bağlıdır. Mİ ile yara iyileşmesinin maturasyon fazını direkt uyararak, doku tamiri olaylarını artıran büyüme faktörleri kaskadı tetiklenir [239-241]. Büyüme faktörlerinin salınımını artırarak papiller dermiste yeni kollajen ve elastin oluşumunu stimule eder. Yeni kapillerler oluşturularak damarlanma ve kollajenesisini artırıp hücre yenilenmesini sağlamaktadır. Bu nedenle, günümüzde skar ve gençleşme tedavilerinde etkin olarak kullanılmakta olan bir yöntemdir [18, 242-246]. Ancak mikroiğnelemenin diş hekimliğinde kullanıldığı bir literatür henüz bulunmamaktadır.

Geleneksel olarak yüzdeki izler ve cilt yenilenmesi için kollajen indüksiyon terapisi olarak kullanılan bu yöntem, terapötik ilaçlar ve aşılarda için transdermal bir dağıtım sistemi olarak kullanılmaktadır [15]. Mİ, epidermise gerçekten zarar vermeden kontrollü bir cilt yaralanması üreten mikroiğneler kullanılarak oluşturulur. Bu mikro-yaralamalar minimal yüzeysel kanamalara neden olur ve PDGF, TGF- α , TGF- β , FGF ve bağ dokusu büyüme faktörü gibi çeşitli büyüme faktörlerinin salındığı bir yara iyileştirme kaskadı oluştururlar [16]. Mİ revaskülarizasyona izin verir [18, 19].

Mikroiğneler epidermisten dermise doğru nüfuz ederek hızlı iyileşen delikler oluşturur. Bu teknik ablatif uygulamaların aksine sadece doku hasarını içerir. Ablatif lazer uygulamalarında ise epidermis yüzeysel dermis buharlaştırılır ve tahrip edilir [247]. Ablatif lazer; dispigmentasyon, postinflamatuar hiperpigmentasyon ve hipopigmentasyon, enfeksiyon ve skar gibi çeşitli komplikasyonlara sebep olabilmektedir [178, 248, 249]. Mİ sırasında melanositler direkt hedef alınmamakta [18] ve melanositlerin sayısında artma veya azalma olmamaktadır [250].

Ayrıca Mİ, topikal ajanların cilt yüzeyinden daha efektif bir şekilde emilmesi için iyi bir kanal sağlar, buna örnek olarak PRP verilebilir [251].

Majid İ. [250], yüz bölgesinde akne skarları olan hastalarda mikroıgneleme sistemini kullanarak hastalarının %80'inde mükemmel sonuç aldığını bildirmiştir.

Dhurat ve ark. [252] yaptığı çalışmada, androjenik alopesisi olan 100 hastayı iki gruba ayırmış ve bir gruba sadece günde 2 kez topikal minoxidil verilmiş, diğer gruba mikroıgnelemler ile beraber minoxidil uygulanmış ve tedavi 12 hafta sürmüştür. 12 hafta sonra mikroıgnelemler ile beraber minoxidil verilen gruptaki mevcut saç artışının diğer gruba göre çok daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Mikroıgneleme sisteminin kullanılmasıyla mevcut topikal ürünün cilt altına daha kolay nüfuz ettiğini ve etkinin arttırıldığı belirtilmiştir.

Fabbrocini ve ark. [253] akne skarlarının tedavisinde Mİ'yi tek başına ve Mİ'ye ek topikal PRP uyguladıkları split-face dizayn ettikleri çalışmalarında, her iki grupta da akne skarlarında azalma görüldüğü ancak akne skarlarında kombine olarak kullanılan PRP ve Mİ'nin sadece Mİ uygulamasından daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Asif ve ark. [254] akne skarlarının tedavisinde split-face dizayn ettikleri çalışmada Mİ+topikal ve intradermal distile su enjeksiyonu ile Mİ+PRP'nin topikal ve intradermal enjeksiyon uygulamalarını karşılaştırmışlardır. Mİ+distile su grubunda %45.84 oranında ki iyileşmeye kıyasla Mİ+topikal ve intradermal PRP grubunda %62.20 oranında bir klinik iyileşme görüldüğü bildirilmiştir. Mİ+PRP grubunda, deneklerin % 40'ının mükemmel bir yanıt, %60'ının ise iyi bir yanıt verdiği, Mİ+distile su grubunun ise %10'unda mükemmel yanıt, %6'sında iyi yanıt verdiği bildirilmiştir.

PRF matrikslerinden büyüme faktörlerinin yavaş salınımı daha önce in vitro gösterilmiştir [21, 144]. Doğal pıhtılaşma sonrasında oluşan kendine özgü esnek fibrin yapısı içinde gömülü bulunan büyüme faktörlerinin yavaş ve kontrollü salınımına olanak sağlamaktadır [10].

Wend ve ark. [142] santrifüj süresi sabit tutularak santrifüj kuvvetlerinin etkilerini inceledikleri çalışmalarında, büyüme faktörlerinin salınımındaki önemli farklılıklar sadece yüksek G kuvvetinden orta G kuvvetine ve yüksek G kuvvetinden düşük G kuvvetine değiştirirken gözlenmiştir. G kuvveti miktarı değiştikçe önceki trombosit eğilimi ile korelasyon gösterdiği, dolayısıyla büyüme faktörü salınımının, serbest bırakılan hücrelerin, örneğin, trombositlerin sayısı ile ilişkili olabileceği

belirtilmiştir. Bugüne kadar, PRF-bazlı matriksler içinde optimal yara iyileşmesi veya başarılı bir yumuşak doku ve kemik rejenerasyonu için olması gereken optimal lökosit veya trombosit miktarlarını gösteren bir veri yoktur [144]. Choukroun ve ark. [144] kan bileşiminin, spesifik ve bireysel olmasına rağmen farklı donörlerden elde edilen PRF temelli matrikslerde, lökositlerin yanı sıra trombosit dağılımının tüm gruplarda yaklaşık olarak benzer olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgular, PRF tabanlı matrikslerin, yeniden üretilebilir sistemler olduğunu ve verici özelliklerine bakılmaksızın bireysel olarak uygulanabilir olduğunu belirtmişlerdir.

I-PRF yaklaşık 15 dakika sonra pıhtılaşarak jel haline gelir ve uzun süreli salınımı için doku içerisinde içeriğini korur [140, 154]. Miron ve ark. [151] I-PRF ve PRP'nin 10 güne kadar büyüme faktörü salınımını, PDGF, TGF- β ve kollajen-1 ekspresyonunu araştırmışlardır. I-PRF, çeşitli büyüme faktörlerinin yüksek konsantrasyonlarda salınımını, daha yüksek fibroblast migrasyonu, artmış PDGF, TGF- β ve kollajen-1 ekspresyonu gösterdiği bildirilmiştir.

Wang ve ark. [255] pürüzlü ve pürüzsüz titanyum implant yüzeylerinde kültürlenmiş fibroblastlar hareketleri üzerinde I-PRF ve PRP'yi karşılaştırmışlardır. I-PRF'nin, PRP'ye kıyasla daha fazla hücre migrasyonu, daha yüksek seviyede PDGF, TGF- β , kollajen-1 ve fibronektin mesajcı RNA seviyelerini indüklediği tespit edilmiştir. Ayrıca, kollajen-1 sentezinin en yüksek I-PRF grubunda bulunduğu bildirilmiştir.

Wang ve ark. [14] osteoblast kültüründe PRP ve I-PRF'i inceledikleri çalışmalarında kontrol doku kültürüne göre PRP'nin 2 kat, I-PRF'nin 3 kat osteoblast migrasyonunda artış gösterdiği bildirilmiştir. Hücre adezyonunda farklılık gözlenmezken, PRP ile karşılaştırıldığında I-PRF, daha yüksek osteoblast proliferasyon ve diferansiyasyon göstermiştir. Çalışmanın sonucunda PRP'ye kıyasla I-PRF'nin, osteoblastların migrasyonuna, proliferasyonuna ve diferansiyasyonuna etki ederek osteoblastların davranışını daha belirgin etkileyebildiği sonucuna varıldığı bildirilmiştir.

Abd El Raouf ve ark. [256] diz ekleminde kırık rejenerasyonunu incelemek için yaptıkları deneysel tavşan çalışmasında PRP'ye ve kontrol grubuna kıyasla I-PRF grubunda kondrosit proliferasyonunu, kollajen tip II ve agrekanın mRNA seviyelerini önemli ölçüde arttırdığı tespit edilmiştir. I-PRF kullanımından 4 hafta sonra erken ve daha iyi kırık rejenerasyonu gözlemlendiği ve olumlu sonuçların 12 hafta boyunca korunduğu bildirilmiştir.

Kour ve ark. [257] PRP, PRF ve I-PRF'in *Porphyromonas gingivalis* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* suşlarına antimikrobiyal etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, PRP, PRF ve I-PRF'nin de antibakteriyel aktiviteye sahip olduklarını, ancak PRP ve I-PRF'nin, PRF ile karşılaştırıldığında daha aktif olduğunu bildirmişlerdir. I-PRF'nin, otolog ve kolay bir şekilde hazırlanabildiğini, yara iyileşmesi ve rejenerasyona yardımcı olan bakteri miktarının azaltılmasında cerrahi tedaviye yardımcı olabileceğini belirtmişlerdir.

Albilgia ve ark. [154] tempromandibular eklemden I-PRF kullandıkları çalışmada tempromandibular eklemden ağrı ve fonksiyon bozukluğunun 12 aya kadar sürekli bir azalma göstermesinin, I-PRF'nin eklem homeostasisini onarma yeteneğine sahip olma ihtimalinden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir.

Çeşitli seans ve aralıklarla mikroiğneleme uygulamaları literatürde mevcuttur. 2-4 hafta aralıklarla, 3-5 seans tedavi uygulamasının %50 ile %70 arasında değişen klinik gelişmeler ortaya koyduğu bildirilmiştir [258, 259]. Zsada ve ark. [191] yaşlanma karşıtı olarak 10 gün arayla 4 seans uygulanan L-askorbik asidin Mİ ile birlikte olan etkisini inceledikleri çalışmada, dokunun elastikiyet ve pigmentasyon değişiminde Mİ'nin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha başarılı olduğunu belirtmişlerdir. El Mofty ve ark. [192] vitiligo hastalığının tedavisinde haftada bir kez toplamda 4 seans Mİ uygulandığı belirtilmiştir. Mİ uygulanan güncel literatür ve PRF'in rezorpsiyon süresi göz önünde bulundurularak çalışmamızda 10 gün arayla 4 seans I-PRF ve I-PRF'e ek Mİ uygulamaları yapılmıştır.

Mİ yöntemi dermatolojide de PRF'nin öncülü olan PRP ile sıklıkla kullanılmaktadır. Mİ ile birlikte PRP, hastaların kendi büyüme faktörlerinin yoğunlaşması nedeniyle doğal yara iyileşmesi basamaklarını yoğunlaştıracaktır. Yara iyileşmesini arttırmak amacıyla dokunun iğnelenmesiyle uyarılan büyüme faktörleri sinerjik bir şekilde hareket eder [17]. I-PRF konusunda yapılan çalışmalarda I-PRF'in PRP'ye kıyasla daha yüksek konsantrasyonlarda büyüme faktörü salınımı, artmış fibronektin, kollajen-1, kollajen-2, ALP mRNA seviyeleri ve fibroblast migrasyonuna neden olduğu gösterilmiştir [14, 151, 255, 256]. Çalışmamızda yeniden şekillendirmeye olan etkisinden ve oral mukozaya nüfuz oranını artırıcı etkisinden faydalanmak amacıyla Mİ sistemi PRP'nin aksine tamamen otojen olup yabancı madde içermeyen I-PRF ile kombine edilmiş, kombine terapinin tek başına I-PRF uygulamasına üstünlüğünün olup olmadığı araştırılmıştır.

Çalışmamızda mandibular anterior bölgede ince dişeti fenotipi olan bireylerde

I-PRF ve I-PRF'e ek Mİ kullanımının yumuşak doku üzerindeki etkisi DK ve KDG parametreleri değerlendirilerek incelenmiştir. Bu randomize kontrollü, 6 ay takipli split-mouth klinik çalışmanın sonucunda hem I-PRF hem de Mİ+I-PRF bölgesindeki dişetin DK değerindeki artışın istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunduğu gösterilmiştir. KDG'de her iki yöntemde de artışların minimal olmasından dolayı klinik öneme sahip olmadıklarını düşünmekteyiz. I-PRF ve Mİ işlemleri cerrahi olmayan tedavi oldukları için marjinal dişeti çekilmesi ile ilişkili olan lokal faktörlerden alveolar kemik dehisenslerini [3, 260], yüksek kas ataşmanı ve frenulumun çekme kuvvetlerini [261] etkilememektedir. Dolayısıyla I-PRF ve Mİ uygulamalarının keratinize dişeti genişliğinin artışından ziyade dişeti kalınlığını arttırmak amacıyla kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca periodontal olarak sağlıklı bireyler çalışmaya dahil edilmesine rağmen klinik parametrelerden Pİ, SCD, SK, KAS başlangıca göre daha düşük olduğu, dişeti çekilmesi derinliğinin sabit olduğu, yeni dişeti çekilmelerinin oluşmadığı ve olan dişeti çekilmelerinin artmadığı gözlemlenmiştir. Tedaviden yaklaşık 1 yıl sonra doku maturasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkan yumuşak doku marjinin koranale göçü olan creeping ataşmanın [262] gözlemlenebilmesi için takip süresinin yeterli olmamasına rağmen 6 aylık takip sürecinde creeping ataşmana rastlanmamıştır. Creeping ataşmanın mekanizması tam olarak bilinmese de, periodontal cerrahi sonrası dişetine etki eden faktörlerden; hareketli mukozanın ve frenulum gibi kas ataşmanlarının operasyon bölgesine etkisinin ortadan kaldırılması sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Mukogingival operasyonların aksine, I-PRF ve Mİ uygulamalarında dişetine etki eden lokal mukogingival faktörler uzaklaştırılamamaktadır. Creeping ataşmanın bağ dokusundaki fibroblastların düz kas karakterine sahip oluşu ve fibroblastların kontraktıl hareketleri sayesinde oluştuğu düşünülürse [263, 264] kök yüzeyini örten dokunun içerdiği bağ dokusu katmanının kalınlığının ince fenotipte daha az oluşu ve takip süresinin yeterli olmaması bizim çalışmamızda creeping ataşmanın gözlemlenmemiş olmasını açıklayabilir.

Başlangıç ve 6. ay kontrol seansları arasındaki DK değerindeki artışın yüzdesel olarak daha ayrıntılı bir şekilde ifade edilebilmesi amacıyla Benfori düzenlemesi yapılarak Post-Hoc ikili karşılaştırmalarda hem I-PRF hem de Mİ+I-PRF grubunda DK'nın kontrol seanslarındaki ölçümlerin başlangıç ölçümlerine göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olarak artış olduğu gösterilmiştir. Fakat ardışık takipler arasındaki farklar 1. aydan itibaren bir önceki aya göre istatistiksel

olarak anlamlı bulunmamıştır. Aylar arasındaki doku kalınlığındaki artış yüzdesi değerlendirildiğinde başlangıç ile karşılaştırıldığında uygulama sonrası I-PRF ve Mİ+I-PRF gruplarında sırasıyla 1. ayda %41.86 ve %55.00, 2. ayda %39.53 ve %57.5, 3. ayda %44,19 ve %62.5, 4. ayda %44.19 ve %60, 5. ayda %46.51 ve %65, 6. ayda %44,19 ve %65 DK artışı bulunmuştur. Doku proliferasyonuna bağlı olarak DK değerindeki artışın uygulama sonrasındaki 1. ayda en fazla olmasına rağmen dokuların remodelinginin ve maturasyonu tamamlanmadığı için bu doku kalınlıklarının stabil olmadığı gözlemlenmiştir. Kontrol seansları arasında doku kalınlığının azalmasını doku remodelingine bağlı olduğu düşünülmektedir. Uygulama sonrası 6. aydaki ölçümler başlangıç ile karşılaştırıldığında, I-PRF ve Mİ+I-PRF gruplarında sırasıyla %44,19 ve %65,00 doku kalınlık artışı ile doku kalınlığının en üst seviyeye ulaşmasının sebebi neokollogenezis ve neoanjiyogenezis olduğu düşünülmektedir. DK değeri gruplararası değerlendirildiğinde 6. ayda Mİ+I-PRF grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmasının sebebi mikroignelemenin neokollogenezise ve neoanjiyogenezise olumlu etkisini uzun dönemde daha iyi gösterebileceğine bağlı olduğu düşünülmektedir [179]. Çalışmamız dış hekimliğinde Mİ uygulamasının kullanıldığı ilk çalışma olmasından dolayı dermatolojide mikroigneleme sistemi kullanılarak yapılan çalışmalarla karşılaştırılmıştır.

Aust MC. ve ark. 2008 [265] ve 2010 [246] yıllarında yaptıkları çalışmalarda da bildirdikleri gibi yeni kollajen oluşumunun sonuçları yaklaşık 6 ay sonra elde edilebilir. 2008 yılında yayınladıkları 9 yıllık takip çalışmalarında artan kollajen ve elastin liflerinin %40 daha kalın stratum spinosum tabakası ile birlikte 6 ayda görüldüğü ve 1 yılın sonunda normal rete sırtlarının (rete ridge) oluştuğu bildirilmiştir [265]. Bir dizi mikroigneleme seansından 1 yıl sonra yapılan histolojik analizlerde, normal kafes mimarisi ile retiküler dermiste artmış kollajen birikimi, elastik lif birikiminde artış, kalınlaşmış bir epidermis (granüler tabaka hiperplazisi) ve normal bir stratum corneum gösterilmiştir [246, 265, 266].

Sadece topikal antioksidan kullanımındaki %22 epidermal kalınlık artışı ile karşılaştırıldığında, Aust ve ark. [267] çalışmalarında, 8 haftalık bir süre içinde Mİ ve topikal A ve C vitamini kullanımından sonra epidermal kalınlıkta %140'lık bir artış göstermiştir.

Fabbrocini ve ark. [268] boyun bölgesinin kırışıkları için iki seans Mİ uyguladıkları çalışmalarında 8 ay sonra kontrol seansında deri düzensizliklerinin

%29 oranında azaldığını, ultrasonla incelediklerinde kırışıklık çizgilerinin derinliğinde %24 oranında azalma görüldüğünü ve doku kalınlığının tedaviden sonra ortalama 0,45 mm arttığını rapor etmişlerdir.

Pini Prato ve ark. [269] çalışmalarında koronale pozisyone flep operasyonundan 6 ay sonra KDG'nin ortalama 0.37 mm azalmasının, yara iyileşmesinin erken evresinde marjinal dişeti dokularına cerrahi insizyonlara bağlı kan desteğinin azalmasına bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda KDG'de azalma görmememizin sebebinin herhangi bir insizyon yapmayarak bölgenin vaskülarizasyonunu bozmamamız olabileceğini düşünmekteyiz.

Dişeti kalınlığı ve genişliği bireyden bireye ve bireyin kendisinde bölgeden bölgeye değişkenlik göstermektedir. Dişeti boyutları, diş tipi ve diş formu ile ilişkili olduğu düşünülen ve genetik olarak belirlenen özelliklerdendir [43]. Optimal ağız koşullarında çoğu hastada minimal düzeyde keratinize doku varlığında bile periodontal sağlık korunabilir. Bununla birlikte, ince periodontal fenotipler, suboptimal ağız hijyeni ve restoratif / ortodontik tedavi gerektiren olgularda dişeti çekilmesinin gelişmesi veya ilerlemesi riski artmıştır[270]. İnce dişetin travmaya daha az dirençli olması nedeniyle dişeti çekilmesi görülme sıklığı da daha fazladır. [43, 47, 48, 53, 71, 198, 219] I-PRF uygulaması ile elde edilecek doku kalınlığının artışı ile ince fenotip kategorileri değişmeye de başlangıca göre travmaya ve inflamasyona daha dirençli bir yapı oluşacağından, uzun dönemde plak kontrol düzeyi, eski travmatik fırçalama alışkanlığının geri dönmesi gibi hastaya bağlı faktörlerin; kazanılan yeni morfolojik yapıya başlangıca göre daha az zarar verebileceği düşünülebilir.

Dişeti kalınlığının değişimi diş bağli faktörlerden SCD, SK, Pİ gibi parametrelerden en fazla etkilenmektedir [225]. İnce dişeti fenotipi olan hastalarımızın düşük SCD, düşük Pİ ve düşük SK skorları, dişeti fenotipi ile SCD, Pİ ve SK skorlarını bildiren diğer çalışmalarla [47, 219, 271] uyumludur. Çalışmamızda SCD, SK ve Pİ değerleri başlangıçta sırasıyla 2.04±0.22, 7.9±3.3, 0,17±0.05 iken, altıncı ayda sırasıyla 2.01±0.21, 6.5±2.5 ve 0.12±0.04 bulunmuştur. Klinik periodontal parametrelerde (SCD, Pİ, SK) operasyon sonrası düşüş yaygın bir bulgudur [45, 202, 272]. Başlangıç-3. ay, başlangıç-6. ay ve 3. ay-6. ay zaman dilimlerinde alınan DK ve KDG parametreleri ile periodontal indeksler arasındaki (Pİ, SCD, SK, KAS) korelasyon analizi sonucunda aralarında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olmadığı görülmüştür. Bu veriler ışığında elde edilen kalınlık

artışının enflamatuar durumlardan uzak sağlıklı gerçek doku kalınlığı artışı olduğu düşünülmektedir.

Çalışma bölgelerinin yakın olmasından ötürü Mİ işleminin Mİ uygulanmayan bölgeyi de etkilemiş olup/olmayacağını incelemek için I-PRF ve Mİ+I-PRF grupları santral, lateral ve kanin dişleri için alt gruplara ayrılarak incelenmiştir. I-PRF'e ek uygulanan Mİ'nin sadece I-PRF uygulanan bölgeyi etkilemesi durumunda mikroiğneleme yapılan bölgeye lokasyon olarak yakınlık derecelerine göre etkilenmeleri (çoktan aza sırasıyla santral, lateral ve kanin dişler) beklenmektedir. Uygulama sonrası 6. aydaki ölçümler başlangıç ile karşılaştırıldığında, santral dişlerin I-PRF ve Mİ+I-PRF gruplarında sırasıyla %44,19 ve %69,23 lateral dişlerin I-PRF ve Mİ+I-PRF gruplarında sırasıyla %40,00 ve %65,85 kanin dişlerin I-PRF ve Mİ+I-PRF gruplarında sırasıyla %51,22 ve %65 doku kalınlık artışı belirlenmiştir. I-PRF grubunun alt gruplarında uygulama sonrası bütün kontrol seanslarında en yüksek doku kalınlık artışı, I-PRF'e ek Mİ uygulanan bölgeye lokasyon olarak en uzak diş olan kanin dışında gözlemlendiğinden, çalışma bölgelerinin yakın olmasına rağmen mikroiğneleme uygulamasının sadece I-PRF uygulanan bölgeyi etkilemediği düşünülmektedir. Bu nedenle konu hakkında yapılacak gelecek çalışmaların da splint-mouth yapılabileceği düşünülmektedir.

Dişetin ana kan kaynağı, vestibülden gingival marjine kadar caudo-cranial olarak yönelir. Bu esas olarak, alveolar kemikteki ve periodontal ligamentteki kan damarları ile anastomoz oluşturan suprapariosteal kan damarlarından kaynaklanır [22]. Caffesse ve ark. [273] laterale kaydırılan flep operasyonu sonrası revaskülarizasyonu inceledikleri deneysel hayvan çalışmalarında, cerrahi sonrası yeniden oluşturulan vasküler ağ, saplı flebin damar potansiyeli ve flebin kılcıl damarları ile alıcı alanın bağ dokusundan, kemiğinden ve periodontal ligamentinden gelen kılcıl damarlar arasındaki cerrahi ara yüzeyde anastomoz oluşumu ile ilgili olduğunu bildirmişlerdir. Mukogingival operasyonlarda kullanılan 3 temel insizyondan intrasulkuler insizyon krestal ve periodontal ligament damarlarını keser, vertikal insizyonlar flebin lateral vaskülarizasyonunu azaltır ve mukogingival hattan itibaren yarım kalınlık flebe dönüldüğünde flebi altta yatan periosttan ayırmak için yapılan insizyonlar rezidüel kan kaynağını daha da azaltır [65]. Bu nedenle, tam/yarım kalınlık flep esas olarak caudo-cranial yönde flebin tabanından gelen suprapariosteal damarlar tarafından vaskülarize edilir [65]. Cerrahi prosedürden sonra, dişeti avasküler kök yüzeyi üzerinde konumlandırılır ve caudo-cranial

vaskülarizasyon paterni nedeniyle daha az miktarda kan ile beslenir [65]. Bu rezidüel vasküler sistem flebin ve özellikle flebin tabanından en uzaktaki marjinal gingivanın sağ kalımının ve konumunun belirlenmesinde temel bir öneme sahiptir [65]. Kalın dişeti fenotipindeki bireylerde kaldırılan flebin marjinal gingivasının vaskülarizasyonu daha büyükken, ince dişeti fenotipindeki bireylerde kaldırılan flebin marjinal gingivasının vaskülarizasyonu daha azdır [65]. İnce dişeti fenotipi olan bireylerde dişeti çekilmelerinin oluşumunda en önemli faktörlerden biri de dişetinin beslenememesidir. Ancak kan desteğini insizyonlarla daha da azaltığımızdan dolayı dişeti çekilmelerinin tedavisinde kullanılan yöntemlerde, başlangıçta azalmış olan beslenmeyi daha da azaltmaktadır. Çalışmamızda var olan kan desteğini azaltmadan başlangıçta I-PRF ve Mİ+I-PRF grubunda sırasıyla ortalama 0.43 ± 0.14 mm ve 0.4 ± 0.14 mm olan dişeti kalınlığının, 6. ay kontrol arasında I-PRF ve Mİ+I-PRF grubunda sırasıyla ortalama $0,62\pm 0.11$ mm ve $0,66\pm 0.12$ mm'e ulaştığını gözlemledik.

Wennström ve Pini Prato [274], mikrobiyal dental plağa bağlı diş eti çekilmelerinde dişeti kalınlığının çok ince olduğu ve diş saran alveol kemiğinin ince, hatta olmadığını bildirmişlerdir. İnce dişeti fenotipi olan bölgelerde travmatik diş fırçalama durumunda, hacmi az olan bağ dokusunun yıkımının hızla gerçekleşeceği ve dişeti çekilmesinin olacağı bildirilmiştir [275, 276]. Redlich ve ark. [277] ortodontik hareket sırasında dişin alveol kemiğinin sınırları dışına çıkıp bazal kemikten ayrılıp dehisens oluşması durumunda dişeti çekilmesi meydana gelebileceğini bildirmişlerdir. Hall [278], dehisens olan bölgelerin ince dişeti ile örtülü olması durumunda, minimum travma ile dişeti çekilmesi meydana gelebileceğini göstermiştir. Dişeti fenotipi altındaki kemik yapısıyla direkt ilişkili olduğundan [35], I-PRF ve Mİ yöntemlerinin kemik fenotipi üzerine etkisi olmadığını düşündüğümüz için dişeti kalınlığında sağladığımız artışın biyolojik sınırları aşamayacağı kanaatindeyiz.

Dişeti fenotipi periodontal, restoratif, ortodontik tedavilerin başarısını etkileyen önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir [26, 40].

Mörmann ve Ciancio [279], farklı cerrahi insizyonlar ve flep operasyonlarını takiben dolaşımdaki değişimi fluorescein anjiyografik yöntemle inceledikleri çalışmalarında, flebin sağ kalmasını sağlamak için greftlenen yumuşak dokulara daha fazla kan damarının dahil edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Mukogingival cerrahi operasyonlarda insizyonlar flebe giden kan akımını azalttıkları için dolaşımın

değişmesine ve flebin koronal yer değiştirmesine, süturlar da rezidüel damarların gerilim kuvvetine neden olabilirler [65]. Avasküler kök yüzeyini örtecek flebin kalınlığı önemli olduğundan daha ince fleplerin daha kalın olan fleplere göre daha az kan damarı içerdiği belirtilmiştir [279]. Anderegg ve ark. [228] yönlendirilmiş doku rejenerasyonu yapılan 1. ve 2. derece furkasyon defekti olan molar dişlerde, bariyer membranı örtecek dokunun kalınlığının iyileşme döneminde oluşabilecek dişetine etkisini araştırdıkları çalışmalarında membranın ince yumuşak dokularla (<1 mm) kaplı olduğu bölgelerde, daha kalın dokularla kaplı bölgelere (> 1 mm) göre daha fazla sıkışma meydana geldiği ve iskemi ve nekroz açısından ince fleplerin kalın fleplerden daha büyük risk altında olduğu sonucuna varmışlardır. Baldi C. ve ark.[65] dişeti çekilmesini azaltmak amacıyla yapılan koronale pozisyone flebin kalınlığının çekilmeye etkisini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmalarında, flep kalınlığının her 0,1 mm artışında dişeti çekilmesinin ortalama 0.2 mm azaldığını belirtmişlerdir. Koronale pozisyone flep operasyonu uygulanan sığ dişeti çekilmelerinde kök yüzeyi örtülme yüzdelerini flep kalınlığıyla ilişkili bulmuşlardır [65]. Sığ dişeti çekilmeleri varlığında >0.8 mm flep kalınlığı %100 kök yüzeyi örtülmesi ile ilişkili bulmuşken, < 0.8 mm flep kalınlığı mevcudiyetinde asla tam kök yüzeyi örtülmesi elde edemediklerinden 0.8 mm'in kritik flep kalınlığı olduğunu bildirmişlerdir.[65] Kalın dişeti fenotipine sahip bireylerde periodontal ve implant cerrahi operasyonlarından sonra daha başarılı ve estetik sonuçlar elde edilmektedir [26, 28, 280]. İnce dişeti fenotipi olan ancak periodontal cerrahi operasyonlara ihtiyacı olan bireylere, cerrahi operasyon öncesinde I-PRF ve Mİ işlemleri uygulanarak elde edilen dişeti kalınlığındaki artışın periodontal cerrahi operasyonların başarısını arttırabileceğini düşünmekteyiz.

Ortodontik tedavileri sırasında ve sonrasında dişeti çekilme oluşmasında, dişlere uygulanan kuvvetlerin tipinin ve miktarının, keratinize dişeti genişliğinin ve dişeti kalınlığının etkili olduğu bilinmektedir [52, 277, 281-283]. Ortodontik tedavi sırasında dişin alveoler arkın dışına hareket ettirilmesi sonucunda kemik plakasında meydana gelen dehisens ve fenestrasyonlara bağlı olarak özellikle ince dişeti fenotipine sahip bireylerde dişeti çekilmesi oluşabileceği belirtilmiştir [281, 284]. Yared ve ark. [281] ile Wennström ve ark. [285] dişeti çekilme riskinin azaltılabilmesi için ortodontik tedavi öncesinde dişeti kalınlığının değerlendirilmesinin keratinize dişeti genişliğinden daha önemli olduğunu bildirmişlerdir [33, 280]. Ortodontik tedavilere ek olarak I-PRF ve Mİ işlemlerinin

kullanılmasının ortodonti tedavisi sırasında ve sonrasında gelişebilecek dişeti çekilme ihtimalini azaltabileceğini düşünmekteyiz.

Sistemik etkenlerden dolayı mukogingival operasyonların kontraendike olduğu hastalarda periodontal durumu stabil tutmak amacıyla I-PRF ve Mİ uygulamalarının kullanılabilirliğini düşünmekteyiz.

Çalışmamıza katılan bireylerin hiçbirinde ablatif lazer uygulamalarında görülen komplikasyonlardan [178, 248, 249] hiperpigmentasyon veya hipopigmentasyon gelişmemiş, anormal skarlaşma meydana gelmemiştir. Ayrıca Albila ve ark.'nın [154] çalışmalarına benzer olarak I-PRF uygulaması sonucu herhangi bir kan immünoloji reaksiyonu ve ağrıya rastlanmamıştır.



6 SONUÇ

- İnce dişeti fenotipi olan bireylerde I-PRF ve Mİ+I-PRF dişeti kalınlığını arttırmada başarılıdır.
- İnce dişeti fenotipi olan bireylerde I-PRF ve Mİ+I-PRF uygulamaları sonrasında 6 ay takip boyunca creeping ataşman gözlenememiştir.
- İnce dişeti fenotipi olan bireylerde Mİ+I-PRF uygulamalarından sonra klinik önemi olmayan ancak istatistiksel olarak anlamlı keratinize dişeti genişliği elde edilmiştir.
- 6 aylık takip döneminin sonunda, ince dişeti fenotipi olan bireylerde gruplararası değerlendirildiğinde I-PRF'e kıyasla Mİ+I-PRF uygulamaları sonrasında elde edilen dişeti kalınlığındaki artış Mİ+I-PRF lehine istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır.

Yaptığımız çalışmanın diş hekimliğinde bu materyal methodla yapılan ilk çalışma olması ve I-PRF'nin tek başına ve Mİ ile beraber başarılı sonuçlarının olması sebebiyle orjinal olduğunu düşünmekteyiz.

Yapılacak olan I-PRF ve Mİ kullanıldığı aynı materyal methodla daha uzun dönem takipli farklı çalışmaların, farklı materyal method ve farklı amaçlı çalışmaların konunun daha iyi anlaşılması methodun limitasyonlarının daha iyi kavranabilmesi ve kullanım alanlarının daha iyi anlaşılabilmesi için önemli olduğunu düşünmekteyiz.

7 KAYNAKLAR

1. Wennström, J.L. Mucogingival therapy. *Annals of periodontology*, 1996. 1(1): p. 671-701.
2. Tugnait, A. and Clerehugh, V. Gingival recession—its significance and management. *Journal of dentistry*, 2001. 29(6): p. 381-394.
3. Lost, C. Depth of alveolar bone dehiscences in relation to gingival recessions. *J Clin Periodontol*, 1984. 11(9): p. 583-9.
4. Jepsen, S., Caton J.G., Albandar J.M., Bissada N.F., Bouchard P., Cortellini P. et al., Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of clinical periodontology*, 2018. 45: p. S219-S229.
5. Ustaoglu, G., Ercan, E. and Tunali, M. The role of titanium-prepared platelet-rich fibrin in palatal mucosal wound healing and histoconduction. *Acta Odontologica Scandinavica*, 2016. 74(7): p. 558-564.
6. Owen, C.A. and Campbell E.J. The cell biology of leukocyte-mediated proteolysis. *Journal of leukocyte biology*, 1999. 65(2): p. 137-150.
7. Marrelli, M. and Tatullo, M. Influence of PRF in the healing of bone and gingival tissues. Clinical and histological evaluations. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013. 17(14): p. 1958-62.
8. Choukroun, J., Adda F., Schoeffler C., Vervelle A. Une opportunité en parodontologie: le PRF. *Implantodontie*, 2001. 42(55): p. e62.
9. Dohan, D.M., Choukroun J., Diss A., Dohan S.L., Mouhyi J., Gogly B.G. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2006. 101(3): p. e51-e55.
10. Dohan, D.M., Choukroun J., Diss A., Dohan S.L., Dohan A.J.J., Mouhyi J., Gogly B.G. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2006. 101(3): p. e37-e44.
11. Jain, V., Triveni M.G., Kumar A.B., Mehta D.S. Role of platelet-rich-fibrin in enhancing palatal wound healing after free graft. *Contemporary clinical dentistry*, 2012. 3(6): p. 240.
12. Tunali, M., Ozdemir H., Arabacı T., Gürbizer P., Pıkdöken I., Fıratlı E. Clinical evaluation of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of multiple adjacent gingival recession defects: a 12-month study. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 2015. 35(1).
13. Eren, G. and Atilla, G. Platelet-rich fibrin in the treatment of localized gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial. *Clinical oral investigations*, 2014. 18(8): p. 1941-1948.
14. Wang, X., Zhang Y, Choukroun J., Ghanaati S., Miron RJ. Effects of an injectable platelet-rich fibrin on osteoblast behavior and bone tissue formation in comparison to platelet-rich plasma. *Platelets*, 2017: p. 1-8.
15. Singh, A. and Yadav, S. Microneedling: Advances and widening horizons. *Indian Dermatol Online J*, 2016. 7(4): p. 244-54.
16. Freinkel, R.K. and Woodley, D.T. *The biology of the skin*. 2001: CRC Press.

17. Chawla, S. Split face comparative study of microneedling with PRP versus microneedling with vitamin C in treating atrophic post acne scars. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*, 2014. 7(4): p. 209.
18. Fabbrocini, G., Fardella N., Monfrecola A., Proietti I., Innocenzi D. Acne scarring treatment using skin needling. *Clinical and experimental dermatology*, 2009. 34(8): p. 874-879.
19. Majid, I., Sheikh, G. and September, P. Microneedling and its applications in dermatology. *Prime Int J Aesthetic Anti-Ageing Med. Healthcare*, 2014. 4(7): p. 44-9.
20. Newman, M.G., Takei H., Klokkevold P.R., Carranza F.A. *Carranza's clinical periodontology*. Elsevier health sciences. 2012.
21. Sicher, H., *Oral anatomy*. 1965: CV Mosby Company.
22. Lindhe J, K.T., Araujo M. The anatomy of periodontal tissues, Chapter 1, in "Clinical Periodontology and Implant Dentistry". 5 ed. 5th Ed, ed. N.L.a.T. Karring. 2008, Blackwell Publishing Company: Oxford. 3-49.
23. Çağlayan, G. Perodontal Dokuların Anatomisi, in *Periodontoloji ve İmplantoloji*, G. Çağlayan, Editor. 2018, Quintessence. p. 33-47.
24. Goaslind, G., Robertson PB, Mahan C.J., Olson J.V. Thickness of facial gingiva. *Journal of periodontology*, 1977. 48(12): p. 768-771.
25. Muller, H.P. and Eger, T. Gingival phenotypes in young male adults. *J Clin Periodontol*, 1997. 24(1): p. 65-71.
26. Sin, Y.W., Chang H.Y., Yun W.H. Association of gingival biotype with the results of scaling and root planing. *J Periodontal Implant Sci*, 2013. 43(6): p. 283-90.
27. Abraham, S., Deepak KT., Ambili R, Preeja C. Archana V. Gingival biotype and its clinical significance—A review. *The Saudi Journal for Dental Research*, 2014. 5(1): p. 3-7.
28. La Rocca, A.P., Alemany A.S., Levi P JR, Juan MV. Anterior maxillary and mandibular biotype: relationship between gingival thickness and width with respect to underlying bone thickness. *Implant Dent*, 2012. 21(6): p. 507-15.
29. Stein, J.M., Lintel-Höping N., Hammacher C., Kasaj A., Tamm M., Hanisch O. The gingival biotype: measurement of soft and hard tissue dimensions - a radiographic morphometric study. *J Clin Periodontol*, 2013. 40(12): p. 1132-9.
30. Weisgold, A.S. Contours of the full crown restoration. *Alpha Omegan*, 1977. 70(3): p. 77-89.
31. Kan, J.Y., Morimoto T., Rungcharassaeng K., Roe P., Smith D.H. Gingival biotype assessment in the esthetic zone: visual versus direct measurement. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2010. 30(3): p. 237-43.
32. Fu, J.H., Yeh CY., Chan H.L., Tatarakis N. Tissue biotype and its relation to the underlying bone morphology. *J Periodontol*, 2010. 81(4): p. 569-74.
33. Zawawi, K.H., Al-Harhi, S.M. and Al-Zahrani, M.S. Prevalence of gingival biotype and its relationship to dental malocclusion. *Saudi medical journal*, 2012. 33(6): p. 671-675.
34. Zawawi, K.H. and Al-Zahrani, M.S. Gingival biotype in relation to incisors' inclination and position. *Saudi Med J*, 2014. 35(11): p. 1378-83.
35. Ochsenbein, C. and Ross, S. A reevaluation of osseous surgery. *Dental Clinics of North America*, 1969. 13(1): p. 87.

36. Hirschfeld, I. A study of skulls in the American Museum of Natural History in relation to periodontal disease. *Journal of Dental Research*, 1923. 5(4): p. 241-265.
37. Andlin-Sobocki, A. and Bodin, L. Dimensional alterations of the gingiva related to changes of facial/lingual tooth position in permanent anterior teeth of children. A 2-year longitudinal study. *J Clin Periodontol*, 1993. 20(3): p. 219-24.
38. Becker, W., Ochsenbein C, Tibbets L, Becker E.B. Alveolar bone anatomic profiles as measured from dry skulls. Clinical ramifications. *J Clin Periodontol*, 1997. 24(10): p. 727-31.
39. Wennstrom, J.L. Mucogingival considerations in orthodontic treatment. *Semin Orthod*, 1996. 2(1): p. 46-54.
40. Cook, D.R., Mealey B.L., Verrett R.G., Mills M.P., Noujeim M.E., Lasho D.J. Relationship between clinical periodontal biotype and labial plate thickness: an in vivo study. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 2011. 31(4).
41. Sanavi, F., Weisgold, A.S. and Rose, L.F. Biologic width and its relation to periodontal biotypes. *J Esthet Dent*, 1998. 10(3): p. 157-63.
42. Camargo, P.M., Melnick, P.R. and Kenney, E.B. The use of free gingival grafts for aesthetic purposes. *Periodontology 2000*, 2001. 27(1): p. 72-96.
43. Muller, H.P. and Eger, T. Masticatory mucosa and periodontal phenotype: a review. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2002. 22(2): p. 172-83.
44. Vandana, K.L. and Savitha, B. Thickness of gingiva in association with age, gender and dental arch location. *J Clin Periodontol*, 2005. 32(7): p. 828-30.
45. Müller, H.P., Eger, T. and Schorb, A. Gingival dimensions after root coverage with free connective tissue grafts. *Journal of clinical periodontology*, 1998. 25(5): p. 424-430.
46. Kolte, R., Kolte, A. and Mahajan, A. Assessment of gingival thickness with regards to age, gender and arch location. *J Indian Soc Periodontol*, 2014. 18(4): p. 478-81.
47. Muller, H.P., Schaller N, Eger T. Thickness of masticatory mucosa. *J Clin Periodontol*, 2000. 27(6): p. 431-6.
48. Muller, H.P., Heinecke A., Schaller N., Eger T. Masticatory mucosa in subjects with different periodontal phenotypes. *J Clin Periodontol*, 2000. 27(9): p. 621-6.
49. Ramesh, K., Swetha P., Krishnan V. Assessment of Thickness of Palatal Masticatory Mucosa and Maximum Graft Dimensions at Palatal Vault Associated with Age and Gender—A Clinical Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 2014. 8(5): p. ZC09.
50. Bakeman, B. L229: Replacing a Missing Tooth in the Esthetic Zone – Focus on AACD Accreditation Case Type III, in *American Academy of Cosmetic Dentistry 2016 in Toronto, Canada*.
51. Chatzopoulou, D. and Johal. A. Management of gingival recession in the orthodontic patient. in *Seminars in Orthodontics*. 2015. Elsevier.
52. Kloukos, D., Eliades T., Sculean A., Katsaros C. Indication and timing of soft tissue augmentation at maxillary and mandibular incisors in orthodontic patients. A systematic review. *Eur J Orthod*, 2014. 36(4): p. 442-9.

53. Olsson, M. and Lindhe, J. Periodontal characteristics in individuals with varying form of the upper central incisors. *J Clin Periodontol*, 1991. 18(1): p. 78-82.
54. Genco, R., Rose, L.F. and Mealey, B. *Periodontics: medicine, surgery, and implants*. 2004: Mosby.
55. Seibert, J. and Lindhe, J. *Esthetics and periodontal therapy. Textbook of Clinical Periodontology*. 2nd ed. Copenhagen, Denmark: Munksgaard, 1989: p. 477-514.
56. Wood, D.L., Hoag P.M., Donnenfeld O.W., Rosenfeld L.D. Alveolar crest reduction following full and partial thickness flaps. *J Periodontol*, 1972. 43(3): p. 141-4.
57. Pontoriero, R. and Carnevale, G. Surgical crown lengthening: a 12-month clinical wound healing study. *J Periodontol*, 2001. 72(7): p. 841-8.
58. Gargiulo, A.W., Wentz, F.M. and Orban, B. Dimensions and relations of the dentogingival junction in humans. *Journal of Periodontology*, 1961. 32(3): p. 261-267.
59. Kois, J.C. and Vakay, R.T. Relationship of the periodontium to impression procedures. *Compend Contin Educ Dent*, 2000. 21(8): p. 684-6, 688, 690 passim.
60. Barboza, E.P., MonteAlto R.F., Ferreira VF., Carvalho W.R. Supracrestal gingival tissue measurements in healthy human periodontium. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2008. 28(1): p. 55-61.
61. Berglundh, T. and Lindhe, J. Dimension of the periimplant mucosa: biological width revisited. *Journal of clinical periodontology*, 1996. 23(10): p. 971-973.
62. Bragger, U., Lauchenauer, D. and Lang, N.P. Surgical lengthening of the clinical crown. *J Clin Periodontol*, 1992. 19(1): p. 58-63.
63. Newcomb, G.M. The relationship between the location of subgingival crown margins and gingival inflammation. *Journal of periodontology*, 1974. 45(3): p. 151-154.
64. Nevins, M. and Skurow, H.M. The intracrevicular restorative margin, the biologic width, and the maintenance of the gingival margin. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 1984. 4(3): p. 30-49.
65. Baldi, C., Pini-Prato G., Pagliaro U., Nieri M., Scaletta D., Muzzi L., Cortellini P. Coronally advanced flap procedure for root coverage. Is flap thickness a relevant predictor to achieve root coverage? A 19-case series. *Journal of periodontology*, 1999. 70(9): p. 1077-1084.
66. Eghbali, A., De Rouck T., De Bruyn H., Cosyn J. The gingival biotype assessed by experienced and inexperienced clinicians. *J Clin Periodontol*, 2009. 36(11): p. 958-63.
67. Cuny-Houchmand, M., Renaudin S, Leroul M, Soueidan A. Gingival biotype assesment: visual inspection relevance and maxillary versus mandibular comparison. *Open Dent J*, 2013. 7: p. 1-6.
68. De Rouck, T., Eghbali R, Collys K, De Bruyn H, Cosyn J. The gingival biotype revisited: transparency of the periodontal probe through the gingival margin as a method to discriminate thin from thick gingiva. *J Clin Periodontol*, 2009. 36(5): p. 428-33.
69. Muller, H.P., Barrieshi-Nusair, K.M. and Kononen, E. Repeatability of ultrasonic determination of gingival thickness. *Clin Oral Investig*, 2007. 11(4): p. 439-42.

70. Ronay, V., Sahrman P., Bindl A., Attin T., Schmidlin P.R. Current status and perspectives of mucogingival soft tissue measurement methods. *Journal of esthetic and restorative dentistry*, 2011. 23(3): p. 146-156.
71. Eger, T., Müller, H.P. and Heinecke, A. Ultrasonic determination of gingival thickness: subject variation and influence of tooth type and clinical features. *Journal of clinical periodontology*, 1996. 23(9): p. 839-845.
72. Manjunath, R.G., Rana, A. and Sarkar, A. Gingival Biotype Assessment in a Healthy Periodontium: Transgingival Probing Method. *J Clin Diagn Res*, 2015. 9(5): p. ZC66-9.
73. Scarfe, W.C. and Farman, A.G. What is cone-beam CT and how does it work? *Dental Clinics of North America*, 2008. 52(4): p. 707-730.
74. Ueno, D., Sato J., Igarashi C., Ikeda S. Morita M., Shimoda S. et al. Accuracy of oral mucosal thickness measurements using spiral computed tomography. *J Periodontol*, 2011. 82(6): p. 829-36.
75. Galgali, S.R. and Gontiya, G. Evaluation of an innovative radiographic technique--parallel profile radiography--to determine the dimensions of dentogingival unit. *Indian J Dent Res*, 2011. 22(2): p. 237-41.
76. Cairo, F., Barbato L., Tonelli P., Bataloco G., Pagavino G., Nieri M. Xenogeneic collagen matrix versus connective tissue graft for buccal soft tissue augmentation at implant site. A randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*, 2017. 44(7): p. 769-776.
77. Burger, E.H., Klein-Nulend J., Van Der Plas A., Nijweide P.J. Function of osteocytes in bone--their role in mechanotransduction. *J Nutr*, 1995. 125(7 Suppl): p. 2020S-2023S.
78. Monaco, J.L. and Lawrence, W.T. Acute wound healing an overview. *Clin Plast Surg*, 2003. 30(1): p. 1-12.
79. Marx, R.E., Carlson E.R., Eichstaedt R.M., Schimele S.R., Strauss J.E., Georgeff K.R. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 1998. 85(6): p. 638-646.
80. Grzesik, W.J. and Narayanan, A.S. Cementum and periodontal wound healing and regeneration. *Crit Rev Oral Biol Med*, 2002. 13(6): p. 474-84.
81. Aukhil, I. Biology of wound healing. *Periodontol 2000*, 2000. 22: p. 44-50.
82. Martin, P. Wound healing--aiming for perfect skin regeneration. *Science*, 1997. 276(5309): p. 75-81.
83. Wikesjo, U.M. and Selvig, K.A. Periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol 2000*, 1999. 19: p. 21-39.
84. Nami, N., Feci L., Napoliello L., Giordano A., Lorenzini S., Galeazzi M. Crosstalk between platelets and PBMC: new evidence in wound healing. *Platelets*, 2016. 27(2): p. 143-148.
85. Carlson, N.E. and Roach, Jr. R.B. Platelet-rich plasma: clinical applications in dentistry. *J Am Dent Assoc*, 2002. 133(10): p. 1383-6.
86. Weibrich, G. and Kleis, W.K. Curasan PRP kit vs. PCCS PRP system. Collection efficiency and platelet counts of two different methods for the preparation of platelet-rich plasma. *Clin Oral Implants Res*, 2002. 13(4): p. 437-43.
87. Sitaras, N.M., Sariban E., Pantazis P., Zetter B., Antoniadis H.N. Human iliac artery endothelial cells express both genes encoding the chains of platelet-derived growth factor (PDGF) and synthesize PDGF-like mitogen. *J Cell Physiol*, 1987. 132(2): p. 376-80.

88. Sánchez, A.R., Sheridan, P.J. and Kupp, L.I. Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 2003. 18(1).
89. Jenne, C.N., Urrutia, R. and Kubes, P. Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity. *Int J Lab Hematol*, 2013. 35(3): p. 254-61.
90. Nurden, A.T. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb Haemost*, 2011. 105 Suppl 1: p. S13-33.
91. McNally, A.K. and Anderson, J.M. Phenotypic expression in human monocyte-derived interleukin-4-induced foreign body giant cells and macrophages in vitro: dependence on material surface properties. *J Biomed Mater Res A*, 2015. 103(4): p. 1380-90.
92. Vannella, K.M. and Wynn, T.A. Mechanisms of Organ Injury and Repair by Macrophages. *Annu Rev Physiol*, 2017. 79: p. 593-617.
93. Soloviev, D.A., Hazen S.L., Szpak D., Bledzka K.M., Ballantyne CM., Plow E.F., Pluskota E. Dual role of the leukocyte integrin alphaMbeta2 in angiogenesis. *J Immunol*, 2014. 193(9): p. 4712-21.
94. Schmidt-Bleek, K., Kwee B.J., Mooney DJ. Boon and Bane of Inflammation in Bone Tissue Regeneration and Its Link with Angiogenesis. *Tissue Eng Part B Rev*, 2015. 21(4): p. 354-64.
95. Clark, R.A. Fibrin and wound healing. *Ann N Y Acad Sci*, 2001. 936: p. 355-67.
96. Sahni, A. and Francis, C.W. Vascular endothelial growth factor binds to fibrinogen and fibrin and stimulates endothelial cell proliferation. *Blood*, 2000. 96(12): p. 3772-8.
97. Ekstrom, K., Omar O., Graneli C., Wang X., Vazirizani F., Thomsen P. Monocyte exosomes stimulate the osteogenic gene expression of mesenchymal stem cells. *PLoS One*, 2013. 8(9): p. e75227.
98. Brinkmann, V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*, 2004. 303(5663): p. 1532-5.
99. Mocsai, A. Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond. *J Exp Med*, 2013. 210(7): p. 1283-99.
100. Pirraco, R.P., Reis, R.L. and Marques, A.P. Effect of monocytes/macrophages on the early osteogenic differentiation of hBMSCs. *J Tissue Eng Regen Med*, 2013. 7(5): p. 392-400.
101. Omar, O.M., Graneli C., Ekström K., Karlsson C., Johansson A., Lausmaa J, et al. The stimulation of an osteogenic response by classical monocyte activation. *Biomaterials*, 2011. 32(32): p. 8190-204.
102. Barbeck, M., Unger r.E., Booms P., Dohle E., Sader R.A., Kirkpatrick C.J., Ghanaati S. Monocyte preseeding leads to an increased implant bed vascularization of biphasic calcium phosphate bone substitutes via vessel maturation. *J Biomed Mater Res A*, 2016. 104(12): p. 2928-2935.
103. Grassi, F., Cattini L., Gambari L., Manferdini C., Piacentini A., Gabusi E., et al. T cell subsets differently regulate osteogenic differentiation of human mesenchymal stromal cells in vitro. *J Tissue Eng Regen Med*, 2016. 10(4): p. 305-14.
104. Croes, M., Öner F.C., Neerven D., Sabir E, Kruyt M.C. Proinflammatory T cells and IL-17 stimulate osteoblast differentiation. *Bone*, 2016. 84: p. 262-270.
105. McCauley, L.K. and Somerman, M.J. Biologic modifiers in periodontal regeneration. *Dent Clin North Am*, 1998. 42(2): p. 361-87.

106. Dennison, D.K., Vallone D.R., Pinero G.J., Rittman B., Caffese R.G. Differential effect of TGF- β 1 and PDGF on proliferation of periodontal ligament cells and gingival fibroblasts. *Journal of periodontology*, 1994. 65(7): p. 641-648.
107. McAllister, B.S., Leeb-Lundberg F., Mellonig J.T., Olson M.S. The functional interaction of EGF and PDGF with bradykinin in the proliferation of human gingival fibroblasts. *Journal of periodontology*, 1995. 66(6): p. 429-437.
108. Oates, T.W., Rouse, C.A. and Cochran, D.L. Mitogenic effects of growth factors on human periodontal ligament cells in vitro. *Journal of periodontology*, 1993. 64(2): p. 142-148.
109. Caffesse, R.G. and Quinones, C.R. Polypeptide growth factors and attachment proteins in periodontal wound healing and regeneration. *Periodontology 2000*, 1993. 1(1): p. 69-79.
110. Cochran, D.L. and Wozney, J.M. Biological mediators for periodontal regeneration. *Periodontol 2000*, 1999. 19: p. 40-58.
111. Tozum, T.F. and Dini, F.M. Treatment of adjacent gingival recessions with subepithelial connective tissue grafts and the modified tunnel technique. *Quintessence Int*, 2003. 34(1): p. 7-13.
112. Matsuda, N., Lin W.L., Kumar N.M., Cho M.I. Mitogenic, chemotactic, and synthetic responses of rat periodontal ligament fibroblastic cells to polypeptide growth factors in vitro. *Journal of periodontology*, 1992. 63(6): p. 515-525.
113. The Committee on Research, Science and Therapy of The American Academy of Periodontology. Position Paper: The potential role of growth and differentiation factors in periodontal regeneration. *J Periodontol*, 67:545-553, 1996.
114. Khan, S.N., Bostrom, M.P. and Lane, J.M. Bone growth factors. *Orthop Clin North Am*, 2000. 31(3): p. 375-88.
115. Ivanovic, A., Nikou G., Miron R.J., Nikolidakis D., Sculean A. Which biomaterials may promote periodontal regeneration in intrabony periodontal defects? A systematic review of preclinical studies. *Quintessence international*, 2014. 45(5).
116. Kasnak, G., Tunalı, M. and Fıratlı, H.E. Geçmişten Günümüze Kan Kaynaklı Ürünler ve Trombositten Zengin Fibrinler. *Türkiye Klinikleri J Periodontol-Special Topics*, 2017. 3(3): p. 109-12.
117. Demling, R.H. The role of anabolic hormones for wound healing in catabolic states. *Journal of burns and wounds*, 2005. 4.
118. Niekisch, R. [Application possibilities of fibrin glue in dentistry and maxillofacial surgery]. *Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl*, 1980. 68(6): p. 555-61.
119. Tamimi, F.M., Torres J., Tresguerres I. Bone augmentation in rabbit calvariae: comparative study between Bio-Oss and a novel beta-TCP/DCPD granulate. *J Clin Periodontol*, 2006. 33(12): p. 922-8.
120. Whitman, D.H., Berry, R.L. and Green, D.M. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*, 1997. 55(11): p. 1294-9.
121. Kingsley, C.S. Blood coagulation; evidence of an antagonist to factor VI in platelet-rich human plasma. *Nature*, 1954. 173(4407): p. 723-4.

122. Borzini, P., Balbo, V. and Mazzucco, L. Platelet concentrates for topical use: bedside device and blood transfusion technology. Quality and versatility. *Curr Pharm Biotechnol*, 2012. 13(7): p. 1138-44.
123. Reinke J.M., and Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res.*, 2012. 49(1): p. 35–43.
124. Freire, M.O. and Van Dyke, T.E. Natural resolution of inflammation. *Periodontology 2000*, 2013. 63(1): p. 149-164.
125. Dohan Ehrenfest, D.M., Rasmusson, L. and Albrektsson, T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*, 2009. 27(3): p. 158-67.
126. Peck, M., Hiss, D. and Stephen, L. Factors affecting the preparation, constituents, and clinical efficacy of leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *South African Dental Journal*, 2016. 71(7): p. 298-302.
127. Meyer, A.K. Intracellular Signaling Pathways in the Dopaminergic Specification of Fetal Mesencephalic Neural Stem Cells. 2009.
128. Dohan Ehrenfest, D.M., Del Corso M, Diss A., Mouhy, J., Charrier J.B. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *Journal of periodontology*, 2010. 81(4): p. 546-555.
129. Haghghat, K. Modified semilunar coronally advanced flap. *J Periodontol*, 2006. 77(7): p. 1274-9.
130. Ehrenfest, D.D., Sammartino G., Shibli J.A., Wang H.L. Guidelines for the publication of articles related to platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, or Platelet-Rich Fibrin-PRF): the international classification of the POSEIDO. *Poseido J*, 2013. 1: p. 17-28.
131. Castro, A.B., Meschi N., Temmerman A., Pinto N., Lambrechts P., Teughels W. Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part A: intra-bony defects, furcation defects and periodontal plastic surgery. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 2017. 44(1): p. 67-82.
132. Majno, G. The healing hand: man and wound in the ancient world. 1975. Cambridge, MA: Harvard University Press.
133. Hasturk, H. and Kantarci, A. Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. *Periodontol 2000*, 2015. 69(1): p. 255-73.
134. Choukroun, J., Diss A., Simonpieri A., Girard M., Schoeffler C., Dohan S.L., et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006. 101(3): p. e56-60.
135. Choukroun, J., Diss A., Simonpieri A., Girard M., Schoeffler C., Dohan S.L., et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006. 101(3): p. 299-303.
136. O'Connell, S.M., Safety issues associated with platelet-rich fibrin method. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2007. 103(5): p. 587.
137. Tunalı, M., Özdemir H., Küçükodacı S., Akman S., Fıratlı E. In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2013. 51(5): p. 438-443.

138. Tunalı, M., Özdemir H., Küçükodacı S., Akman S., Yaprak E., Toker H., Firatlı E. A novel platelet concentrate: titanium-prepared platelet-rich fibrin. *BioMed research international*, 2014.
139. Tunali, M., Ozdemir H., Kucukodacı Z., Ezirganli S. A novel platelet concentrate for guided bone regeneration: Titanium Prepared Platelet-Rich Fibrin (T-PRF). *Gulhane Med J*, 2015. 57: p. 102-6.
140. Ghanaati, S., Booms P., Orlowska A. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *Journal of Oral Implantology*, 2014. 40(6): p. 679-689.
141. Kim, T.H., Kim S.H., Sandor G.K., Kim Y.D. Comparison of platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), and concentrated growth factor (CGF) in rabbit-skull defect healing. *Arch Oral Biol*, 2014. 59(5): p. 550-8.
142. Wend, S., Kubesch A., Orlowska A., Al-Maawi S. Reduction of the relative centrifugal force influences cell number and growth factor release within injectable PRF-based matrices. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2017. 28(12): p. 188.
143. Mourao, C.F., Valiense H., Melo E.R., Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: technical note. *Rev Col Bras Cir*, 2015. 42(6): p. 421-3.
144. Choukroun, J. and Ghanaati, S. Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich-fibrin (PRF) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors: the first introduction to the low speed centrifugation concept. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 2018. 44(1): p. 87-95.
145. Jain, N.K. and Gulati, M. Platelet-rich plasma: a healing virtuoso. *Blood Res*, 2016. 51(1): p. 3-5.
146. Maria-Angeliki, G., Alexandros-Efstrations K. Platelet-rich Plasma as a Potential Treatment for Noncicatricial Alopecias. *Int J Trichology*, 2015. 7(2): p. 54-63.
147. Dohan Ehrenfest, D.M., Pinto N.R., Pereda A., Jimenez P., Del Corso M. The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane. *Platelets*, 2018. 29(2): p. 171-184.
148. He, L., Lin Y., Hu X., Zhang Y., Wu H. A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2009. 108(5): p. 707-713.
149. Gurtner, G.C., Werner S., Barrandon Y., Longaker M.T. Wound repair and regeneration. *Nature*, 2008. 453(7193): p. 314-21.
150. El Bagdadi, K., Kubesch A., Yu X., Al-Maawi S. Reduction of relative centrifugal forces increases growth factor release within solid platelet-rich-fibrin (PRF)-based matrices: a proof of concept of LSCC (low speed centrifugation concept). *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 2017: p. 1-13.
151. Miron, R.J., Fujioka-Kobayashi M., Hernandez M. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clin Oral Investig*, 2017. 21(8): p. 2619-2627.
152. Bielecki, T., Dohan Ehrenfest D.M., David, A., Everts, P., Wiczowski, A. The role of leukocytes from L-PRP/L-PRF in wound healing and immune

- defense: new perspectives. *Current pharmaceutical biotechnology*, 2012. 13(7): p. 1153-1162.
153. Barrick, B., Campbell, E.J. and Owen, C.A. Leukocyte proteinases in wound healing: roles in physiologic and pathologic processes. *Wound Repair and Regeneration*, 1999. 7(6): p. 410-422.
 154. Albilia, J.B., Vizcaino C.H., Weisleder H., Choukroun J. Liquid platelet-rich fibrin injections as a treatment adjunct for painful temporomandibular joints: preliminary results. *CRANIO®*, 2018: p. 1-13.
 155. Muñoz, F., Jimenez C., Espinoza D. Use of leukocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF) in periodontally accelerated osteogenic orthodontics (PAOO): Clinical effects on edema and pain. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 2016. 8(2): p. e119.
 156. Agarwal, A. and Gupta, N.D. Platelet-rich plasma combined with decalcified freeze-dried bone allograft for the treatment of noncontained human intrabony periodontal defects: a randomized controlled split-mouth study. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 2014. 34(5).
 157. Moussa, M., El-Dahab, O.A. and El Nahass, H. Anterior Maxilla Augmentation Using Palatal Bone Block with Platelet-Rich Fibrin: A Controlled Trial. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2016. 31(3): p. 708-15.
 158. Bansal, M., Kumar A., Puri K., Khatri M., Clinical and Histologic Evaluation of Platelet-Rich Fibrin Accelerated Epithelization of Gingival Wound. *J Cutan Aesthet Surg*, 2016. 9(3): p. 196-200.
 159. Ghanaati, S., Herrera-Vizcaino C., Al-Maawi S. Fifteen years of platelet rich fibrin (PRF) in dentistry and oromaxillofacial surgery: How high is the level of scientific evidence? *J Oral Implantol*, 2018.
 160. Kim, B.C., Kim H.T., Park S.H., Cha J.S. Fibroblasts from chronic wounds show altered TGF- β -signaling and decreased TGF- β Type II Receptor expression. *Journal of cellular physiology*, 2003. 195(3): p. 331-336.
 161. DiGiovanni, C.W. and Petricek, J.M. The evolution of rhPDGF-BB in musculoskeletal repair and its role in foot and ankle fusion surgery. *Foot Ankle Clin*, 2010. 15(4): p. 621-40.
 162. Lichtman, M.K., Otero-Vinas, M. and Falanga, V. Transforming growth factor beta (TGF-beta) isoforms in wound healing and fibrosis. *Wound Repair Regen*, 2016. 24(2): p. 215-22.
 163. Roberts, A.B., Sporn M.B., Assoian R.K. Transforming growth factor type beta: rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1986. 83(12): p. 4167-71.
 164. Alexander, P.B., Yuan L., Yang P., Sun T., Chen R. EGF promotes mammalian cell growth by suppressing cellular senescence. *Cell Res*, 2015. 25(1): p. 135-8.
 165. Seeger, M.A. and Paller, A.S. The Roles of Growth Factors in Keratinocyte Migration. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2015. 4(4): p. 213-224.
 166. Forsberg, S. and Rollman, O. Re-epithelialization from human skin explant cultures is promoted by ligand-activated HER3 receptor. *J Dermatol Sci*, 2010. 59(1): p. 7-15.
 167. Moens, S., Goveia J., Stapor P.C., Cantelmo A.R. The multifaceted activity of VEGF in angiogenesis - Implications for therapy responses. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2014. 25(4): p. 473-82.

168. Koch, S. and Claesson-Welsh, L. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012. 2(7): p. a006502.
169. Carmeliet, P. and Jain, R.K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*, 2011. 473(7347): p. 298-307.
170. Heissig, B., Nishida C., Tashiro Y., Sato Y. Role of neutrophil-derived matrix metalloproteinase-9 in tissue regeneration. *Histol Histopathol*, 2010. 25(6): p. 765-70.
171. Van Hinsbergh, V.W., Collen, A. and Koolwijk, P. Role of fibrin matrix in angiogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2001. 936(1): p. 426-437.
172. Dinarello, C.A. Therapeutic strategies to reduce IL-1 activity in treating local and systemic inflammation. *Curr Opin Pharmacol*, 2004. 4(4): p. 378-85.
173. Gaur, U. and Aggarwal, B.B. Regulation of proliferation, survival and apoptosis by members of the TNF superfamily. *Biochem Pharmacol*, 2003. 66(8): p. 1403-8.
174. Steeve, K.T., Marc P., Sandrine T., Dorminique H. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine & growth factor reviews*, 2004. 15(1): p. 49-60.
175. Tiggelman, A.M., Boers W., Linthorst C., Brand H.S. Interleukin-6 production by human liver (myo)fibroblasts in culture. Evidence for a regulatory role of LPS, IL-1 beta and TNF alpha. *J Hepatol*, 1995. 23(3): p. 295-306.
176. Edel, A. Clinical evaluation of free connective tissue grafts used to increase the width of keratinised gingiva. 1974. *Periodontal clinical investigations: official publication of the Northeastern Society of Periodontists*, 1998. 20(1): p. 12-20.
177. Camirand, A. and J. Doucet, Needle dermabrasion. *Aesthetic Plast Surg*, 1997. 21(1): p. 48-51.
178. Fernandes, D. and Signorini, M. Combating photoaging with percutaneous collagen induction. *Clinics in dermatology*, 2008. 26(2): p. 192-199.
179. Bhardwaj, D. Collagen induction therapy with dermaroller. *Community Based Medical Journal*, 2013. 1(1): p. 35-37.
180. Doddaballapur, S. Microneedling with dermaroller. *J Cutan Aesthet Surg*, 2009. 2(2): p. 110-1.
181. Çapkınoğlu, B., Meme küçültme skarlarının tedavisinde mikroğneleme ve trombosit zengin plazma kombinasyonunun etkinliği, in *Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı*. 2016, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
182. Nair, P.A. and Arora, T.H. Microneedling using dermaroller: A means of collagen induction therapy. *GMJ*, 2014. 69(1): p. 24-27.
183. Upputuri, P.K., Sivasubramanian K., Mark C.S.K. Recent developments in vascular imaging techniques in tissue engineering and regenerative medicine. *Biomed Res Int*, 2015. 2015: p. 783983.
184. Frost, N.A., Mealey B.L., Jones A.A. Periodontal Biotype: Gingival Thickness as It Relates to Probe Visibility and Buccal Plate Thickness. *J Periodontol*, 2015. 86(10): p. 1141-9.
185. Shao, Y., Yin L., Gu J., Wang D., Lu W., Sun Y. Assessment of Periodontal Biotype in a Young Chinese Population using Different Measurement Methods. *Scientific reports*, 2018. 8(1): p. 11212.

186. Wiesner, G., Esposito M., Worthington H. Connective tissue grafts for thickening peri-implant tissues at implant placement. One-year results from an explanatory split-mouth randomised controlled clinical trial. *Eur J Oral Implantol*, 2010. 3(1): p. 27-35.
187. Maroso, F.B., Gaio E.J., Rösing C.K. Correlation between gingival thickness and gingival recession in humans. *Acta Odontológica Latinoamericana*, 2015. 28(2): p. 162-166.
188. Silness, J. and Løe, H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta odontologica scandinavica*, 1964. 22(1): p. 121-135.
189. Løe, H. and Silness, J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta odontologica scandinavica*, 1963. 21(6): p. 533-551.
190. Ainamo, J. and Bay, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International dental journal*, 1975. 25(4): p. 229-235.
191. Zasada, M., Markiewicz A. Preliminary randomized controlled trial of antiaging effects of l-ascorbic acid applied in combination with no-needle and microneedle mesotherapy. *J Cosmet Dermatol*, 2018.
192. El Mofty, M., Esmat S., Hunter N., Mashaly H.M. Effect of different types of therapeutic trauma on vitiligo lesions. *Dermatologic therapy*, 2017. 30(2): p. e12447.
193. Kao, R.T., Fagan, M.C. and Conte, G.J. Thick vs. thin gingival biotypes: a key determinant in treatment planning for dental implants. *J Calif Dent Assoc*, 2008. 36(3): p. 193-8.
194. Januario, A.L., Barriviera, M. and Duarte, W.R. Soft tissue cone-beam computed tomography: a novel method for the measurement of gingival tissue and the dimensions of the dentogingival unit. *J Esthet Restor Dent*, 2008. 20(6): p. 366-73; discussion 374.
195. Fischer, K.R., Richter T., Keschull M. On the relationship between gingival biotypes and gingival thickness in young Caucasians. *Clin Oral Implants Res*, 2015. 26(8): p. 865-869.
196. Zweers, J., Thomas R.Z., Slot D.E. Characteristics of periodontal biotype, its dimensions, associations and prevalence: a systematic review. *J Clin Periodontol*, 2014. 41(10): p. 958-71.
197. Tatakis, D.N. and Trombelli, L. Gingival recession treatment: guided tissue regeneration with bioabsorbable membrane versus connective tissue graft. *J Periodontol*, 2000. 71(2): p. 299-307.
198. Studer, S.P., Allen E.P., Rees T.C. The thickness of masticatory mucosa in the human hard palate and tuberosity as potential donor sites for ridge augmentation procedures. *J Periodontol*, 1997. 68(2): p. 145-51.
199. Ayhan Alkan, E., Alkan Ö., Kaya Y. Alt ve Üst Çene Ön Bölge Diş Eti Kalınlığının Cinsiyet ve Yaşla Olan İlişkisinin Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri. Dishekimligi Bilimleri Dergisi*, 2016. 22(3).
200. Gray, J.L. When not to perform root coverage procedures. *Journal of periodontology*, 2000. 71(6): p. 1048-1050.
201. Miller Jr, P.D. Root coverage using the free soft tissue autograft following citric acid application. III. A successful and predictable procedure in areas of deep-wide recession. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 1985. 5(2): p. 14-37.

202. Harris, R.J. The connective tissue with partial thickness double pedicle graft: the results of 100 consecutively-treated defects. *J Periodontol*, 1994. 65(5): p. 448-61.
203. Harris, R.J. Connective tissue grafts combined with either double pedicle grafts or coronally positioned pedicle grafts: results of 266 consecutively treated defects in 200 patients. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2002. 22(5): p. 463-71.
204. Harris, R.J. Root coverage with connective tissue grafts: an evaluation of short- and long-term results. *J Periodontol*, 2002. 73(9): p. 1054-9.
205. Tolmie, P.N., Rubins R.P., Buck G.S., The predictability of root coverage by way of free gingival autografts and citric acid application: an evaluation by multiple clinicians. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 1991. 11(4): p. 261-71.
206. Grossi, S.G., Zambon J.J., Ho A.W. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol*, 1994. 65(3): p. 260-7.
207. Grossi, S.G., Genco R.J., Machtet E.E. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol*, 1995. 66(1): p. 23-9.
208. Rivera-Hidalgo, F. Smoking and periodontal disease. A review of the literature. *J Periodontol*, 1986. 57(10): p. 617-24.
209. Haber, J., Wattles J., Crowley M., Mandell R. Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *J Periodontol*, 1993. 64(1): p. 16-23.
210. Clarke, N.G., Shephard, B.C. and Hirsch, R.S. The effects of intra-arterial epinephrine and nicotine on gingival circulation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1981. 52(6): p. 577-82.
211. Monfrecola, G., Riccio G., Savarese C., Posteraro G. The acute effect of smoking on cutaneous microcirculation blood flow in habitual smokers and nonsmokers. *Dermatology*, 1998. 197(2): p. 115-8.
212. Kaya, Y., Alkan Ö., Alkan E.A., Keskin S. Gingival thicknesses of maxillary and mandibular anterior regions in subjects with different craniofacial morphologies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2018. 154(3): p. 356-364.
213. Patcas, R., Müller L., Ullrich O., Peltomaki T. Accuracy of cone-beam computed tomography at different resolutions assessed on the bony covering of the mandibular anterior teeth. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2012. 141(1): p. 41-50.
214. Ghassemian, M., Lajolo C., Semeraro V. Relationship between biotype and bone morphology in the lower anterior mandible: an observational study. *Journal of periodontology*, 2016. 87(6): p. 680-689.
215. Park, J.-H., Hong J.Y., Ahn H.W., Kim S.J. Correlation between periodontal soft tissue and hard tissue surrounding incisors in skeletal Class III patients. *The Angle Orthodontist*, 2017. 88(1): p. 91-99.
216. Bednarz, W. and Zielinska, A. Ultrasonic biometer and its usage in an assessment of periodontal soft tissue thickness and comparison of its measurement accuracy with a bone sounding method. *Dental and Medical Problems*, 2011. 48: p. 481-489.
217. Kan, J.Y., Rungcharassaeng K., Umezu K., Kois J.C. Dimensions of peri-implant mucosa: an evaluation of maxillary anterior single implants in humans. *Journal of periodontology*, 2003. 74(4): p. 557-562.

218. Silva, R.C.D., Joly JC., de Lima AFM. Root coverage using the coronally positioned flap with or without a subepithelial connective tissue graft. *Journal of Periodontology*, 2004. 75(3): p. 413-419.
219. Olsson, M., Lindhe, J. and Marinello, C.P. On the relationship between crown form and clinical features of the gingiva in adolescents. *J Clin Periodontol*, 1993. 20(8): p. 570-7.
220. Kydd, W.L., Daly, C.H. and Wheeler, J.B. 3rd, The thickness measurement of masticatory mucosa in vivo. *Int Dent J*, 1971. 21(4): p. 430-41.
221. Woodyard, J.G., Greenwell H., Hill M. The clinical effect of acellular dermal matrix on gingival thickness and root coverage compared to coronally positioned flap alone. *J Periodontol*, 2004. 75(1): p. 44-56.
222. Alpiste-Illueca, F. Dimensions of the dentogingival unit in maxillary anterior teeth: a new exploration technique (parallel profile radiograph). *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2004. 24(4): p. 386-96.
223. Song, J.E., Um Y.J., Kim C.S., Choi S.H. Thickness of posterior palatal masticatory mucosa: the use of computerized tomography. *J Periodontol*, 2008. 79(3): p. 406-12.
224. Benavides, E., Rios H.F., Ganz S.D., An C.H. Use of cone beam computed tomography in implant dentistry: the International Congress of Oral Implantologists consensus report. *Implant dentistry*, 2012. 21(2): p. 78-86.
225. Muller, H.P. and Kononen, E. Variance components of gingival thickness. *J Periodontal Res*, 2005. 40(3): p. 239-44.
226. Kan, J.Y., Rungcharassaeng K., Morimoto T. Facial gingival tissue stability after connective tissue graft with single immediate tooth replacement in the esthetic zone: consecutive case report. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2009. 67(11): p. 40-48.
227. Jung, R.E., Holderegger C., Sailer I., Khraiset A. The effect of all-ceramic and porcelain-fused-to-metal restorations on marginal peri-implant soft tissue color: a randomized controlled clinical trial. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 2008. 28(4).
228. Anderegg, C.R., Metzler, D.G., and Nicoll, B.K. Gingiva thickness in guided tissue regeneration and associated recession at facial furcation defects. *J Periodontol*, 1995. 66(5): p. 397-402.
229. Evans, C.D. and Chen, S.T. Esthetic outcomes of immediate implant placements. *Clinical Oral Implants Research*, 2008. 19(1): p. 73-80.
230. Romeo, E., Lops D., Rossi A., Storelli S., Surgical and prosthetic management of interproximal region with single-implant restorations: 1-year prospective study. *Journal of Periodontology*, 2008. 79(6): p. 1048-1055.
231. Kois, J.C. Predictable single-tooth peri-implant esthetics: five diagnostic keys. *Compend Contin Educ Dent*, 2004. 25(11): p. 895-6, 898, 900 passim; quiz 906-7.
232. Kloukos, D., Koukos G., Doulis I., Sculean A., Gingival thickness assessment at the mandibular incisors with four methods. A cross-sectional study. *J Periodontol*, 2018.
233. Müller, H.P., Stahl, M. and Eger, T. Dynamics of mucosal dimensions after root coverage with a bioresorbable membrane. *Journal of Clinical Periodontology*, 2000. 27(1): p. 1-8.
234. Uzun, B.C., Ercan, E. and Tunali, M. Effectiveness and predictability of titanium-prepared platelet-rich fibrin for the management of multiple gingival recessions. *Clin Oral Investig*, 2018. 22(3): p. 1345-1354.

235. Zucchelli, G., Mounssif, I. Mazzotti C. Does the dimension of the graft influence patient morbidity and root coverage outcomes? A randomized controlled clinical trial. *Journal of clinical periodontology*, 2014. 41(7): p. 708-716.
236. Zucchelli, G., Mele M., Stefanini M. Patient morbidity and root coverage outcome after subepithelial connective tissue and de-epithelialized grafts: a comparative randomized-controlled clinical trial. *Journal of clinical periodontology*, 2010. 37(8): p. 728-738.
237. Paolantonio, M., Dolci M., Esposito P. Subpedicle acellular dermal matrix graft and autogenous connective tissue graft in the treatment of gingival recessions: A comparative 1-year clinical study. *Journal of periodontology*, 2002. 73(11): p. 1299-1307.
238. Fernandes, D. Minimally invasive percutaneous collagen induction. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2005. 17(1): p. 51-63, vi.
239. Robinson, K.R. The responses of cells to electrical fields: a review. *J Cell Biol*, 1985. 101(6): p. 2023-2027.
240. Ojingwa, J.C. and Isseroff, R.R. Electrical stimulation of wound healing. *The Journal of investigative dermatology*, 2003. 121(1): p. 1-12.
241. Jaffe, L. Control of development by steady ionic currents. in *Federation proceedings*. 1981.
242. Bonati, L.M., Epstein, G.K. and Strugar, T.L. Microneedling in All Skin Types: A Review. *J Drugs Dermatol*, 2017. 16(4): p. 308-313.
243. Hou, A., Cohen, B., Haimovic, A., & Elbuluk, N. Microneedling: a comprehensive review. *Dermatologic Surgery*, 2017, 43(3), 321-339.
244. Council, M.L. Commentary on Microneedling. *Dermatol Surg*, 2017. 43(3): p. 340-341.
245. Fabbrocini, G., De Padavo M.P., De Vita V., Fardella N. Periorbital wrinkles treatment using collagen induction therapy. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 2009. 1(3): p. 106-111.
246. Aust, M.C., Knobloch K., reimers K., Redeker J., Ipaktchi R. Percutaneous collagen induction therapy: an alternative treatment for burn scars. *Burns*, 2010. 36(6): p. 836-43.
247. Fabbrocini, G., Annunziata M.C., Darco V. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatology research and practice*, 2010.
248. Fabbrocini, G., De Vita V., Fardella N., Pastore F. Skin needling to enhance depigmenting serum penetration in the treatment of melasma. *Plastic surgery international*, 2011.
249. Sharad, J. Combination of microneedling and glycolic acid peels for the treatment of acne scars in dark skin. *Journal of cosmetic dermatology*, 2011. 10(4): p. 317-323.
250. Majid, I. Microneedling therapy in atrophic facial scars: an objective assessment. *J Cutan Aesthet Surg*, 2009. 2(1): p. 26-30.
251. Fabbrocini, G., De Vita V., Pastore F., Monfrecola A. The use of skin needling for eutectic mixture of local anesthetics delivery. *Dermatologic Therapy*, 2011.
252. Dhurat, R., Sukesh MS., Avhad G., Dandale A. A randomized evaluator blinded study of effect of microneedling in androgenetic alopecia: a pilot study. *International journal of trichology*, 2013. 5(1): p. 6.

253. Fabbrocini, G., De Vita V., Pastore F. Combined use of skin needling and platelet-rich plasma in acne scarring treatment. *Cosmetic Dermatology*, 2011. 24(4): p. 177-183.
254. Asif, M., S. Kanodia, and K. Singh, Combined autologous platelet-rich plasma with microneedling verses microneedling with distilled water in the treatment of atrophic acne scars: a concurrent split-face study. *J Cosmet Dermatol*, 2016. 15(4): p. 434-443.
255. Wang, X., Zhang Y., Choukroun J., Ghnaati S., Behavior of Gingival Fibroblasts on Titanium Implant Surfaces in Combination with either Injectable-PRF or PRP. *Int J Mol Sci*, 2017. 18(2).
256. Abd El Raouf, M., Wang X., Miusi S., Chai J., Injectable-platelet rich fibrin using the low speed centrifugation concept improves cartilage regeneration when compared to platelet-rich plasma. *Platelets*, 2017: p. 1-9.
257. Kour, P., Pudukalkatii P.S., Vas A.M., Das S., Padmanabhan S. Comparative Evaluation of Antimicrobial Efficacy of Platelet-rich Plasma, Platelet-rich Fibrin, and Injectable Platelet-rich Fibrin on the Standard Strains of *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Contemp Clin Dent*, 2018. 9(Suppl 2): p. S325-S330.
258. Alam, M., Han S., Pongprutthipan M., Efficacy of a needling device for the treatment of acne scars: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2014. 150(8): p. 844-9.
259. Salama, M., Ishikawa T., Salama H., Funato A., Advantages of the root submergence technique for pontic site development in esthetic implant therapy. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2007. 27(6): p. 521-7.
260. Bernimoulin, J. and Curilovie, Z. Gingival recession and tooth mobility. *J Clin Periodontol*, 1977. 4(2): p. 107-14.
261. Trott, J.R. and Love, B. An analysis of localized gingival recession in 766 Winnipeg High School students. *Dent Pract Dent Rec*, 1966. 16(6): p. 209-13.
262. Wennström, J., Zucchelli, G. and Pini Prato, G. Mucogingival therapy-periodontal plastic surgery. *Clinical periodontology and implant dentistry*, 2003. 4: p. 576-650.
263. Matter, J. and Cimasoni, G. Creeping attachment after free gingival grafts. *J Periodontol*, 1976. 47(10): p. 574-9.
264. Matter, J., Creeping attachment of free gingival grafts. A five-year follow-up study. *J Periodontol*, 1980. 51(12): p. 681-5.
265. Aust, M.C., Fernandes D., Kolokythos P., Percutaneous collagen induction therapy: an alternative treatment for scars, wrinkles, and skin laxity. *Plast Reconstr Surg*, 2008. 121(4): p. 1421-9.
266. Schwarz, M. and Laaff, H. A prospective controlled assessment of microneedling with the Dermaroller device. *Plast Reconstr Surg*, 2011. 127(6): p. 146e-8e.
267. Aust, M.C., Reimers K, Kapan H.M., Stahl F., Percutaneous collagen induction-regeneration in place of cicatrization? *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2011. 64(1): p. 97-107.
268. Fabbrocini, G., De Vita V., Di Costanzo L., Pastore F., Skin needling in the treatment of the aging neck. *Skinmed*, 2011. 9(6): p. 347-51.
269. Pini Prato, G.P., Baldi C., Nieri M., Coronally advanced flap: The post-surgical position of the gingival margin is an important factor for achieving complete root coverage. *Journal of periodontology*, 2005. 76(5): p. 713-722.

270. Cortellini, P. and Bissada, N.F. Mucogingival conditions in the natural dentition: Narrative review, case definitions, and diagnostic considerations. *Journal of clinical periodontology*, 2018. 45: p. S190-S198.
271. Goldstein, M., Boyan B.D., Cochran D.L., Human histology of new attachment after root coverage using subepithelial connective tissue graft. *J Clin Periodontol*, 2001. 28(7): p. 657-62.
272. Gunsolley, J.C., Quinn S.M., Tew J., The effect of smoking on individuals with minimal periodontal destruction. *J Periodontol*, 1998. 69(2): p. 165-70.
273. Caffesse, R.G., Kon S. Castelli W.A., Revascularization following the lateral sliding flap procedure. *J Periodontol*, 1984. 55(6): p. 352-8.
274. Wennstrom, J.L., Lack of association between width of attached gingiva and development of soft tissue recession. A 5-year longitudinal study. *J Clin Periodontol*, 1987. 14(3): p. 181-4.
275. Loe, H., Anerud, A. and Boysen, H. The natural history of periodontal disease in man: prevalence, severity, and extent of gingival recession. *J Periodontol*, 1992. 63(6): p. 489-95.
276. Baker, D.L. and Seymour, G.J. The possible pathogenesis of gingival recession. A histological study of induced recession in the rat. *J Clin Periodontol*, 1976. 3(4): p. 208-19.
277. Redlich, M., Shoshan, S. and Palmon, A. Gingival response to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 1999. 116(2): p. 152-8.
278. Hall, W., Recession and the pathogenesis of recession in pure mucogingival problems. *Pure mucogingival problems*. Chicago: Quintessence, 1984: p. 29-47.
279. Mormann, W. and Ciancio, S.G. Blood supply of human gingiva following periodontal surgery. A fluorescein angiographic study. *J Periodontol*, 1977. 48(11): p. 681-92.
280. Bains, V. K., Gupta, V., Srivastava, R., & Agarwal, S. K. Accretion of gingival height by gingival thickness augmentation: A clinical report. *Asian J Oral Health Allied Sci*, 2013. 3(1): p. 25-31.
281. Yared, K.F., Zenobio, E.G. and Pacheco, W. Periodontal status of mandibular central incisors after orthodontic proclination in adults. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2006. 130(1): p. 6 e1-8.
282. Renkema, A.M., Fudalej P.S., Rankema A., Development of labial gingival recessions in orthodontically treated patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2013. 143(2): p. 206-12.
283. Renkema, A.M., Fudalej P.S., Rankema A., Gingival recessions and the change of inclination of mandibular incisors during orthodontic treatment. *Eur J Orthod*, 2013. 35(2): p. 249-55.
284. Renkema, A.M., Fudalej P.S., Rankema A., Gingival labial recessions in orthodontically treated and untreated individuals: a case - control study. *J Clin Periodontol*, 2013. 40(6): p. 631-7.
285. Wennström, J.L., Lindhe J., Siclair F., Thilander B., Some periodontal tissue reactions to orthodontic tooth movement in monkeys. *Journal of clinical periodontology*, 1987. 14(3): p. 121-129.

8 EKLER

8.1 Periodontal İndeks Formları

Hastanın Adı:

Telefon:

Ölçüm tarihi

Dosya No:

Plak İndeksi

	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
V														
P														

L														
V														
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

Dişeti Çekilme Derinliği

	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
V														
P														

L														
V														
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

Sondalanan Cep Derinliği

	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
V														
P														

L														
V														
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

8.1 Periodontal İndeks Formları (Devam)

Klinik Ataşman Seviyesi

	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
V														
P														

L														
V														
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

Sondalamada Kanama

	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
V														
P														

L														
V														
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

8.2 Dişeti Kalınlığı Ve Keratinize Dişeti Genişliği Muayene Formu

Hastanın Adı:

Telefon:

Ölçüm tarihi

Keratinize Dişeti Genişliği

43	42	41	31	32	33

Dişeti Kalınlığı

43	42	41	31	32	33

8.3 Etik Kurul Onayı

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Dişeti Fenotipini Kalınlaştırmak Amacıyla İnjactable-Platelet-Rich-Fibrinin (İ-PRF) Kullanılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

	Belge Adı		Açıklama
	DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	<input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		<input checked="" type="checkbox"/>	28.09.2015 tarihli, V.2, 16.05.2017 imza tarihli
BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU		<input type="checkbox"/>	
İLAN		<input type="checkbox"/>	
YILLIK BİLDİRİM		<input type="checkbox"/>	
SONUÇ RAPORU		<input type="checkbox"/>	
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ		<input type="checkbox"/>	
DİĞER:		<input checked="" type="checkbox"/>	-Klinik Araştırma Başvuru Formu (doküman no: KA-2, 01.08.2016) -Sorumlu araştırmacı ve yardımcı araştırmacıya ait özgeçmiş formları - Çalışmanın Helsinki Bildirgesi, İKU/İLU' ya uygun yürütüleceğine dair taahhütname - Araştırma ile ilgili yayınlar
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:11/6	Tarih: 24.05.2017	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacının/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Dişeti Fenotipini Kalınlaştırmak Amacıyla Injectable-Platelet-Rich-Fibrinin (İ-PRF) Kullanılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

24.05.2017

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Adnan Menderes Bulvarı Vatan caddesi 34093 Fatih/İstanbul
	TELEFON	(0212) 523 22 88 - 1028
	FAKS	(0212) 533 23 26
	E-POSTA	etikkurulu@bezmialem.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Mustafa TUNALI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Periodontoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.B.D.			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	Bezmialem Vakıf Üniversitesi BAP Birimine Başvurulacaktır.			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma (akademik amaçlı)		<input checked="" type="checkbox"/> Split-mouth			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	16.05.2017	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	-	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Dişeti Fenotipini Kalınlaştırmak Amacıyla Injectable-Platelet-Rich-Fibrinin (I-PRF) Kullanılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Özcan KARAMAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Doç. Dr. Özcan KARAMAN	İç Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Selhattin TUĞRUL	Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Harun BAŞOĞLU	Biyofizik	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ayşe Arzu ŞAKUL	Tıbbi Farmakoloji	Medipol Üniversitesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Akın İŞCAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ali Akçahan GEPDİREMEN	Tıbbi Farmakoloji	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ümmihan İŞOĞLU	Fizyoloji	İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet ÜYÜKLÜ	Fizyoloji	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Meltem BAKKAL	Pedodonti	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Alper YENİGÜN	Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ertuğrul KAYA	Tıbbi Farmakoloji	Düzce Üniversitesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ömer UYSAL	Bioistatistik ve Tıp Bilişimi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sultan ŞİMŞEK	Çalışan	Kurum Dışı	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Avukat Aybüke EKİCİ	Hukuk	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma

Karar:

Onaylandı

Reddedildi

8.4 Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Sayın Hastamız,

“Histokondüksiyon amacı ile mikro-iğneleme ve I-PRF in kullanılması” başlıklı çalışmamız Bezmialem Vakıf Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniğine başvuran dişeti çekilmesine yatkın olan dehisens, fenestrasyonu olan dişeti kalınlığı ince olan hastalardan öncelikle detaylı bir anamnez alınarak(ad, soyad,yaş, cinsiyet, sistemik hastalıklar ile ilgili bilgiler) ağız içi muayeneleri yapılacak ve sonrasında periodontal hastalık indeksleri (Pİ; Plak indeksi ,Gİ; gingival indeks, SCD; sondalanabilir cep derinliği, SK; sondalamada kanama, KAS; klinik ataşman seviyesi) periodontal sond (Hu-friedy Williams sond) kullanılarak ve dişeti kalınlığı düzeyi ölçülüp kaydedilecektir.

İnce dişeti biyotipi olan hastaların, ince dişeti kalınlığı olan bölgelerin bir tarafına mikro-iğneleme uygulanacaktır. Hastanın kanı I-PRF tüplerine alındıktan sonra santrifüj edilecektir. İ-PRF dişeti fenotipinin ince olduğu her iki alana da enjekte edilecektir. Hastalara işlemler uygulandıktan sonra belirlenen kontrol seansında hastadan ilk seansda alınan indeks ve ölçümler tekrarlanacaktır. Yapılacak işlemlerin hepsi daha önce denenmiş, bilinen ve rutin olarak klinikte uygulanan yöntemlerdir. Herhangi bir yan etkisi yoktur.

Bu araştırmamız ile I-PRF ve Mikro-iğneleme + I-PRF in dişeti kalınlığını arttırmaya yönelik etkileri değerlendirilecektir. Çalışma yaklaşık 1 yıl sürecek olup katılımcı olarak Bezmialem Vakıf Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniğine başvuran hastalar araştırmaya dahil edilecektir.

Araştırmayı reddetme, başladıktan sonra, önceden haber vermek koşuluyla araştırmadan çekilme hakkınız vardır. Ayrıca gerek görüldüğü durumda önceden bildirilerek araştırma dışında bırakılabilirsiniz. Herhangi bir nedenle araştırma dışında kalırsanız tedavi sürecinizde herhangi bir aşamada aksama olmayacaktır. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluğunuz olmayacağı gibi, çalışmaya katıldığınız için size de bir ödeme yapılmayacaktır.

Sizden alınacak tüm örnekler yalnızca bu çalışmada kullanılacak, ayrıca kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır.

Çalışmamıza katıldığınız için teşekkür ederiz.

Sayın **Dt. ZELİHA BETÜL ÖZSAĞIR** tarafından Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımını sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

7.4 Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (Devam)

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, *Dt. Zeliha Betül Özsağır'a (212)4531880* no'lu telefondan veya *Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Fatih, İstanbul* adresinden, *Mustafa Tunalı'ya (212)4531880* no'lu telefondan veya *Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Fatih, İstanbul* adresinden *Uzm.Dr.Ebru Sağlam'a (212) 4531880* no'lu telefondan veya *Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Fatih, İstanbul* adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararımı aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-soyadı, İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı-soyadı, İmzası, Görevi

9 ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Zeliha Betül Özsağır
Doğum Tarihi ve Yeri : 06.10.1989, Adıyaman
E-posta : betulozsagir@hotmail.com

ÖĞRENİM DURUMU:

- 2007 - 2012 İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

ÖDÜLLER:

- 2018 yılında 24. TDB Uluslararası Dişhekimliği Kongresi'nde en iyi poster araştırma birincilik ödülü

KURS VE SERTİFİKALAR

- Deney hayvanları kullanım sertifikası
- İş sağlığı ve güvenliği eğitimi
- Mikrocerrahi kursu
- Sütür materyalleri ve teknikleri kursu

ULUSLARARASI BİLİMSEL TOPLANTILARDA SUNULAN VE BİLDİRİ KİTABINDA BASILAN BİLDİRİLER

- **Ozsağır ZB**, Sağlam E, Sezer U, Nazaroğlu K. Non-Vital Tooth Containing an Endo-Perio Lesion in a Younger Patient: A Case Report. Journal of the International Academy of Periodontology. 2017, Vol.19 Issue Supplement 17, page 20.
- **Ozsağır ZB**, Sağlam E, Sen BY, Tunali M, Choukroun J. A new method to enhancing gingival biotype: injectable-platelet rich fibrin (I-PRF). Journal of Clinical Periodontology. 2018, Vol.45, Issue Supplement 19, page 247.
- **Ozsağır ZB**, Sağlam E, Bıçakçı ES, Tunali M. Titanium platelet rich fibrin membrane in the treatment of Glanzmann's thrombasthenia patient's gingival recession defect. Journal of Clinical Periodontology. 2018, Vol.45, Issue Supplement 19, page 416.
- Ozturk O, Tunali M, **Ozsağır ZB**. Free gingival graft harvested from flabby ridge to improve the attached gingiva around the dental implants: a case report. Journal of Clinical Periodontology. 2018, Vol.45, Issue Supplement 19, page 395.
- Tunali M, **Ozsağır ZB**, Unver T, Sağlam E, Bayer Alınca S, Toprak A. A new treatment approach for patients with oral lichen planus; I-PRF. Journal of Clinical Periodontology. 2018, Vol.45, Issue Supplement 19, page 84.

- **Özsağır ZB**, Sağlam E, Tunalı M. Periferel Ossifiye Fibroma: Vaka Sunumu Türkiye Klinikleri J Dental Sci 2017;23(Suppl); sayfa 291
- Bıçakçı ES, **Özsağır ZB**, Çelik TZ, Sağlam E, Tunalı M. İmplant Çevresi Yapışık Dişeti Oluşturulmasında: Kret Kaynaklı Serbest Dişeti Grefti Türkiye Klinikleri J Dental Sci 2017;23(Suppl); sayfa 544
- Tunalı M, **Özsağır ZB**, Sağlam E, Kayan E, Toptaş M. Titanyum-Trombositten-Zengin-Fibrin (T-PRF) ile Maksatlı Replantasyon: Vaka Sunumu Türkiye Klinikleri J Dental Sci 2017;23(Suppl); sayfa 545
- Tunalı M, **Özsağır ZB**, Ünver T, Sağlam E. Oral Liken Planus Hastalarında Yeni Bir Tedavi Yaklaşımı; I-PRF: A Case Report Türk Periodontoloji Derneği 47. Uluslararası Bilimsel Kongresi ve 26. Bilimsel Sempozyumu Özet Kitabı ; sayfa 181
- **Özsağır ZB**, Tunalı M, Sağlam E. İmplant Çevresi Yapışık Dişeti Oluşturulmasında: Puncho Şeklinde Serbest Dişeti Grefti Kullanılması. TDB 24. Uluslararası Dişhekimliği Kongresi Özet Kitabı; sayfa 695
- Tunalı M, **Özsağır ZB**. Otojen Kemik ve Titanyum-Platelet-Rich-Fibrin (T-PRF) ile Maksiller Sinüs Ogmentasyonu. TDB 24. Uluslararası Dişhekimliği Kongresi Özet Kitabı; sayfa 719

Katılınan Kongre, Sempozyumlar ve Bilimsel Toplantılar

1. 16th International Congress of Periodontology of the International Academy of Periodontology, Braşov, Romania, 2017
2. Türk Dişhekimliği Birliği 23. Uluslararası Dişhekimliği Kongresi, İstanbul, 2017
3. Greatist 2017 Uluslararası Dişhekimliği Kongresi, İstanbul, 2017
4. 2nd International Symposium ‘Soft tissue management around teeth and implants’ Milan, Italia, 2018
5. 9th Conference of the European Federation of Periodontology, Amsterdam, Netherlands, 2018
6. Türk Dişhekimliği Birliği 24. Uluslararası Dişhekimliği Kongresi, Ankara, 2018