

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI



**SERBEST DİŞETİ GREFTİ VERİCİ BÖLGE İYİLEŞMESİ
ÜZERİNE KİTOSAN FİLMİN ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. Esmâ Nida Özbek

Ankara, 2010

TEŐEKKÖR

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI



**SERBEST DİŞETİ GREFTİ VERİCİ BÖLGE İYİLEŞMESİ
ÜZERİNE KİTOSAN FİLMİN ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. Esmâ Nida Özbek

Danışman: Prof. Dr. Şule Bulut

Bu tez çalışması Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından
desteklenmiştir.

Ankara, 2010

T.C
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Periodontoloji Dalında Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 04/02/2010

“Serbest Dişeti Grefti Verici Bölge İyileşmesine Üzerine Kitosan Filmin Etkinliğinin Değerlendirilmesi”

TEZ DANIŞMANI: PROF.DR. ŞULE BULUT

TEZ JÜRİSİ ÜYELERİ

Prof.Dr. Şule Bulut

Prof.Dr. Gönen Özcan

Prof.Dr. Nurdan Özmeriç

Doç.Dr.Emine Elif Alaaddinoğlu

Yrd.Doç.Dr.Bahar Füsun Oduncuoğlu

ONAY:Bu tez Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Yönetim Kurulu'nun 12/02/2010 tarih, 032 sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Rengin Erdal

ÖZET

Keratinize dişeti miktarını arttırmak ve kök yüzeyini kapatmak için uygulanan periodontal plastik cerrahiler için en çok tercih edilen verici bölge palatinal mukozadır. SDG operasyonlarından sonra rapor edilen komplikasyonlar genellikle verici bölge ile ilgilidir. Yumuşak doku greftinin çıkarılması, verici bölgede aşırı kanama, kemik ekspozu, sürekli ağrı ve/veya rahatsızlık hissi veya infeksiyon ile sonuçlanabilir. Bu çalışmada, serbest dişeti grefti alındıktan sonra , verici bölgeye yerleştirilen kitosan filmin hemostaz, yara iyileşmesi ve ağrı kontrolündeki etkinliği değerlendirildi. Cerrahi sonrası verici bölgedeki kanama durumuna göre iki grup oluşturuldu ve hastalara kitosan film ya da basınçlı steril gazlı bez uygulandı. 26 palatinal verici bölgede, cerrahi sırasında hemostaz ve devamındaki 21 günde iyileşme ve komplikasyonlar değerlendirildi. 7. günde ağrı, kanama ve kullanılan analjezik tablet miktarı gibi subjektif bulgular kaydedildi. Test ve kontrol gruplarında iyileşmenin komplikasyonsuz gerçekleştiği, gruplar arasında ağrı miktarı ve analjezik kullanımı açısından fark olmadığı gözlemlendi. Ortalama yara alanı ve epitelyal marjinler arasındaki mesafe test ve kontrol gruplarında zamanla belirgin biçimde azaldı. Yara bölgesindeki azalma en belirgin 14. günde gözlemlendi. Kitosanın yara iyileşmesinde olumsuz bir etkisi gözlemlenmedi. Ancak., kitosan filmin palatinal verici bölgede yara iyileşmesine katkılarını ve hemostatik özelliğini değerlendirmek için daha ileri tekniklerin kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler : kitosan,serbest dişeti grefti, yara iyileşmesi

ABSTRACT

The hard palate has been the primary source of donor tissue in periodontal plastic surgery for root coverage and augmentation of keratinized gingiva. Most documented complications after FGG procedures are associated with the donor site. Harvesting a free soft tissue graft can result in excessive hemorrhage, postoperative bone exposure, prolonged pain and/ or discomfort or infection at the donor site. This study evaluated the efficacy of chitosan film on hemostasis, wound healing and pain control after harvesting donor tissue for free gingival grafts. Two treatment groups were selected according to the bleeding from the donor site after the surgical procedure and patients received a test product (chitosan) or control (steril gauze with external pressure). 26 palatal donor sites were evaluated at surgery for hemostasis and followed over 21 days for healing and complications. At the day 7, the patients' subjective experiences of pain, bleeding and analgesic use were recorded. Healing was uneventful in both groups and there was no statistically significant difference for pain scores and analgesic use. The mean wound area and mean distance between the epithelial margins decreased significantly with time in test and control groups, with the greatest wound area reduction on day 14. Chitosan did not have a negative effect on wound healing. Nevertheless, further studies should be conducted to evaluate the advantages of chitosan film on palatal donor site healing and hemostasis.

Keywords: chitosan, free gingival graft, wound healing

İÇİNDEKİLER

<u>DİZİN</u>	<u>SAYFA NUMARASI</u>
Kabul-onay sayfası.....	i
İç kapak.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Serbest Dişeti Grefti	3
2.2 Yara İyileşmesi.....	4
2.2.1 Yara İyileşmesi türleri	4
2.2.2 Yara İyileşmesinde Büyüme faktörleri (PRP).....	6
2.2.3 Palatinal verici bölge yara iyileşmesi:	7
2.3 Hemostatik Ajanlar	8
2.3.1 Hemostaz	8
2.3.2 Hemoraji tipleri:.....	9
2.3.3 Topikal Hemostatik Ajanlar	11
2.4 Kitosan	16
2.4.1 Kitosanın kimyasal yapısı	16
2.4.2 Kitosanın kullanım alanları	19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	25
3.1 Çalışma grubu.....	25
3.2 Cerrahi Uygulama	25
3.3 VAS kayıtları	28
3.4 Operasyon kayıtları:	28
3.5 Postoperatif kayıtlar (3, 5, 7. gün 2-6 hafta)	28
3.6 Palatinal bölgenin klinik muayenesi	28

3.7 İstatistiksel Değerlendirme	34
4. BULGULAR.....	35
4.1 VAS değerlendirmesi	36
4.2 Yara iyileşmesinin klinik değerlendirmesi.....	37
4.3 Yara yüzey alanı ölçümleri	38
4.4 Sigara kullanımına göre yara yüzey alanı	38
4.5 İyileşme yüzey alanı.....	39
4.6 Greft alanı ve kalınlığı	39
4.7 Kanama kontrolü	40
4.8 Parametreler arası korelasyonlar	40
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
7. KAYNAKLAR	52

KISALTMALAR VE SİMGELER

PMN	Polimorfonükleer lökosit
SDG	Serbest Dişeti Grefti
BDG	Bağ Doku Grefti
HDD	HemCon Dental Dressing
SBDG	Subepitelyal bağ doku grefti
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
EGF	Epidermal büyüme faktörü
TGF- β	Transforming büyüme faktörü
PRP	Trombositten zengin plazma
PC	Trombosit konsantrasyonu
INR	International Normalised Ratio
ABS	Ankaferd Blood Stoper
MMP	Matriks metalloproteinaz
ADM	Acellular dermal matrix
VAS	Visual Analogue Scale

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. HDD elektropozitif yapıdadır ve elektronegatif yüklü kan hücrelerini bağlar.....	15
Şekil 2.2. Selüloz, kitin ve kitosanın yapıları.	17
Şekil 2.3. Kitinin deasetilasyonu.....	18
Şekil 2.4. Kitosanın yara iyileşmesi üzerine etkileri.	23
Şekil 3.1. HDD'in şekillendirilmesi.	26
Şekil 3.2. Verici bölgeye yerleştirilmiş HDD.	27
Şekil 3.3. Yara kenarlarının işaretlenmesi.....	29
Şekil 3.4. Operasyon sırasında elde edilen ilk görüntüde yüzey alanının hesaplanması.....	30
Şekil 3.5. 3. gün yara kenarlarının işaretlenmesi.....	30
Şekil 3.6. 3. gün yüzey alanı.	31
Şekil 3.7. 1. hafta yara iyileşmesi ve yüzey alanı.	31
Şekil 3.8. 10. gün yara iyileşmesi ve yüzey alanı.	32
Şekil 3.9. 2. hafta yara iyileşmesi ve yüzey alanı.	32
Şekil 3.10. 3. hafta yara iyileşmesi.....	33
Şekil 3.11. Farklı dönemlere ait yara yüzey alanlarının piksel birimi olarak hesaplanması.....	33

TABLolar

Tablo 2.1. Kitin, kitosan ve türevlerinin kullanılma alanları.....	19
Tablo 4.1. Çalışmaya katılan bireylerin cinsiyet dağılımı.....	35
Tablo 4.2. Yaş ortalamaları.....	35
Tablo 4.3. Sigara kullanımı.....	35
Tablo 4.4. VAS ortalamaları.....	36
Tablo 4.5. Palatinal anestezi sonrasında kaydedilen VAS skoru ile ağrı eşiği belirlenmesi sonrasında düzeltilmiş VAS skorları.....	36
Tablo 4.6. Analjezik kullanımı.....	36
Tablo 4.7. Yara iyileşmesi skoru ortalamaları.....	37
Tablo 4.8. 1. hafta iyileşme skoru dağılımı.....	37
Tablo 4.9. 2. hafta iyileşme skoru dağılımı.....	37
Tablo 4.10. 3. hafta iyileşme skoru dağılımı.....	38
Tablo 4.11. Yüzey alanı ortalamaları.....	38
Tablo 4.12. Sigara kullanımına göre yara yüzey alanı ortalamaları.....	39
Tablo 4.13. Kitosan ve kontrol grubu iyileşme yüzey alanı ortalamaları.....	39
Tablo 4.14. SDG alanı ve kalınlık ortalamaları.....	40

1. GİRİŞ

Serbest dişeti grefti (SDG), keratinize dişeti kalınlığını arttırmak için uygulanan periodontal plastik cerrahi işlemlerinden biridir. Bu teknikte, greftin alındığı palatinal bölge sekonder iyileşmeye bırakıldığından, yara iyileşmesi, kanama ve ağrı ile ilgili komplikasyonlara daha sık rastlanmaktadır (Brasher ve ark., 1975).

Kitosan, yengeç, karides, istakoz gibi eklem bacaklıların kabuklarında, bazı bakteri ve mantarların hücre duvarlarında bulunan ve doğada selülozdan sonra en yaygın bulunan kitinin deasetilasyonu ile elde edilen bir polimerdir.

Herhangi bir toksisitesinin bulunmaması, alerji ve irritasyon yapıcı olmamasının yanı sıra, biyoparçalanabilir ve biyouyumlu oluşu farmasötik ve medikal alanda kitosanı önemli ve ilgi çekici bir biyomateryal yapmaktadır (Ravi Kumar 2000).

Kitosanın yara iyileşmesi sürecini hızlandırdığı, tedavi aralığını ve ağrıyı azalttığı, yara yüzeyini koruyarak rahatlık ve uygulama kolaylığı sağladığı bildirilmiştir (Shigemasa ve Minami, 1995). Kitosan yara iyileşmesi sürecinde; kompleman aktivasyonu, polimorfonükleer hücre (PMN) ve makrofajların aktivasyonu, fibroblast aktivasyonu, sitokin üretimi, dev hücre migrasyonu ve tip IV kollajen sentezinin stimülasyonu gibi aşamalarda önemli rol oynayarak etkisini gösterir (Minami ve ark.,1998).

Araştırmalarda kitosanın hemostatik özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir (Baldrick,2009). Hemostatik mekanizmasının klasik pıhtılaşma yolundan bağımsız olarak eritrosit hücre membranı ile kitosan arasındaki etkileşimle gerçekleştiği bildirilmektedir (Rao ve Sharma, 1997).

Kitin ve kitosanın inflamatuvar ağrı üzerine analjezik özelliği de değerlendirilmiş ve olumlu etkileri gösterilmiştir (Okamoto ve ark., 2002).

Tüm bu özellikleri değerlendirildiğinde kitosan yara iyileşmesini hızlandırma, hemostatik ve analjezik etkileriyle postoperatif dönemde çeşitli istenmeyen durumlar yaşanabilen serbest dişeti grefti verici bölgesinin korunması ve iyileşmesini hızlandırmak için ümit verici bir materyal olarak dikkat çekmektedir.

Bu çalışmanın amacı, serbest dişeti grefti operasyonu sırasında palatinal mukozadan greft alınan bölgeye kitosan yerleştirilerek yara iyileşmesine etkisini (hemostaz, yara iyileşmesi, epitelizasyon ve analjezi) değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Serbest Dişeti Grefti

Mukogingival cerrahi, dişi çevreleyen dişeti dokusunun morfolojisi, pozisyonu ve miktarı ile ilgili defektleri düzeltmede kullanılan periodontal cerrahi uygulamalardır. Periodontal cerrahide kullanılan yumuşak doku greftleri, cerrahi işlemlerin mukogingival kategorisinde yer alır.

Serbest dişeti grefti, yetersiz yapışık dişeti ve dişeti çekilmesi gibi mukogingival problemlerin tedavisinde başarıyla kullanılan bir yöntemdir. Bu teknikte greft almak için palatinal premolar/molar bölge idealdir. Serbest dişeti grefti operasyonlarından sonra oluşan komplikasyonlar genellikle verici bölge ile ilgilidir. Verici bölge seçilirken ruga bölgesinden kaçınılmalıdır. Greft yerleştirildiği bölgede kalıcı olacağından estetik problemlere sebep olabilir (Breault ve ark., 1999). Ayrıca foramen palatinum majus bölgesi de kanama ve parestezi açısından riskli olduğu için uzak durulması gereken bir diğer bölgedir. Yüksek damak kubbesi olan hastalarda, bu bölge molar dişlerin mine sement birleşiminden 12-17 mm uzaklıktadır. Daha düz damaklı hastalarda bu mesafe 7 mm' ye kadar azalır. Verici bölge belirlenirken bu anatomik boyutlara dikkat etmek gereklidir (Reiser ve ark., 1996).

Damaktan alınacak greftin şekli ve boyutları alıcı bölge ile aynı olmalıdır. Alınan greft palatinal epitel, bağ dokusu (lamina propria) ve ince bir tabaka submukoza içerir. Palatinal doku kalınlığı kişiden kişiye değişir ve ideal greft kalınlığı 2 mm olmalıdır. Kalın greftlerin alıcı bölgeye adaptasyonu zordur. Palatinal doku kalınlığı lokal anestezi altında periodontal sond ile ölçülmelidir (Camargo ve ark., 2001). Yumuşak doku grefti teknikleri ağız içinde ikinci bir yara yeri oluşturulması, uzun cerrahi süresi, doku morbiditesinde yüksek risk, operasyon sırasında ve sonrasında yarattığı rahatsızlık sebebiyle hastalar tarafından zor tolere edilen cerrahilerdir. Verici bölgenin, hemostaz ve hasta konforu açısından kontrolü önemlidir. Damakta geniş bir alanda bağ dokusu

açıkta kaldığı için operasyon sonrası kanama önemli bir problemdir. Kanama özellikle cerrahi sonrası 3-7 günde olur. Bu sürede yeni damar oluşumu başladığından en ufak irritasyon kanamaya sebep olur. Oluşan kanama cerrahi prosedürden çok operasyon sonrası irritasyon ve travmaya bağlıdır (Griffin ve ark., 2006). Ayrıca operasyon sonrası ağrı da primer kapanma sağlanabilen diğer greft tekniklerine göre daha fazla olur. Verici bölge iyileşmesi 2-4 haftada olur (Farnoush 1978). Reepitelizasyon genellikle 3 haftada tamamlanır (Rossmann ve Rees, 1999). SDG ile SBDG (subepitelyal bağ doku grefti) teknikleri kıyaslandığında, orta şiddetli veya çok şiddetli ağrı ve kanama görülme olasılığı SDG kullanıldığında üç kat daha fazladır (Griffin ve ark., 2006). Kanama kontrolü için hemostatik ajanlarla birlikte veya tek başına suturlar kullanılabilir. Cerrahi öncesinde akrilik ya da plastik palatal stentler yapılarak da yara bölgesi travmadan korunabilir ve kan pıhtısının bozulması önlenir. Palatal stent yerine periodontal patlar da verici bölgede kullanılabilir. Ayrıca palatal stent takılmadan önce verici bölgeye hemostatik bir ajan yerleştirmek de kanama kontrolü açısından iyi bir yöntemdir (Camargo ve ark., 2001). Rossmann ve Rees (1999), verici bölgedeki kanama kontrolü ve iyileşmeyi değerlendirmek için hemostatik ajanlarla, basınçlı gazlı bez uygulamasını karşılaştırmışlardır. Tüm hastalara ayrıca cerrahi stent kullandırmışlardır. Hemostatik ajanlarla kanama kontrolünün daha iyi olduğunu ancak yara iyileşmesinde gecikme olabileceğini rapor etmişlerdir.

Palatinal yara iyileşmesi, hemostatik ajanların değerlendirilmesi için ideal yaralardır çünkü yüzeyledir ve kolay ölçüm yapılabilir.

2.2 Yara İyileşmesi

Yara herhangi bir ajanın fiziksel bir hasar yaratması ile doku bütünlüğünün bozulmasıdır.

Yara iyileşmesinin genel fonksiyonu, doku bütünlüğü ve fonksiyonunun restore edilmesidir.

2.2.1 Yara İyileşmesi türleri

Genel olarak 3 tip yara iyileşmesi vardır:

1. primer,
2. gecikmiş primer,
3. sekonder yara iyileşmesidir (Barbül, 2005; Onat, 1989).

1. Primer yara iyileşmesi:

Bütünlüğü bozulan dokunun yara dudaklarının yan yana dikiş, zımba veya yapışan bantlarla kapatılması esasına dayanır. Kollajenin ve matriks proteinlerinin sentezi, depolanması, kollajen lifleri arasındaki bağların oluşumu dengeli bir şekilde devam eder. İyileşme minimal ödem, çok ince bir skar ve enfeksiyon olmadan tamamlanır. İyileşme sonrası yara, yaralanma olmadan önceki gücünün % 85-90'ini geri kazanır. Skarı çok tatminkar ve iyi görünüşlüdür. Bu tip iyileşme en çok tercih edilendir.

2. Gecikmiş primer iyileşme:

Geniş doku yaralanmalarında, yabancı cisimle ciddi bakteri kontaminasyonu olan yaralarda, yara enfeksiyonunu engellemek amacı ile yara birkaç gün sonra kapatılır. Bu süreçte yara açık bırakılıp steril serum fizyolojikli petlerle kapatılır. Yara iyileşmesinin normal biyolojik safhaları yaşanır. Yara birkaç gün açık bırakılarak enfeksiyon riski azaltılmış olur. İyileşmenin sonunda primer kapamada ulaşılan gerilme kuvvetine eşit değerler elde edilir. Tersiyer iyileşme de denir. 24 saati geçmiş enfekte travmatik yaralarda bu tür iyileşme tercih edilebilir.

3. Sekonder iyileşme:

Tam kat yara, özellikle doku defekti olan vakalarda açık bırakılarak, granülasyon dokusu ve takiben yara kontraksiyonu ve epitelizasyonu ile iyileşir. Bu yaralara suture konulmaz. Primer iyileşmede olan inflamasyon, matriks oluşumu, epitelizasyon ve skar dokusu matürasyonu süreçleri görülür ancak bazı önemli ayrıcalıkları vardır. Granülasyon dokusu yeni kapiller, proliferatif fibroblastlar, kollajen, proteoglikan, fibronektin, laminin içerir. Sekonder iyileşmede önemli olan epitelizasyonun bütünlüğü sağlayacak şekilde

tamamlanmasıdır. Sekonder iyileşme yavaş işleyen bir süreçtir ve epitelizasyonun gelişmesi 4-8 haftayı alabilir.

Deri ve oral mukoza gibi dokularda, yara iyileşmesi genellikle birbirini takip eden 3 aşamadan oluşur:

- inflamasyon
- doku oluşumu
- dokunun yeniden biçimlenmesi (remodeling)

İnflamasyon aşamasında hemostaz restore edilir, bakteri ve debris yara yerinden uzaklaştırılır. Daha sonra defekt yeni doku formasyonu ve yara kontraksiyonu ile kapanır. Son olarak da dokunun remodelasyonu yeni oluşan dokuların maturasyonu sırasında gerçekleşir ve bu da skar oluşumuna öncülük eder (Diegelmann ve Evans, 2004).

2.2.2 Yara İyileşmesinde Büyüme faktörleri (PRP)

Yara iyileşmesi, inflamatuvar hücreler tarafından kontrol edilen organize bir süreçtir. Bu hücreler birbirleriyle ve çevreleriyle, kandaki trombositlerin büyüme faktörlerinde bulunan polipeptidler ile iletişim kurarlar. Bu büyüme faktörleri: trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) , fibroblast büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), transforming büyüme faktörü (TGF- β) ve insülin benzeri büyüme faktörü-I'dir.

Konsantre büyüme faktörleri, yara iyileşmesi hücrelerinin mitogenezine, anjiogeneze ve yara bölgesindeki hücrelerel diferansiasyona pozitif etki ederek daha hızlı iyileşme sağlar. Trombositten zengin plazma (PRP) bu konsantre büyüme faktörlerini içerir. PRP'de normal kanda bulunan trombositlerin 5-7 katı daha fazla trombosit vardır. PRP uygulanan bölgelerde yara iyileşmesi ve tamiri, konsantre büyüme faktörleri yoluyla çabuklaşır (Lekovic ve ark.,2002).

TGF- β palatinal epitelyal ve çöðdoku gelişiminde ve büyümesinde önemli rol oynar. Büyüme faktörlerinin konsantrasyonları arttıkça, hücre büyümesi ve proliferasyonu normal yara iyileşmesinden daha çabuk gerçekleşir. Yara iyileşmesinde 1 hafta sonunda, kollajen ve gingival

fibroblastların proliferasyonunda PRP'nin etkileri normalin 2 katıdır (Yen ve ark., 2007).

Trombosit konsantrasyonu (PC), PRP'den elde edilir. Yen ve arkadaşları (2007), bağı dokusu grefti operasyonu sonrası verici bölgeye PC uygulamış ve palatinal yara iyileşmesini değerlendirmişlerdir. PC'nin iyileşmenin birinci haftasında hastaların rahatsızlık hislerine bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. PC'nin palatinal yara iyileşmesindeki etkisi 6 hafta sonra ortaya çıkmıştır. Verici bölgedeki yaraların primer kapatılmamasına bağlı olarak uygulanan PC'nin yara ağzından uzaklaşmış olması mümkündür. Yaranın daha derinlerindeki büyüme faktörleri hücre proliferasyonunda artışa, yara iyileşmesinin hızlanmasına sebep olmuştur.

2.2.3 Palatinal verici bölge yara iyileşmesi:

Ağız içi yaralarda iyileşme süreci daha hızlıdır ve daha az skar dokusu oluşur. Bu durum mukozal yaralarda pro-inflamatuar ve pro-fibrotik sitokinlerin daha düşük seviyelerde olması ile açıklanabilir (Szpadarska ve ark., 2003).

İntraoral yara iyileşmesi tükürük ve çok sayıda bakteri varlığından da etkilenir (Zelles ve ark., 1995). Tükürük, EGF gibi birçok büyüme faktörü içerir. Bukkal mukozadan farklı olarak, palatinal mukoza; mukoza ve periostun birleşip palatinal kemiğe tutunduğu bir mukoperiosttur. Palatinal mukoperiost bukkal mukozadan daha serttir, keratinizedir ve daha az elastin lifler içerir (Lepekhin ve ark., 2002). Palatal mukoza bukkal bölgelerden daha kalındır. Palatinal dokunun fizyolojik ve mekanik karakteristiğindeki farklılıklar, yara iyileşmesinde farklılıklar olmasına sebep olmakla birlikte temelde palatinal bölge yara iyileşmesi derideki yara iyileşmesine benzer seyreder.

Palatal yara iyileşmesinin ağız içindeki diğer bölgelerdeki iyileşmeden en önemli farkı remodelling aşamasında izlenir. Palatal yara iyileşmesinin son aşamalarında hücre sayısı ve kollajen miktarı normal mukoperiosttakinden fazladır. Tip I kollajen lifleri transvers olarak dizilirler ve sıkışık haldedirler, aynı zamanda damar miktarı da azalmıştır. Klinik olarak belirlenebilen skar dokusu oluşur.

2.3 Hemostatik Ajanlar

2.3.1 Hemostaz

Kanamamanın durması hemostaz, kanın pıhtılaşması koagulasyondur. Bir damar yaralandığı zaman bazı mekanizmalar sırasıyla işlerlik kazanarak kanama durdurulur. Bu mekanizmalar şunlardır:

Vazokonstriksiyon veya vazospazm:

Damar büzülmesi, damar yaralanmalarından sonra kanamayı durdurmak için devreye giren ilk mekanizmadır.

Trombosit tıkaçının oluşması:

Trombositler yaralanmış damar yapısı ile karşılaşınca yapıları değişime uğrar, yüzeylerinde ışınsal çıkıntılar oluşur ve yapışkanlaşır. Bunun sonucunda yaralı damar bölgesinde bir araya toplanarak bir tıkaç oluştururlar ve damar duvarındaki açıklığı kan akımını engellemeden tıkarlar.

Koagulasyon:

Kanamamanın durması için önemli olan üçüncü mekanizma koagulasyondur. Koagulasyonda birbiri ardına işleyen üç temel mekanizma vardır:

- a. Protrombin aktivatörünün oluşması
- b. Oluşan protrombin aktivatörünün Ca^{2+} iyonlarının beraberliğinde protrombinden (plazmada bulunan bir protein molekülü) trombin oluşturması
- c. Trombinin fibrinojene etki ederek fibrin ipliklerini oluşturması. Fibrin iplikleri kan hücrelerini ve plazmayı içine alarak bir kitle oluşturur, buna pıhtı adı verilmektedir.

Protrombin aktivatörünün oluşmasında ekstrinsik ve intrinsik olmak üzere iki esas yol vardır. Bu yolların her ikisinde de kan pıhtılaşma faktörleri adı verilen protein yapısındaki maddeler görev alır. Bu faktörlerin birinin eksikliği, kişilerde pıhtılaşma mekanizmasının yetersizliği sonucu en ufak bir travma veya yaralanmada aşırı kan kayıplarına neden olmaktadır (DeLoughery, 2004).

Hemostaz,

- Damar duvarlarının bütünlüğüne,
- Trombositlerin yeterli sayıda olmasına,
- Trombositlerin uygun fonksiyonuna,
- Pıhtılaşma faktörlerinin yeterli sayıda olmasına,
- Fibrinolitik yolun uygun çalışmasına bağlıdır.

Oral ve maksillofasiyal cerrahiler sonrasında kanama kontrolünün sağlanması büyük öneme sahiptir. Oral kavite vaskülarizasyondan zengin bir bölge olduğundan kanama önemli bir sorun oluşturabilir. Perioperatif hemorajinin en iyi kontrolü engellemedir. Cerrahi öncesi detaylı bir medikal hikaye almak, kanama ile ilgili olası bir sorun varsa hastanın durumunu ilgili doktoru ile konsulte etmek, cerrahi sırasında dikkati çalışmak, gereken operasyon sonrası önerilerde bulunmak ve hastanın takibini yapmak önemlidir. Bu önlemleri uygulamak her zaman mümkün olmayabilir çünkü bazı durumlarda hasta kendi medikal durumundan haberdar olmayabilir. Artmış INRsi (International Normalised Ratio) ($INR = \frac{\text{hastanın protrombin zamanı}}{\text{ortalama normal kontrol protrombin zamanı}}$) olan ancak bu durumun teşhis edilmediği hastalarda cerrahi sonrası kanama daha fazla olacaktır. Bazen kanama ile ilgili hastalıklar ilk kez oral cerrahiler sonrasında ortaya çıkabilir. Bu sebeple etkili bir hemostatik ajanın cerrahi pratiğinde kullanımı önemlidir. Hastanın operasyon sonrası önerilere uymaması da kanama ile ilgili problem yaşanmasına sebep olan önemli bir durumdur (McBee ve Koerner, 2005).

2.3.2 Hemoraji tipleri:

1. Primer Hemoraji: Cerrahi esnasında damar hasarı ya da kesilmesi veya kemikten gelen kanama şeklindedir. Cerrahiden hemen sonra da oluşabilir. Normal bir kanamadır ve kolay kontrol edilebilir.

2. İntermediyat/Reaksiyoner Hemoraji: Cerrahiden birkaç saat sonra başlar. Pıhtı oluşumu ile ilgili bir sorundan kaynaklanır. (Sistemik kanama

problemi olan ya da antikoagulan kullanan hastalar)

3. Sekonder Hemoraji: Cerrahiden sonra 7-10 günde oluşur. Enfeksiyon ile birlikte kan damarlarının parsiyel difüzyonuna bağlıdır. Oral cerrahiler sonrası rastlanan bir durum değildir.

Primer hemorajinin kontrolü:

Operasyon sırasında kontrolü zor bir kanama oluşursa 1/50.000'lik epinefrin solüsyonu kanama bölgesine uygulanabilir. Geçici vazokonstriksiyon sağlanacağından bölgedeki kan akımı kısa süreliğine kontrol altına alınmış olur. Cerrahi işlemler esnasında sıklıkla oluşan sızıntı şeklinde kanamaların kaynağı, granülatöz dokuların, periost ve mukozadaki damarların, besleyici arterlerin bulunduğu bölgelerdeki insizyonlardır. Kanamanın kaynağını belirlemek için iyi aydınlatma, uygun retraksiyon ve iyi aspirasyon yapılmalıdır. Kanama kaynağı belirlenince, kanama kontrolü sağlamak amacıyla bölgeye basınçlı bez uygulanabilir, klamplenebilir, sütür atılabilir, koterizasyon yapılabilir. Bunların dışında topikal bir hemostatik ajan hazır bulundurulmalıdır ve gerektiğinde uygulanmalıdır (McBee ve Koerner, 2005).

Oral cerrahide kullanılacak ideal bir hemostatik ajan,

- Güvenli,
- İyi tolere edilebilen,
- Bakteriyostatik,
- Uygulaması kolay
- Steril paketlenmiş,
- Zor çevresel koşullara dayanıklı,
- Ekonomik,
- Etkili,
- Cerrahiden 1 hafta sonra çözünebilme
- Antikoagulan kullanan hastalarda güvenle kullanılabilme özelliklerine sahip olmalıdır. (Valle ve ark., 2003)

2.3.3 Topikal Hemostatik Ajanlar

Ferrik subsulfate solüsyonu (Monsel's solüsyon)

Minör dermatolojik ve jinekolojik cerrahilerde hemostatik etkisi sebebiyle kullanılmaktadır. Ancak düşük pH değeri ile kostiktir. Lokal doku nekrozuna ve yara iyileşmesinde gecikmeye sebep olur (Rupp ve ark., 2003).

Hemostatik Kollajen

Bu ürünler (CollaPlug, CollaTape, Helistat) yumuşak, beyaz, kırılğan olmayan, esnek, yapışkan, süngerimsi yapıdadırlar. Sığır kollajeninden üretilir ve toksik değildir. Temiz oral yaralardan gelen sızıntılarda ve kanamaların kontrolünde ve yara yerini korumada kullanılırlar. Kanama kontrolü sağlamak için 2-5 dakika uygulanırlar, ardından uzaklaştırılabilir, yeniden uygulanabilir ya da yara bölgesinde bırakılabilir. Bütün bu kollajen materyaller 14-56 günde rezorbe olabilirler. Bu ürünler kanamayı mekanik olarak durdurmalarının dışında koagülasyon prosesine de etki ederler. Çoğu hemostatik ajan gibi kollajen de enfekte ve kontamine yaralarda kullanılmaz. Çünkü bu ajanlar apse oluşumuna sebep olabilecek mikroorganizmalar için odak görevi yapabilirler ve bakteriyel üreme görülebilir. Yabancı cisim reaksiyonu ya da alerjik reaksiyona sebep olabilirler (Moak, 1991).

Jelatin

Gelfoam minör kanamaların kontrolünde sıklıkla kullanılan bir ajandır. Pöröz ve esnek bir materyaldir, domuz deri jelatininden üretilir. Gelfoam'un nasıl etki ettiği tam olarak anlaşılmamıştır ancak kollajen gibi pıhtılaşma mekanizmasını etkilemediği, pıhtılaşmayı kolaylaştıran mekanik matriks oluşturduğuna inanılmaktadır. Gelfoam bir hafta içinde çözünür ancak tamamen rezorbsiyonu 4-6 hafta sürer. Çok fazla skar dokusu oluşumuna sebep olmaz. Daha önce rapor edilmiş yan etkileri: dev hücreli granülom ve hematoma oluşumu, yabancı cisim reaksiyonu, ateş ve toksik şok sendromudur (Palm ve Altman, 2008).

Bone Wax

Bone Wax (Ethicon) balmumu, parafin ve izopropil palmitatın steril bir karışımıdır. Özellikle kemik içi lokal vasküler kanamalarda kullanılır. Bone Wax rezorbe olmaz ve osteogenez üzerine olası olumsuz etkileri sebebiyle kemik rejenerasyonu beklenen bölgelerde dikkatli olunmalıdır. Uygulandığı bölgelerde hafif enflamatuar reaksiyonlar rapor edilmiştir ve yara bölgesinden bakterilerin uzaklaşmasını engelleyebilir (Palm ve Altman, 2008).

Selüloz (Surgicel, ActCel)

Surgicel rezorbe olabilen oksidize selülozdan üretilir. Pahalı ancak oral cerrahilerde etkili bir materyaldir. Steril bez olarak üretilir. Etki mekanizması tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen, pıhtılaşma mekanizmasını değiştirmekten çok fiziksel etki gösterir. Yara iyileşmesini geciktirmemesi için aşırı miktarda kullanılmamalıdır.

Surgicel bakterisidal özelliktedir. Ancak sürekli drenaj gerektiren kontamine yaralarda kullanılması tavsiye edilmez. Yabancı cisim reaksiyonu ve uygulandığı bölgede yanma hissi rapor edilmiş yan etkileridir (Palm ve Altman, 2008).

ActCel, oksidize selülozdan üretilen, Surgicel ile benzer yapıda ancak daha kırılğan yeni bir hemostatik ajandır. Açık yaralardan ve vücut kaviterlerinden gelen kanamaların kontrolünde kullanılması önerilir. Kimyasal katkı maddeleri, trombin ya da kollajen içermez ve hipoalerjeniktir. Kan ile temas ettiğinde boyutları 3-4 katına çıkar ve hemen jel formuna dönüşür. 1-2 haftada tamamen çözünür. Saflığından ve çok kısa sürede biyoyumlu son ürünlere (glikoz, su) parçalanabilmesinden ötürü yara iyileşmesinde olumsuz etkisi olmaz. Pıhtılaşma mekanizmasında çoklu etki gösterir. Biokimyasal olarak trombosit agregasyonunu ve fiziksel olarak da pıhtı stabilizasyonunu etkiler (McBee ve Koerner, 2005).

Petersen ve arkadaşları (1984), üst 20 yaş çekimi sonrası çekim soketlerine jelatin sünger (Spongostan) ve oksitlenmiş rejenere selüloz (Surgicel) uygulamışlar ve özellikle jelatin sünger grubunda iyileşmede gecikme

ve daha fazla ağrı rapor etmişlerdir.

Steril gazlı bezler, kollajen yara patları, kuru fibrin örtüleri kanama kontrolünde kullanılan ama şiddetli kanamalarda etkili olamayan materyallerdir (Burkatovskaya ve ark., 2006).

HemCon (HemCon Medical Technologies, Inc., Portland, OR): Topikal kitosan plakaları. Yara bölgesini kapatarak ve dokulara yapışarak hemostaz sağlar. Isı açığa çıkarmaz (Wedmore ve ark.,2006).

QuikClot (Z-Medica Corporation, Walling-ford, CT): Topikal granüler zeolit (Alüminyum silikat içeren mineral madde) preparatı. Su absorbe ederek ve pıhtı oluşumunu kolaylaştırarak hemostaz sağlar. Zeolit kandaki suyu hızla çekerek, kanama bölgesindeki koagülasyon elemanlarının konsantrasyonunu artırır (Alam ve ark., 2005).

QuikClot ile hemostaz sağlanırken ısı açığa çıkması yara yerinde termal hasar oluşturur bu da doku hasarına sebep olur (McManus ve ark., 2007).

CELOX (SAM Medical, Tualatin, OR): Kitosan granülleri. Absorbsiyon, dehidrasyon ve kırmızı kan hücrelerine bağlanma yoluyla pıhtı oluşumunun teşvik eder. Pıhtılaşma faktörlerinden bağımsız olarak kırmızı kan hücreleri ve trombositler ile direkt etkileşime girer. Alerjik değildir, ısı açığa çıkarmaz, hipotermik ortamda etki gösterebilir ve ucuz bir materyaldir.

Bu 3 ajanın hemostaz sağlamada benzer etkinlik gösterdiği rapor edilmiştir. (Kozen ve ark., 2008). Bu ajanlar kavitasyonu olan yaralarda daha etkilidirler.

ChitoFlex (HemCon Medical Technologies, Inc., Portland, OR): Kitosan emdirilmiş sargı bezi. HemCon ile aynı kitosandan üretilir. Kavitasyonu olmayan yaralarda etkili biçimde kullanılabilir. (Devlin ve ark., 2009).

Ankaferd Blood Stopper (ABS): Ankaferd BloodStopper (ABS) beş farklı bitkiden elde edilen (Thymus vulgaris, Glycyrrhiza glabra, Vitis vinifera, Alpinia officinarum ve Urtica dioica) bitkisel bir üründür. ABS, yapılan çalışmalarla dermal, eksternal travmatik/cerrahi sonrası ve dental kanamalarda güvenilirliği ve etkinliği gösterilmiş topikal kullanılan bir ajandır. Koagülasyon

faktörlerini belirgin bir şekilde etkilemeksizin hızla plazma ve serumda ağ oluşumuna yol açarak hemostaz sağladığı gösterilmiştir (Göker ve ark., 2008). ABS'nin birçok bakteri türüne karşı (ilaca dirençli türler de dahil) antimikrobiyal etki gösterdiği rapor edilmiştir (Fışgın ve ark., 2009).

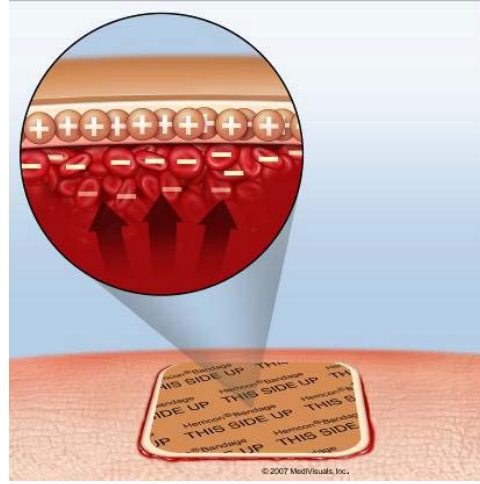
Kanama, terapötik ve patolojik kanama problemi olan hastalar için daha önemli bir problemdir. Oral cerrahi öncesi antikoagülan tedavisinde değişiklik yapılması operasyon sonrası kanama kontrolünde fayda sağlarken sistemik açıdan sorun oluşturabilir. Bu sebeple ilaç değişiklikleri önermektense hemostatik ajanlardan yararlanılması önerilmektedir (Valle ve ark., 2003).

HemCon Dental Dressing

Son yıllarda, kitosandan elde edilen bandajlar önem kazanmıştır. Bunlar özellikle Irak savaşı sırasında kullanım alanı bulmuştur. Z. Medica firması tarafından üretilen bu bandajlar sayesinde kanın durdurulması sağlanarak yaraların hızla iyileştiği ve birçok askerin yaşamını kurtardığı ifade edilmiştir. Bu ürünlerin, kanamayı durdurma hızının yaklaşık 60 ml/dak olduğu ve bandajların, karides, yengeç gibi deniz canlılarına karşı alerjik reaksiyon gösteren askerler üzerinde dahi herhangi bir reaksiyon yaratmadığı literatürde belirtilmiştir (Wedmore ve ark., 2006).

HemCon bandaj şiddetli travmalarda ve savaş yaralarında hemoraji sağlamak için kullanılan bir materyaldir. Hızla pıhtı oluşturarak yarayı kapatır ve hemostaz sağlar. HemCon Dental Dressing (HDD), HemCon bandajdan küçük boyutlarda üretilir. HDD'nin 25mmx75mm boyutlarında iki yüzeyi vardır ve yara bölgesinde çift taraflı kullanılabilir. Bakteriostatiktir ve oral cerrahi operasyonlardan sonra uygulandığında oral sıvılarda çözünme özelliğine sahiptir, yara yerinden uzaklaştırılmasına gerek yoktur. HDD hemostazı, intrinsik ve ekstrinsik pıhtılaşma yollarından bağımsız oluşur. Kırmızı kan hücreleri, beyaz kan hücreleri, trombositler, bakteriler ve virüsler elektronegatif yüzey yüküne sahiptirler (Şekil 2.1). Bütün bu hücreler HDD'ye hızla bağlanırlar ve kırmızı kan hücreleri hızla adeziv kan pıhtısı oluşturular. Hemostaz hızla oluşmasına rağmen yara bölgesinde termal hasara sebep olacak ısı oluşumuna

sebeap olmaz. (Chou ve ark., 2003) HDD, karidesin kabuk kitininden elde edilen dondurulmuş kurutulmuş kitosandan üretilir. Yüksek elektropozitif özelliğe sahip süngerimsi, hemostatik bir materyaldir ve oral cerrahi yaralarına iyi adapte olur. Gıda güvenilirliğindedir ve yutulmasında sakınca yoktur. (Malmquist ve ark., 2008)



Şekil 2.1. HDD elektropozitif yapıdadır ve elektronegatif yüklü kan hücrelerini bağlar.

Shen ve arkadaşları (2006) yaptıkları çalışmada, HDD ile yara iyileşmesinin kontrol grubuna göre daha iyi olduğu rapor edilmiştir. Bu pozitif sonuçları, kitosanın trombositlerden büyüme faktörlerinin salınmasını stimüle etmesine bağlamışlardır.

HDD ile çekim yaralarında 1 dakikadan kısa sürede hemostaz oluşurken kontrol grubunda bu süre ortalama 9,53 dakikadır (Malmquist ve ark., 2008)

HDD üretiminde kullanılan kitosandan alerjik protein antijenlerinin çıkartılmış olması nedeniyle HDD'in deniz ürünlerine alerjisi olan bireylerde de güvenle kullanılabileceği bildirilmiştir (Wedmore ve ark., 2006). Malmquist ve arkadaşları (2008), hemostaz sağlamada küçük miktarda HDD kullanımının yeterli olduğunu, yeni nesil bir ajan olarak HDD'in oral cerrahilerden sonra erken hemostaz sağlanmasında etkili olduğunu bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar, HDD'in analjezik etkisi üzerine yaptıkları değerlendirmede materyalde az miktarda asetik asit kaldığından cerrahi sonrası 1 ve/veya iki gün ağrı skorlarında hafif bir artış gözlenebileceğini ancak bu durumun HDD'in

kullanımı açısından önemli bir sorun oluşturmadığını belirtmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları HDD'in ve operasyon sonrası iyileşmeye olumlu etkilerini göstermiştir (Malmquist ve ark., 2008).

2.4 Kitosan

Kitin, selülozdan sonra dünyada en yaygın olarak bulunan ikinci biyopolimerdir. Yengeç, karides gibi kabuklu su ürünlerinin ana bileşeni olup, böceklerin iskeletinde ve mantarların hücre duvarlarının yapısında da bulunmaktadır (Illum, 1998).

Kitinin birçok türevi bulunmakla beraber, bunlar arasında en önemlisi kitosandır. Kitosan, ilk kez 1811 yılında Henri Bracannot tarafından keşfedilmiştir. Bracannot, mantarlarda bulunan kitini sülfürik asitte çözmeye çalışmış ancak başarılı olamamıştır. 1894'de Hoppe-Seyler, kitini potasyum hidroksit içerisinde 180°C'de işleme sokmuş (deasetilasyon) ve asetil içeriği azaltılmış bir ürün olan "kitosan" ı elde etmiştir. 1934 yılında kitosandan film üretimi ve lif eldesi konusunda olmak üzere iki patent alınmıştır. Aynı yıl, Clark ve Smith tarafından çok iyi oryante olmuş kitosan lifi üretimi de başarı ile gerçekleştirilmiştir (Demir ve Seventekin, 2009).

Kitin ve kitosan hakkındaki ilk kapsamlı yayın, 1977 yılında Muzarelli tarafından yapılmıştır. Daha sonra bu konuda çeşitli uluslararası sempozyum ve araştırmalarla devam eden incelemeler günümüze kadar gelmiştir. Bu çok yönlü polimerlerin yeni uygulama alanlarını bulmaya ve uygulamaya yönelik akademik ve endüstriyel araştırmalar halen kapsamlı ve yoğun bir şekilde devam etmektedir.

2.4.1 Kitosanın kimyasal yapısı

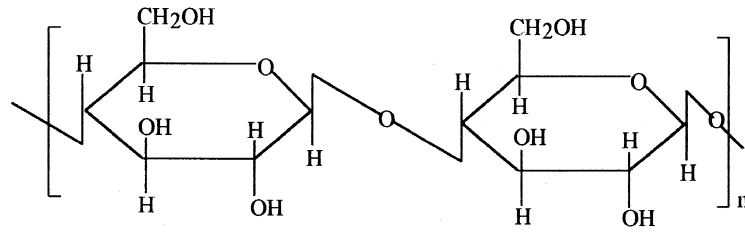
Bir biyopolimer olan kitin, esas olarak poli-[β -(1,4)-2-asetamid-2-deoksi- β -D-glukopiranoz] yapısında olup çok düşük oranda 2-amino-2-deoksi- β -glukopiranoz monomerlerini de içermektedir (Şekil 2.2).

Kitosanın kimyasal yapısı, poli-[β -(1,4)-2-amino-2-deoksi- β -D-glukopiranoz] şeklindedir (Şekil 2.2).

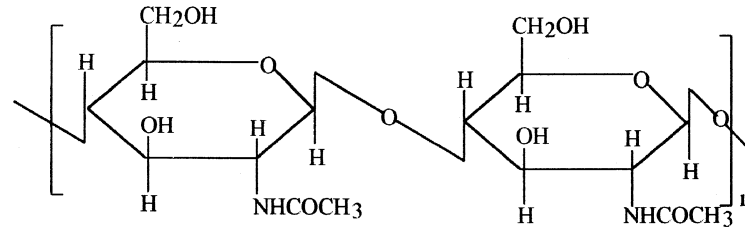
Kitin ve kitosan arasındaki temel farklılık, yapılarındaki asetil içeriğinden

kaynaklanmaktadır. “Deasetilasyon Derecesi (DD)” kitinin yapısında bulunan aminoasetil gruplarından asetil grubunun uzaklaştırılma derecesidir. Böylece geride sadece amin grubu kalmaktadır. Kitosanın deasetilasyon derecesinin, başta çözünme özelliği olmak üzere birçok parametre üzerinde büyük etkisi bulunmaktadır. Kitinin belli derecede deasetillenmesi (%60 ve üzeri) sonucunda “kitosan” elde edilmektedir (Şekil 2.3).

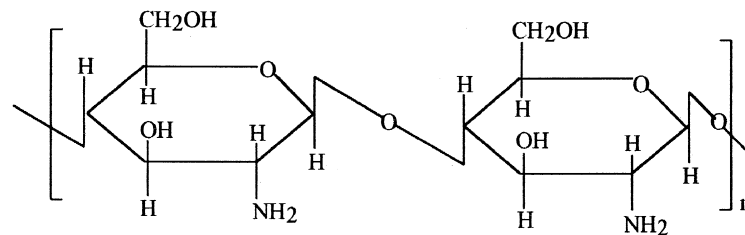
Kitin ve kitosan polisakaritleri, kimyasal olarak selüloza benzemekle birlikte kendi aralarında birtakım farklılıklar göstermektedir. Selülozda, ikinci karbon atomuna bağlı hidroksil (-OH) grubu bulunurken, kitinde asetamid (-NHCOCH₃), kitosanda ise amin (-NH₂) grubu bulunmaktadır.



Cellulose

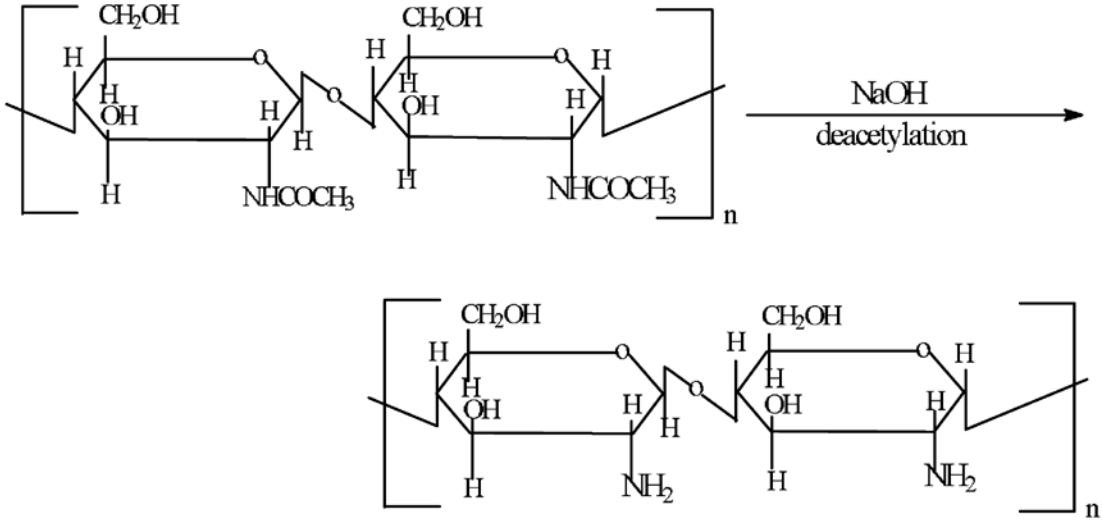


Chitin



Chitosan

Şekil 2.2. Selüloz, kitin ve kitosanın yapıları.



Şekil 2.3. Kitinin deasetilasyonu.

Genel olarak bakıldığında, yengeç, istakoz ve karides gibi deniz hayvanlarının kabuk kısmı %30-40 protein, %30-50 kalsiyum karbonat ve kalsiyum fosfat ile %20-30 kitinden oluşmaktadır. Kabuklu deniz hayvanlarının yapısındaki protein bazı insanlarda alerjiye sebep olabilmektedir. Dolayısıyla, proteinin tamamen uzaklaştırılması özellikle biyomedikal uygulamalarda kullanımı açısından son derece önemlidir. Bu amaçla, kitinin protein kompleksindeki kovalent bağlar deproteinizasyon ile koparılmaktadır.

Kitosan, kitin, selüloz gibi doğal polimerlerin, biyoyumluluk, biyoçözünürlük, toksik olmama ve absorbe olma özellikleri bakımından sentetik materyallerden daha üstün olduğu gösterilmiştir (Ravi Kumar 2000) .

2.4.2 Kitosanın kullanım alanları

Tablo 2.1. Kitin, kitosan ve türevlerinin kullanılma alanları.

Uygulama Alanı	Spesifik Kullanımları
Su arıtımı	Kirlenmiş atık sular için koagülasyon ve flokülasyon Atık sudaki metal iyonlarının uzaklaştırılması ve geri kazanımı
Ziraat	Bitki katkı maddesi Antimikrobiyal madde Bitki tohumu kaplanması Gübre yapımı Insektisid ve nematositlerde
Biyoteknoloji	Kromatografik yöntemlerde Enzim immobilizasyonunda
Gıda	Doğal kıvamlaştırıcı Hayvan yemlerini de içeren yiyecek katkı maddesi Yiyecek işlemede (şeker işleme) Filtreleme ve temizleme Hipokolestolemik madde (zayıflama maddesi) Atık yiyeceklerin tekrar işlenmesi
Kozmetik	Saç şekillendirici yapımı Cilt nemlendirmede (nemlendirici kremlerde) Antikolestrol ve yağ bağlayıcı olarak zayıflama maddesi Aftershave, deodorantlarda koku giderici madde
Medikal alan	Hayvan ve insanlar için yara bandı yapımında Sargı bezi yapımında ve yara tedavisinde (yara tedavisini %30 oranında hızlandırmaktadır.) Yanık tedavisinde acıyı dindirme ve iyileştirme etkisi Kanı pıhtılaştırıcı madde Hidrojel yapımı Antikoagülant ve antitrombojenik materyaller (sülfatlanmış -kitin türevleri olarak) Hemostatik madde Kontakt lens yapımı İlaç salınımı

Hemostatik etki

Kitosanın hemostatik mekanizması klasik koagülasyon basamakları ile ilişkili olmayıp eritrositlerin hücre membranı ile kitosan arasındaki etkileşim sonucu koagülasyon faktörleri ve trombositler olmadan pıhtı oluşumu şeklindedir (Klokkevold ve ark.,1999; Rao ve Sharma 1997). Kitosan pozitif yüklü olduğu için reaktif amino grupları ile kan hücreleriyle etkileşir (Mathews ve ark, 2006; Sagnella ve Mai-ngam 2005). Eritrositlerin ve trombositlerin dış membranları negatif yüklü oldukları için kitosanın pozitif yükü ile çekilirler, trombosit aktivasyonu ve trombus oluşturmaya başlarlar. Ayrıca, kitosanın kanla temasta olduğu uygulamalarda, pozitif yüklü kitosan dolaşımdaki plazma proteinlerini çeker ve materyal yüzeyine adsorbe ederek trombosit adezyonu, materyal yüzeyinin aktivasyonu ve trombus oluşumu sağlar (Sagnella ve Mai-ngam 2005). Bu özelliği ile kitosanın tedavi amaçlı olarak kanama kontrolü sağlamada kullanıldığı bildirilmiştir.

Heparinize tavşanlarda yapılan bir çalışmada, heparine bağlı olarak %40 artan kanama zamanının kitosan kullanıldığında %43 azaldığı gösterilmiştir (Klokkevold ve ark., 1999).

Kitosan, doza bağlı olarak trombositlerin hücre içi Ca^{2+} seviyesini artırır. Ca^{2+} hareketlenmesindeki artış, kitosanın trombosit fonksiyonunu aktive etmesine sebep olan önemli mekanizmalardan biridir (Chou ve ark., 2003).

Antimikrobiyal etki

Travmatik ve cerrahi yaralarda oluşan enfeksiyonlar, antibiyotik ve antiseptiklerin gelişimine rağmen önemli bir problem oluşturmaya devam etmektedir. Patojenik bakterilere karşı zaman içinde gelişen antibiyotik direnci, topikal antimikrobiyal ajanlara olan ihtiyacı arttırmıştır. Yara bölgesine çevreden gelen mikroorganizmalar kanama ile doğal yoldan uzaklaştırılarak kontaminasyon engellenmiş olur. Ancak bu durumda kanama kontrolü sağlamada kullanılan hemostatik ajanlar yara yerinde kalarak enfeksiyona sebep olabilirler.

İyileşme patı altında kalan yaranın infeksiyon kontrolü önemlidir. Yara yerinin ciddi infeksiyonu patın yara yerinden uzaklaştırılmasını gerektirir. Bu sebeple, yaranın tedavisi bakteriyel büyümenin engellenmesini gerektirir. Kitosanın, infekte yaraların tedavisinde bakteriyel proliferasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (Mi ve ark., 2003). Kitosanın birçok bakteri ve mantara karşı antimikrobiyal etkisi gösterilmiştir ve bu etki kitosanın tipi, polimerizasyon derecesi ve diğer bazı kimyasal ve fiziksel özelliklerine bağlıdır. Kitosan bakterilerin büyümesini inhibe eder ve bu inhibitör etki kitosanın molekül ağırlığına ve bakteri tipine bağlıdır (No ve ark.,2002). Kitosanın bakterisidal etkisi, gram-pozitif bakterilerde gram-negatiflere göre daha güçlüdür. Kitosanın antimikrobiyal etkisi pH'dan etkilenir, düşük pH'da daha etkilidir. Seyreltik asit solüsyonlarında, kitosanın pozitif yükleri bakterilerin hücre yüzeyindeki makromoleküllerin negatif yükleri ile etkileşime girerler.

Minami ve ark. da kitosanın mikroorganizmalara karşı koruyucu etki gösterdiğini bildirmiştir (Minami ve ark.,1998).

Kitosan, polikasyonik özelliği ile hemostaz ile birlikte antimikrobiyal etki de sağlar. Kitosanın pozitif yüklü amino grupları ile negatif yüklü mikrobiyal hücre yüzeyi arasındaki etkileşim sonucu mikrobiyal hücre duvarının bariyer fonksiyonunu kaybettiği ve hücre içi materyalin açığa çıktığı gösterilmiştir (Helander ve ark., 2001 ; Liu ve ark., 2004).

Busscher ve arkadaşları (2008), kitosanın pelikula etkisini incelemişler ve bakteriyel adezyonun azaldığını, pelikula tutunan bakterilerin çok az bir kısmının canlı kalabildiğini göstermişlerdir.

Analjezik etki

Ağrı eşiği kişiden kişiye ve aynı kişide farklı koşullar altında değişkenlik gösterir. Bu sebeple ağrı değerlendirmesi güçtür. Ağrı ölçümü yapmak ise mümkün değildir. Periodontal cerrahi sonrası ağrı eşiğinin kadınlarda daha düşük olduğu rapor edilmiştir (Haugen ve Gjerme, 1978).

Kitosanın analjezik etkisi için bildirilen mekanizmalar:

1. Kitosan sinir uçlarını bloke ederek ağrı oluşumunu azaltır (Paul ve Sharma, 2004).

2. Ohshima ve arkadaşları (1991) yaptığı çalışmada, açık yara yerlerine uygulanan kitinin ağrıyı azaltmada çok etkili olduğu rapor edilmiştir.

3. Kitosanın analjezik etkisi, enflamatuvar bölgede açığa çıkan proton iyonlarını absorbe etmesi ile oluşur. Kitin ise bradikinini absorbe ederek analjezik etki sağlar (Okamoto ve ark., 2002).

Yara iyileşmesine etkisi

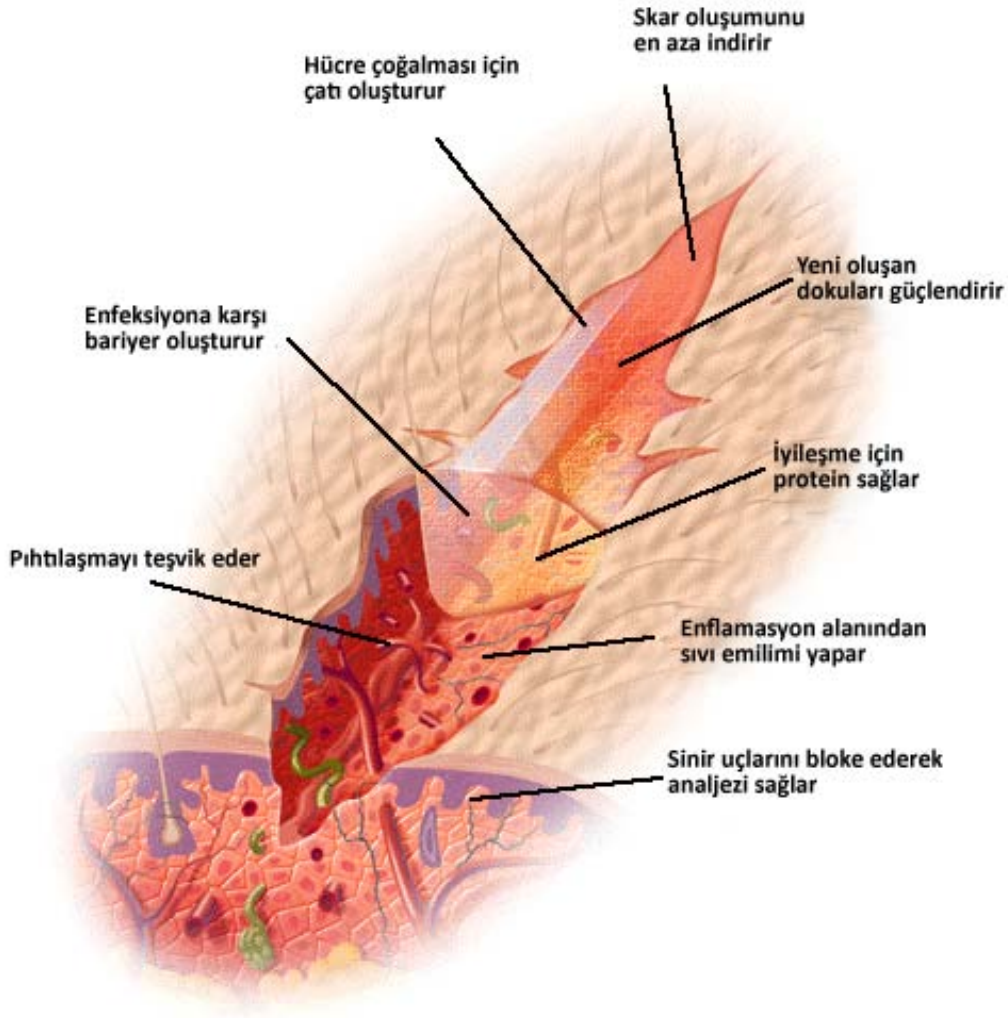
Ueno ve arkadaşları (2001), kitosanın yara iyileşmesi üzerindeki etkisini hangi mekanizma ile yaptığı sorusuna cevap aramışlar ve kitosanın direkt olarak fibroblast proliferasyonu ve sentezi üzerindeki etkilerini ve makrofajlardan büyüme faktörleri salınımı üzerindeki etkilerini in vitro olarak incelemişlerdir. Bu amaçla fare fibroblastları ve makrofajlarını 5,50 ve 500 µg/ml kitosan ile kültüre etmişlerdir. Sonuçta kitosanın fibroblast proliferasyonunu, fibroblastlardan tip 1 ve tip 3 kollajen yapımını ve fibronektin salınımını arttırmadığını izlemişlerdir. Buna karşın kitosanın makrofajlardan TGF-β1 ve PDGF salınımını arttırdığı gözlemlenmiş ve kitosanın yara iyileşmesi üzerindeki etkisini ve kollajen sentezini arttırmasının nedeninin makrofajlardan büyüme faktörleri salınımını arttırmasına bağlamışlardır.

Kitosan, taze yara bölgesine uniform olarak yapışır, eğer yapışma tam olmazsa, iltihabi sıvının birikebileceği ve bakterilerin proliferasyonuna olabileceği küçük hava boşluklarının kalabileceği gösterilmiştir. Azad ve arkadaşları tarafından kitosanın iyi adherensinin ağrıyı azalttığı bildirilmiştir. (Azad ve ark., 2004)

Kitosanın anjiyogenezis ile granüle olan doku formasyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir (Minami ve ark.,1998).

Shen ve arkadaşları (2006), kitosanın trombositlerden büyüme faktörlerinin salınımını stimüle ederek yara iyileşmesini hızlandırdığını göstermişlerdir.

Yara iyileşmesi sürecinde kitosanın hemostatik etki, makrofaj aktivasyonu ve hücre proliferasyonu stimülasyonu sağladığı belirtilmiştir (Şekil 2.4). (Paul ve Sharma, 2004).



Şekil 2.4. Kitosanın yara iyileşmesi üzerine etkileri.

Diş hekimliğinde kitosan uygulamaları:

Kitosan mikroküreleri, periodontal cebe antimikrobiyal ilaçların taşınması için ümit vadeci bir sistem olarak önerilmektedir (Arıca ve ark.,2003).

Kitosanın, taşıyıcı sistem olarak metronidazol ile birlikte ve tek başına aktif ajan olarak SRP ile birlikte kronik periodontitis tedavisindeki etkinliği gösterilmiştir (Akıncıbay ve ark., 2006).

Kitosanın *P.gingivalis*'e karşı antimikrobiyal etkinliği incelenmiş, Klorheksidin ile birlikte kullanıldığında daha iyi sonuçlar verdiği bulgulanmıştır. Kitosan film ve jellerin, biyoadeziv ve antimikrobiyal özellikleri ile periodontitisin lokal tedavisinde taşıyıcı sistem olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.(İkinci ve ark., 2002).

Kitosan çipler, klorheksidinle birlikte periodontol ceplere uygulandığında cep derinliğinde azalma, klinik ataçman seviyesi kazancı, plak indeksi ve gingival indeks gibi parametrelerde kontrol grubuna göre belirgin farklılıklar rapor edilmiştir. Bu çalışma ile kronik periodontitis tedavisinde, klorheksidin içeren kitosan taşıyıcı sistemlerin tedavinin etkinliğini arttırabileceği fikri desteklenmiştir (Jothi ve ark.,2009).

%0,5'lik kitosan gargaranın, 14 günlük kullanım sonucu etkili bir anti-plak ajanı olduğu ve tükürükteki S. mutans sayılarında azalmaya sebep olduğu rapor edilmiştir (Sano ve ark., 2003).

Kitosan ile kalsiyum fosfat gibi inorganik tuzların kimyasal birleşimi ile oluşan simanların, endodontide ve restoratif diş hekimliğinde uygulanabileceği gösterilmiştir (Mattioli Belmonte ve ark., 1999).

Kitosan film tek başına ve antienflamatuar özelliği olan taurine ile kombine olarak köpeklerde fenestrasyon defektlerine yerleştirilmiş ve hücre sel yanıt değerlendirilmiştir. Her iki grupta da iyileşmenin sağlandığı taurine ilavesinin kitosamım özelliklerini güçlendirdiği bulgulanmıştır (Özmeriç ve ark., 2000).

Kitosan, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu için membran olarak kullanıldığında rejeneratif etkinliği olduğu bulgulanmıştır (Yeo ve ark.,2005).

Kitosan film, oral antikoagulan tablet kullanan hastalarda diş çekimi sonrası soketlere yerleştirilmiştir ve hemostaz süresinin kontrol grubundan belirgin biçimde daha az olduğu rapor edilmiştir (Malmquist ve ark., 2008).

Kemik defektlerinin doldurulması, kemik augmentasyonu amacıyla kullanılan hidroksiapatit greftlerin bölgede kalması için kitosan, çinkooksit ve kalsiyumoksit ile karıştırılarak hızla sertleşen bir pat elde edilmiştir. Bu uygulamanın greft partiküllerinin erken migrasyonunu önlediği, hemostatik ve yara iyileşmesini hızlandırıcı etkileri olduğu belirtilmiştir (Ito, 1991).

Bu çalışmada, SDG operasyonlarında sekonder iyileşmeye bırakılan palatinal verici bölgede; operasyon sonrası hasta konforunu bozacak (kanama, ağrı ve yara iyileşmesinde gecikme) etkilerin azaltılması veya ortadan kaldırılması amacıyla hemostatik bir ajan olan kitosanın etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniğine başvuran 26 birey çalışmaya dahil edildi. Protokol, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından değerlendirildi ve onaylandı. Çalışmaya dahil edilen hastalara çalışmayı ve yapılacak işlemleri açıklayan aydınlatılmış onam formu okutuldu ve imzalatıldı.

3.1 Çalışma grubu

Çalışma için 13'er kişilik 2 grup oluşturuldu.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Periodontal cerrahi kontrendikasyonu oluşturacak lokal ya da sistemik bir hastalıklarının olmaması (kontrol altında olmayan diabet, radyoterapi, kemoterapi, kanama diskrazileri, hamilelik)
2. Daha önce aynı bölgeden greft alınmamış olması
3. Yapışık dişeti genişliğinin yetersiz olması nedeniyle oral hijyen uygulamalarını sağlayamayan veya Sınıf 1 veya 2 Miller dişeti çekilmesi sebebiyle serbest dişeti grefti endikasyonu olan bireyler.
4. Önlem olarak, deniz ürünlerine alerjisi olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya katılan bireylerin hangi gruba dahil olacakları cerrahi operasyon sonrası verici bölgedeki kanama durumlarına göre belirlendi. Basınçlı steril gazlı bez uygulaması sonrası kanaması devam eden hastalara kitosan film yerleştirilmesine karar verildi.

3.2 Cerrahi Uygulama

Operasyon bölgesine anestezi yapıldıktan sonra mukogingival birleşim boyunca yapılan insizyon sonrası kemik üzerinde ince bir tabaka bağ dokusu ve periost bırakacak şekilde apikale doğru yarım kalınlık flep kaldırılarak alıcı bölge hazırlandı.

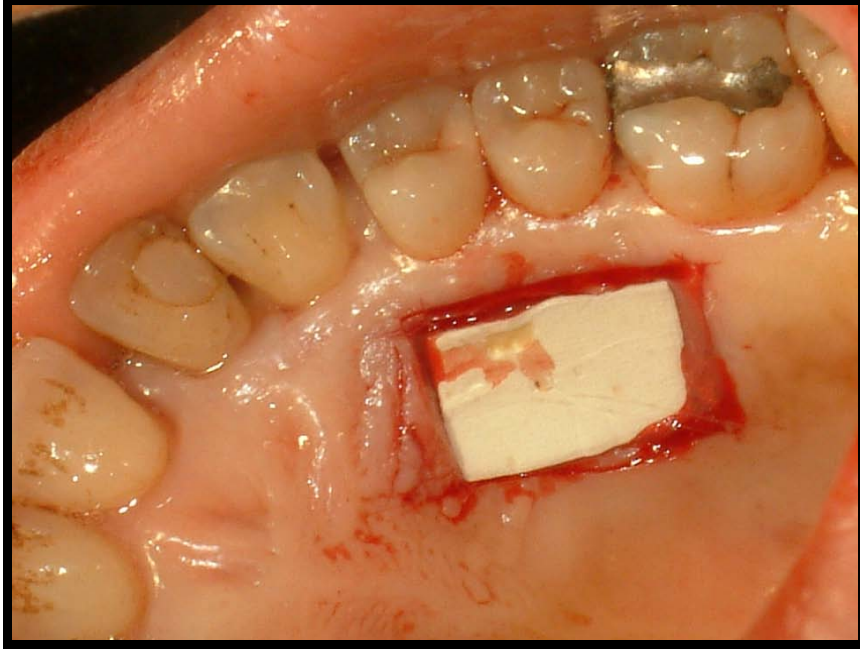
Verici bölgeden grefti almadan önce anestezi yaparken hastaların duydukları ağrıyı değerlendirmeleri istendi. Değerlendirme 0 (ağrı yok) - 10 (dayanılmaz ağrı) arasında yapıldı. Bu değer VAS1 olarak kaydedildi. Böylece hastaların ağrı eşiği hakkında bir fikir edinildi.

Greft 15 numaralı bistürü ile genelde 1. molar dişin mezialı ile kanin diş arasındaki palatinal mukozadan alındı. Alınan greftin genişliği, uzunluğu ve kalınlığı, alındığı bölge kaydedildi. Verici bölgenin fotoğrafı alındı. Verici bölgeye 2 dk. süre ile steril gazlı bez orta şiddetli basınçla uygulandıktan sonra kanama olup olmadığına bakıldı. Kanama yoksa bölgeye tekrar aspiratör uygulanmadı. Kanama varsa kontrolünü sağlamak için kitosan yerleştirildi ve bu hastalar kitosan grubunu oluşturdu.

Palatinal mukozadan alınan greft alıcı sahaya suture (4-0) edildi. Test grubunda HDD yara bölgesinin boyutlarına göre şekillendirilerek yerleştirildi (Şekil 3.1 ve Şekil 3.2). Hemen sonra plastik palatal stent yaranın üzerine yerleştirildi. Stent en az 2 gün, en çok da 7 gün süre ile kullanıldı.



Şekil 3.1. HDD'in şekillendirilmesi.



Şekil 3.2. Verici bölgeye yerleştirilmiş HDD.

Kontrol grubunda ise hastalara tek başına cerrahi stent kullanıldı.

Hastalara %0,12 klorheksidin içeren gargara reçete edildi. Sütürler alınana kadar gargarayı kullanmaları önerildi. Hastalardan operasyon sonrası dönemdeki kanamayı kaydetmeleri istendi.

Sigara içen hastaların içtikleri sigara sayısı ve süresi kaydedildi.

Hastalar ilk hafta 3., 5. ve 7. gün, daha sonra haftada bir olmak üzere 6 hafta takip edildi. Her kontrol randevusunda iyileşmeyi gösterebilmek için verici bölgeden fotoğraflar alındı. Hastalara operasyon sonrası ağrı değerlendirilmesi için görsel ağrı skalası (VAS) verildi (Turk ve Melzack, 2001).

Bu skalada 0 (ağrı yok)-10 (dayanılmaz ağrı) değerleri arasındaki çizgiye hastalardan hissettikleri ağrıyı 7 gün boyunca kaydetmeleri istendi. Her hasta ya operasyon günü, ilki cerrahiden hemen sonra ikincisi aynı günün akşamı olmak üzere iki adet ağrı kesici tablet (parasetamol 500mg) kullanıldı. Operasyon sonrası 1 hafta boyunca kullandıkları ilave ağrı kesicileri kaydetmeleri istendi.

Hastalara 1 hafta sonunda beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler (sıvı-yumuşak-sert ve sıcak-soğuk) sorulup kaydedildi..

3.3 VAS kayıtları

1. Palatinal anestezi sonrası (VAS1)
2. 7 gün boyunca günde 2 defa saat 10:00 ve 21:00'de

3.4 Operasyon kayıtları:

1. Alıcı saha:
2. VAS1
3. Verici saha:
4. Greft boyutu:X.....X.....
5. Kanama:
6. Fotograf
7. Hastanın yaşı, cinsiyeti, sigara kullanımı

3.5 Postoperatif kayıtlar (3, 5, 7. gün 2-6 hafta)

1. Muayene
2. Fotograf
3. Kanama
4. VAS kayıtları

3.6 Palatinal bölgenin klinik muayenesi

Beklenen iyileşme:

1-7 gün: Fibrinle kaplı, yara kenarlarında peteşiler

7-14 gün: Fibrinle kaplı alan azalır.

14-21 gün: Defekt bölgesi epitelle kaplı

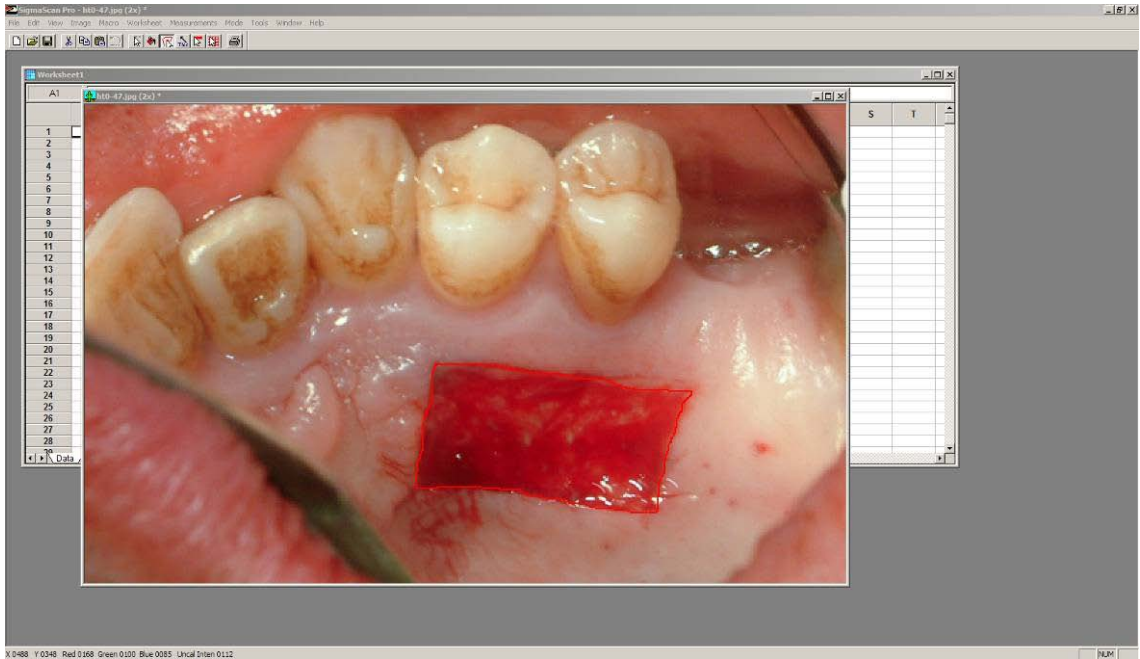
21. gün: Tamamen iyileşme, minimal santral depresyon

şeklindedir, buna göre her dönemde 5 üzerinden skora yapıldı, normalden sapmalar -1 olarak kaydedildi.

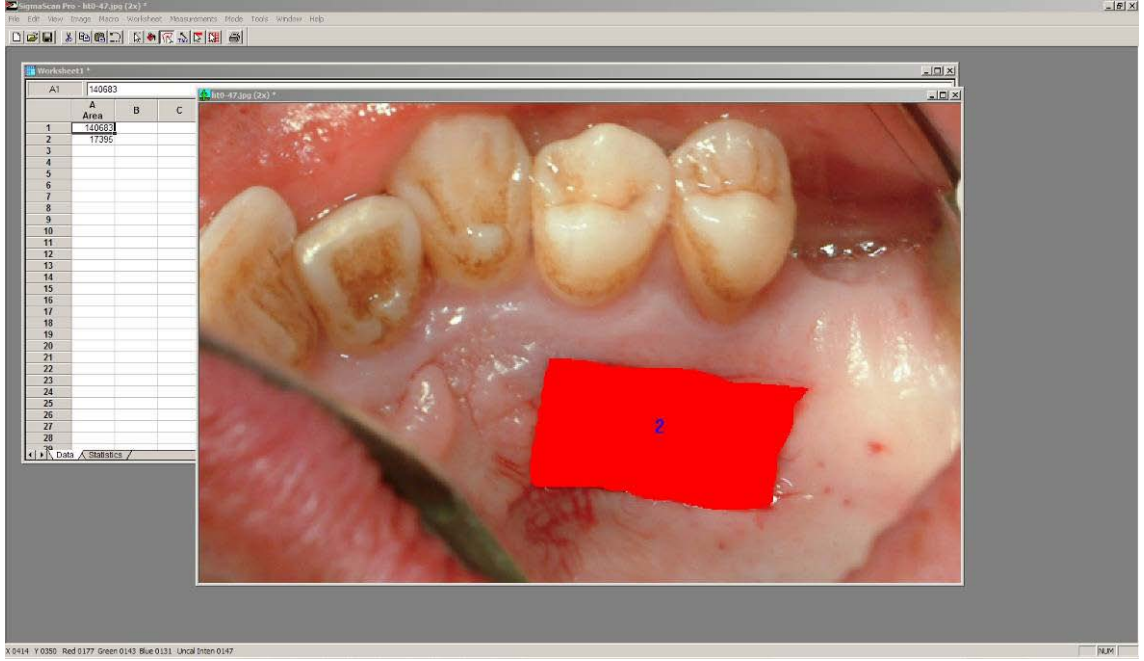
Yara iyileşmesi değerlendirilirken, iki araştırmacı fotoğrafların hangi gruba ait olduğunu bilmeden skora yaptılar.

Fotoğrafların değerlendirilmesi

Operasyon bitiminde palatinal verici bölgedeki yara yerinin fotoğrafı çekildi (Fuji FinePix). Bilgisayara aktarılan görüntüler farklı büyütme oranlarında çekildiğinden Photoshop CS3 yazılımı ile standardize edildi. Bir görüntü analizi programı olan Sigmascan Pro 5.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois A.B.D.) aracılığıyla fotoğraflar üzerinde yara kenarları işaretlendi (Şekil 3.3 ve Şekil 3.5) ve yüzey alanı dijital olarak hesaplandı (Şekil 3.4).

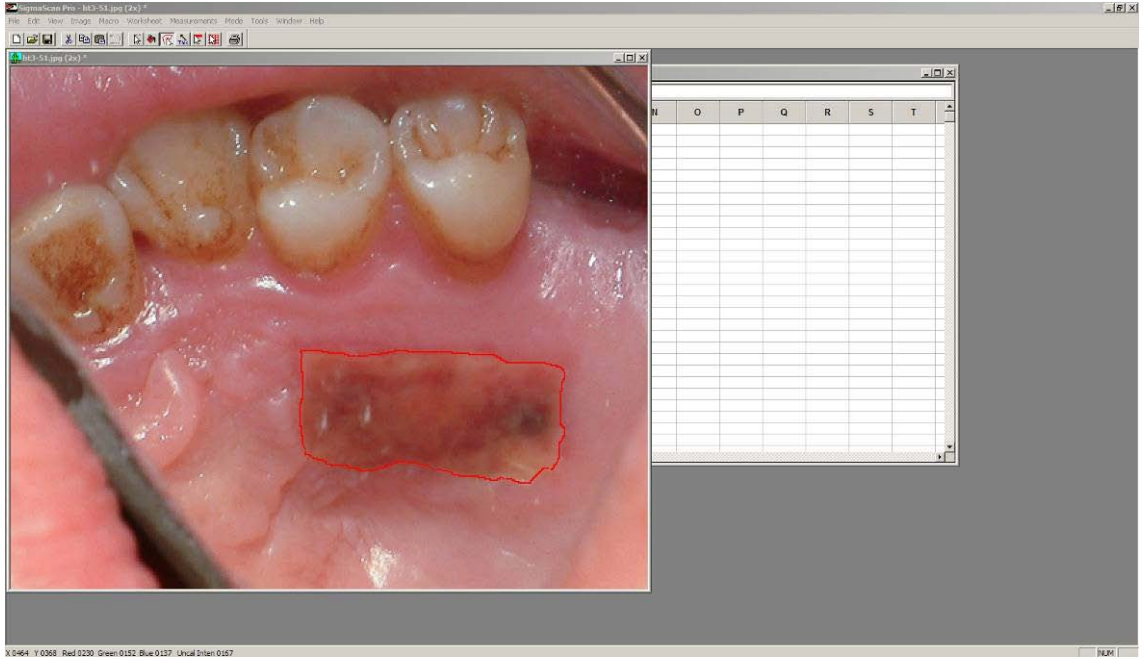


Şekil 3.3. Yara kenarlarının işaretlenmesi.

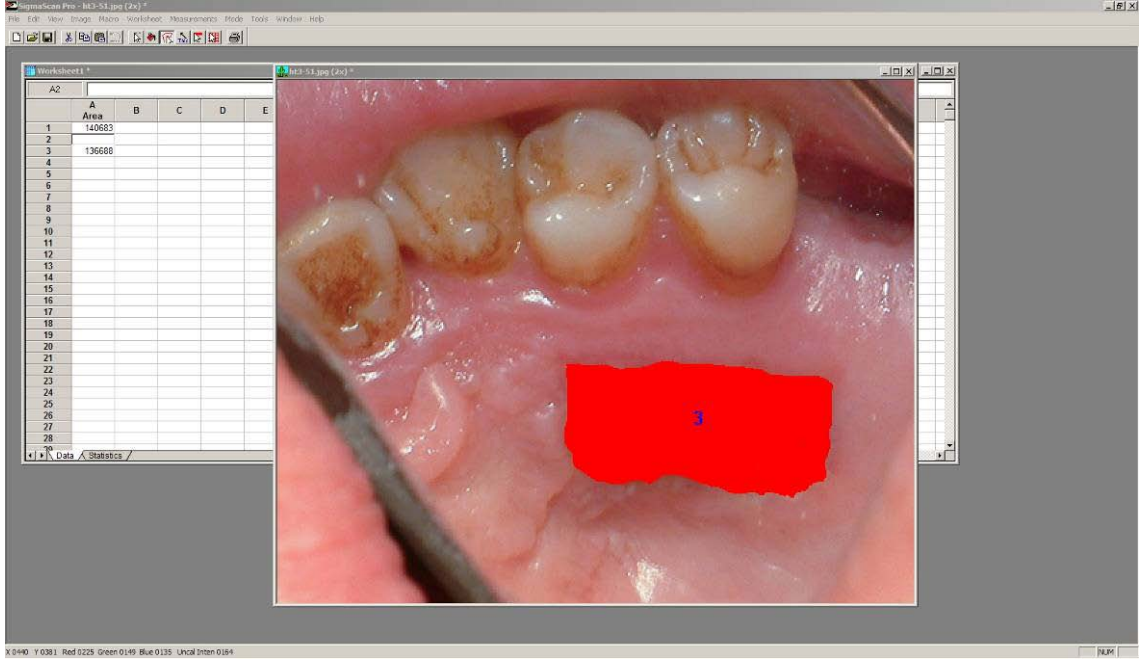


Şekil 3.4. Operasyon sırasında elde edilen ilk görüntüde yüzey alanının hesaplanması.

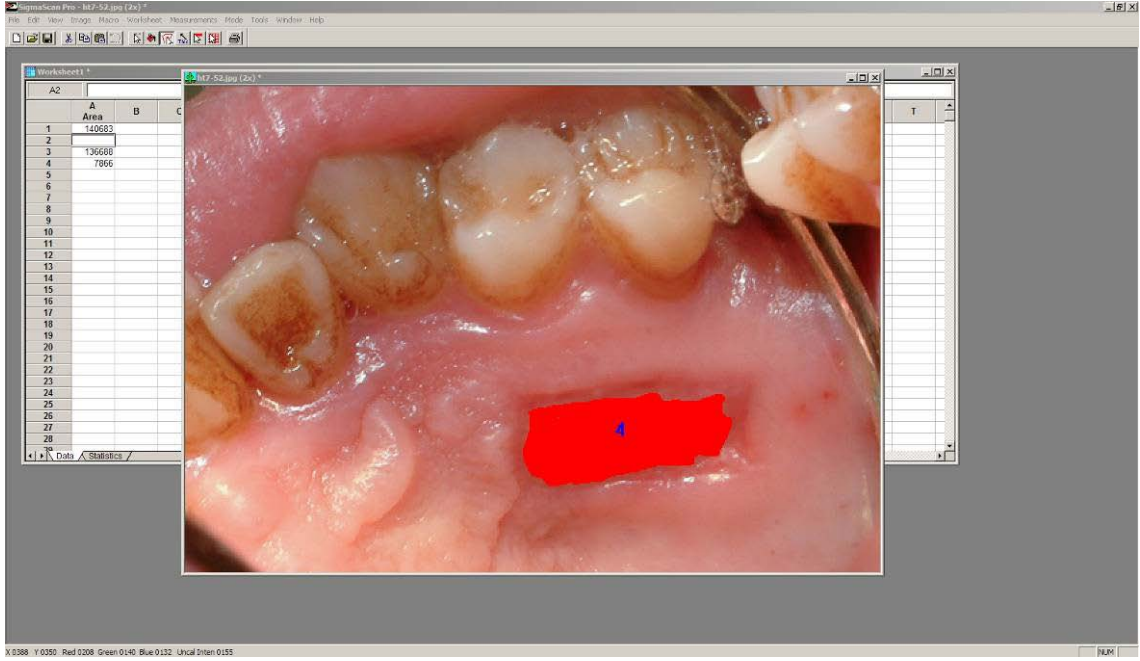
Diğer inceleme dönemlerinde elde edilen fotoğraflarda da aynı ölçümler yapılarak kaydedildi (Şekil 3.6, Şekil 3.7, Şekil 3.8, Şekil 3.9 ve Şekil 3.10).



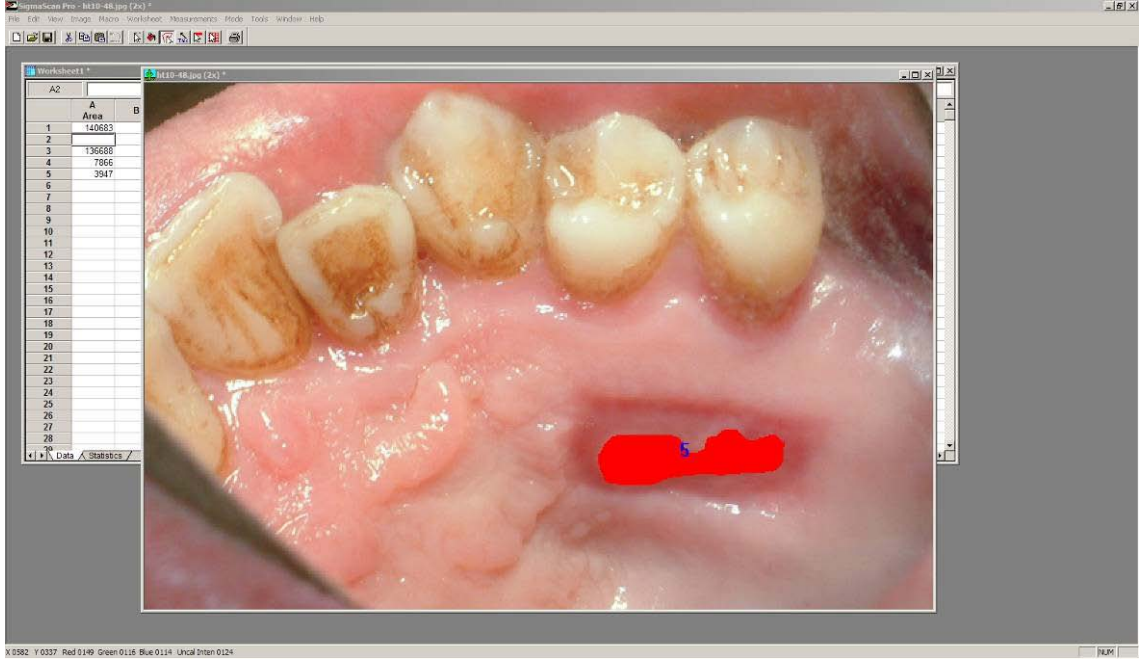
Şekil 3.5. 3. gün yara kenarlarının işaretlenmesi.



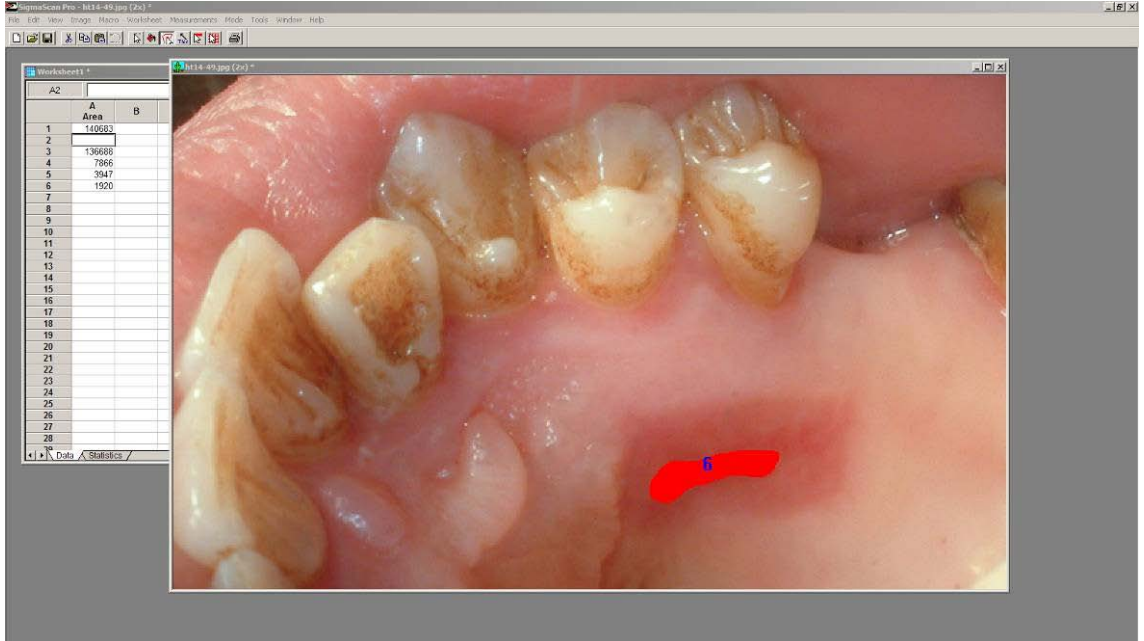
Şekil 3.6. 3. gün yüzey alanı.



Şekil 3.7. 1. hafta yara iyileşmesi ve yüzey alanı.



Şekil 3.8. 10. gün yara iyileşmesi ve yüzey alanı.

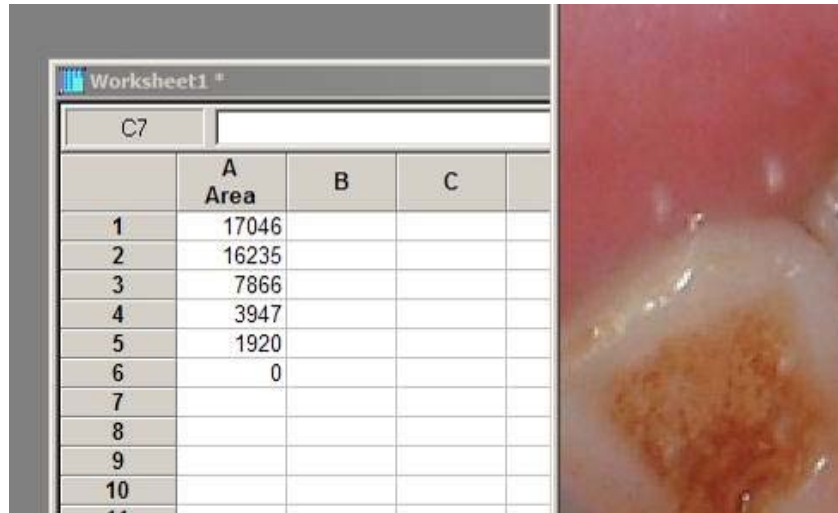


Şekil 3.9. 2. hafta yara iyileşmesi ve yüzey alanı.



Şekil 3.10. 3. hafta yara iyileşmesi.

Görüntü analizi yazılımı ile piksel sayısı (Şekil 3.11) olarak hesaplanan yüzey alanlarının cm^2 şeklinde ifade edilmesi için 1 cm^2 yüzey alanına sahip bir görüntünün alanı SigmaScan Pro ile hesaplandı ve elde edilen piksel sayısı ile değerlendirilen görüntülerdeki yara alanı orantılanarak tüm ölçümler cm^2 olarak ifade edildi.



Şekil 3.11. Farklı dönemlere ait yara yüzey alanlarının piksel birimi olarak hesaplanması.

3.7 İstatistiksel Değerlendirme

Kitosan ve kontrol grubuna ait yara iyileşmesi, VAS, kullanılan analjezik sayısı ve yara yüzeyi alanları One-Way ANOVA testiyle analiz edildi ve gruplar arası farklılıklar belirlendi.

Çalışma gruplarına ait 1., 2. ve 3. hafta yara iyileşmesi skorlarının dağılımı X^2 testiyle analiz edildi.

Grupların farklı inceleme dönemlerine ait yara yüzeyi alanı değişimleri eşleştirilmiş t testi ile incelendi.

Parametreler arası ilişkiler Pearson ve Spearman korelasyon analizleriyle değerlendirildi.

$P < 0,05$ düzeyindeki farklılıklar anlamlı kabul edildi.

Tüm değerlendirmeler SPSS 15 (SPSS Inc., Chicago, Illinois A.B.D.) istatistik yazılımı ile gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

Kitosan filmin SDG operasyonu sonrası verici bölge ile ilgili komplikasyon ve yara iyileşmesine etkilerinin değerlendirildiği çalışmamıza 19 kadın, 7 erkek toplam 26 birey dahil edildi.

Çalışmaya katılan hastaların kadın/erkek oranı yaklaşık olarak 3:1 idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya katılan bireylerin cinsiyet dağılımı.

	Kitosan		Kontrol	
	N	%	N	%
Kadın	10	76,92	9	69,23
Erkek	3	23,08	4	30,77

Hastaların yaş ortalaması $35,19 \pm 9,55$ idi (Tablo 4.2). Kitosan grubunu oluşturan bireylerin kontrol grubuna göre daha genç olduğu gözlemlendi ($P < 0,05$).

Tablo 4.2. Yaş ortalamaları.

	N		Min.	Max.	P
Kitosan	13	$31,31 \pm 10,13$	15	56	0,035
Kontrol	13	$39,08 \pm 7,39$	26	52	
Toplam	26	$35,19 \pm 9,55$	15	56	

Çalışmaya katılan 26 bireyden 8'i sigara kullanıyordu. Test ve kontrol gruplarında sigara içen birey sayıları dörttü (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Sigara kullanımı.

	Sigara içen	Sigara içmeyen	Toplam	P
Kitosan	4	9	13	0,664
Kontrol	4	9	13	
Toplam	8	18	26	

4.1 VAS değerlendirmesi

Cerrahi sonrası 7. günde yapılan kontrolde en sık rapor edilen komplikasyon ağrı idi. Test grubunda cerrahi sonrası ağrı değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ancak test grubunda palatinal anestezi sırasında duyulan ağrı değerleri de daha yüksekti. İki grup arasında ağrı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo 4.4 ve Tablo 4.5).

Tablo 4.4. VAS ortalamaları.

VAS	Kitosan	Kontrol	P
1	4,64±2,62	3,27±1,01	0,123
2	3,90±1,37	2,82±0,98	0,050
3	2,50±1,07	2,33±0,58	0,808

Tablo 4.5. Palatinal anestezi sonrasında kaydedilen VAS skoru ile ağrı eşiği belirlenmesi sonrasında düzeltilmiş VAS skorları.

VAS	Kitosan	Kontrol	P
VAS 2 - VAS 1	-0,9±1,97	-0,45±1,64	0,578
VAS 3 - VAS 1	-1,75±2,12	-1,33±2,08	0,777

Gruplara ait analjezik kullanım miktarı değerlendirildiğinde bireylerin kitosan grubunda 4,46±2,12 kontrol grubunda ise 3,46±2,66 adet NSAİİ kullandıkları ve bu değerlerin istatistiksel olarak anlamlı bir fark ifade etmediği bulundu (P>0,05) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Analjezik kullanımı.

	Analjezik sayısı	Min.	Max.	P
Kitosan	4,46±2,12	0	8	0,341
Kontrol	3,46±2,66	1	10	

4.2 Yara iyileşmesinin klinik değerlendirmesi

Yara iyileşmesinin makroskobik olarak değerlendirildiği yara iyileşmesi skalasına göre elde edilen skor ortalamaları Tablo 4.7’de izlenmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, iyileşmenin kitosan grubunda tüm dönemlerde daha iyi olduğu belirlendi.

Tablo 4.7. Yara iyileşmesi skoru ortalamaları.

	Kitosan	Kontrol	P
1. hafta	4,50±1,00	3,92±1,44	0,262
2. hafta	4,93±0,58	4,91±0,70	0,779
3. hafta	4,89±0,60	4,64±0,92	0,490

Yara iyileşmesi skorlarının gruplara göre dağılımı incelendiğinde 1. haftada beklenen yara yerinin fibrinle tamamen örtülmüş olması kriterinin kitosan grubunda 9, kontrol grubunda ise 7 bireyde gözlemlendiği ancak bu değerlerin istatistiksel anlamlılık ifade etmediği bulguları (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. 1. hafta iyileşme skoru dağılımı.

Skor	Kitosan	Kontrol	Toplam
2	1	4	5
3	1	0	1
4	1	1	2
5	9	7	11

2. ve 3. hafta iyileşme skorları da değerlendirildiğinde dönemlere ait ideal iyileşme skoru kitosan grubunda daha çok sayıda idi ancak istatistiksel olarak önemli bulunmadı (Tablo 4.9 ve Tablo 4.10).

Tablo 4.9. 2. hafta iyileşme skoru dağılımı.

Skor	Kitosan	Kontrol	Toplam
3	1	3	4
5	12	10	22

Tablo 4.10. 3. hafta iyileşme skoru dağılımı.

Skor	Kitosan	Kontrol	Toplam
3	0	3	3
4	2	3	5
5	11	7	18

4.3 Yara yüzey alanı ölçümleri

Operasyon günü, cerrahiden hemen sonra alınan fotoğraflarda yapılan ölçümlere göre yüzey alanı test ve kontrol grupları arasında farklılık göstermedi. Test ve kontrol grubunda, farklı zamanlarda yapılan yara yüzey alanı ölçümleri Tablo 4.11’te sunulmuştur. Test ve kontrol gruplarında, yara yüzey alanı zaman içinde belirgin biçimde azalmıştır. İlk 2 hafta yara yüzeyi alanındaki azalma iki grupta benzerken, 14. günden itibaren kitosan grubundaki azalma kontrol grubuna göre belirgin biçimde daha fazladır.

Tablo 4.11. Yüzey alanı ortalamaları.

	Kitosan	Kontrol	P
Başlangıç	2,3017±0,6293	2,2367±0,4699	0,768
3. gün	1,5516±0,7508	1,3938±0,4060	0,511
10. gün	0,8928±0,5765	0,9783±0,5249	0,696
14. gün	0,1030±0,0496	0,5037±0,3444	0,000
21. gün	0,0001±0,0001	0,0048±0,0085	0,049

4.4 Sigara kullanımına göre yara yüzey alanı

Bireylerin sigara kullarımlarına göre yara yüzey alanları karşılaştırıldığında kitosan grubunda sigara içen ve içmeyen bireylerin kontrol grubuna göre daha düşük yara yüzey alanına sahip oldukları tespit edildi (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Sigara kullanımına göre yara yüzey alanı ortalamaları.

	Sigara içen			Sigara içmeyen		
	Kitosan	Kontrol	P	Kitosan	Kontrol	P
Başlangıç	1,9866±0,4785	2,1434±0,1619	0,558	2,4417±0,6606	2,2782±0,5613	0,579
3. gün	0,9792±0,4237	1,3086±0,3061	0,254	1,8060±0,7359	1,4317±0,4549	0,213
10. gün	0,5924±0,2514	0,9467±0,4387	0,211	1,0262±0,6401	0,9923±0,5835	0,908
14. gün	0,1002±0,0574	0,5058±0,2001	0,008	0,1043±0,0495	0,5029±0,4037	0,010
21. gün	0,0002±0,0002	0,0133±0,0118	0,068	0,0000±0,0001	0,0010±0,0021	0,182

4.5 İyileşme yüzey alanı

Grupların ait farklı inceleme dönemlerinde yara yüzey alanına göre iyileşme miktarı hesaplandığında, 14. günde kitosan grubundaki yara iyileşmesinin kontrol grubuna göre daha fazla olduğu belirlendi ($P<0,05$). Değerlendirilen diğer dönemlerde de kitosan grubu kontrol grubuna göre daha yüksek iyileşme göstermekle birlikte bu durum istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Kitosan ve kontrol grubu iyileşme yüzey alanı ortalamaları.

	Kitosan	Kontrol	P
Başlangıç - 3. gün	0,7501±0,3981	0,8429±0,3821	0,550
Başlangıç - 10. gün	1,4090±0,6312	1,2585±0,4858	0,502
Başlangıç - 14. gün	2,1987±0,6193	1,7330±0,5027	0,046
Başlangıç - 21. gün	2,3016±0,6294	2,2320±0,4703	0,752

4.6 Greft alanı ve kalınlığı

Operasyon sırasında elde edilen SDG'lerinin yüzey alanı ve kalınlıkları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmadı (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. SDG alanı ve kalınlık ortalamaları.

	Kitosan	Kontrol	P
Greft alanı (cm ²)	1,25±0,42	1,37±0,36	0,501
Greft kalınlığı (mm)	1,25±0,35	0,89±0,27	0,156

4.7 Kanama kontrolü

Palatinal bölgeden greft alındıktan sonra kanama kontrolü sağlamak amacıyla bütün hastalarda verici bölgeye basınçlı steril gazlı bez uygulaması yapıldı. 2 dakika sonunda kanamanın durmadığı bölgelere kitosan film uygulandı. Kitosan film uygulamasından kısa süre sonra tüm bölgelerde kanama kontrolü sağlanmış oldu. Operasyon yapıldığı gün ve devam eden 7 gün boyunca kanama şikayeti ile kliniğe başvuran hastamız olmadı.

4.8 Parametreler arası korelasyonlar

Kitosan ve kontrol gruplarına ait yara iyileşme indeksi skorlarıyla cinsiyet, sigara kullanımı değişkenleri arasındaki korelasyonlar incelendiğinde anlamlı bir bağıntı bulgulanmadı.

Yara yüzeyi alanı, VAS değerleri, kullanılan analjezik sayısı, alınan greftin alanı ve kalınlığı ve iyileşme alanı arasındaki ilişkiler analiz edildiğinde herhangi bir korelasyon belirlenemedi.

5. TARTIŞMA

Serbest dişeti grefti uygulamaları sonrasında en sık karşılaşılan komplikasyonlar kanama, ağrı ve yara iyileşmesinde gecikmedir ve daha çok verici bölgeden kaynaklanır (Brasher ve ark., 1975).

Griffin ve arkadaşları (2006), yumuşak doku grefti cerrahilerinden sonra oluşan komplikasyonları 228 hastada, 331 cerrahi operasyonda değerlendirmişlerdir. SDG tekniği uygulanan hastalarda operasyon sonrası ağrı ve kanama görülme sıklığı, SBDG tekniği uygulanan gruba göre 3 kat daha fazla rapor edilmiştir. Otojen doku grefti yerine ADM (acellular dermal matrix) kullanıldığında ikinci bir yara yeri oluşturulmamış olur ve orta şiddetliden çok şiddetliye kanama ve şişlik oluşma olasılığı %70 ve %54 azalır. ADM kullanılan grupta cerrahi sonrası kanama rapor edilmemiş olması, yumuşak doku greft operasyonları sonrası oluşan kanamanın verici bölge ile ilgili olduğunu gösterir. SDG tekniğinde, verici bölgede oluşturulan yara sekonder iyileşmeye bırakılır ancak bazen SBDG tekniğinde de primer kapatma sağlamak her zaman mümkün olmayabilir. Hastanın anatomisi komplikasyon riskini belirleyen önemli bir değişkendir, çünkü derin olmayan bir damakta veya ince gingival biyotip varlığında büyük bir damara zarar verme olasılığı artar. Kanama genellikle operasyon sonrası 3-7 günde, yeni damarların oluşumuna ve fragil olmalarına bağlı olarak artar. Bu noktada en küçük bir travma bile kanamaya sebep olabilir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre kanama, cerrahi operasyonun kendisinden çok operasyon sonrası irritasyon ya da travmaya bağlıdır. SDG operasyonları sonrası verici bölgenin sekonder iyileşmeye bırakılmasına bağlı olarak ortaya çıkan komplikasyonları önlemek için verici bölgenin hemostatik bir ajanla veya bir şey konulmadan suture edilmesi veya mekanik irritasyona engel olmak için bu bölgenin cerrahi örtücü bir materyalle kapatılması gibi uygulamalar denenmiş ancak her zaman etkili olamamıştır. Bu çalışmada rapor edilen en çarpıcı sonuç, orta ya da yüksek şiddette ağrı olasılığının operasyon süresince her bir dakikada %4 arttığı dolayısıyla operasyon süresinin mümkün olduğunca kısa tutulması gerektiğidir (Griffin ve ark., 2006).

Del Pizzo ve arkadaşları (2002), BDG elde etmek için kullanılan üç farklı cerrahi (SDG, trap-door-TD-, single incision-SI-) teknikte palatinal yara iyileşmesini karşılaştırmışlardır. SDG tekniğinde, immediyat ve operasyon sonraki bir haftada oluşan kanama diğer iki gruba göre daha fazla rapor edilmiştir. Ayrıca, operasyon sonrası ağrı ve rahatsızlık hissi SDG grubunda daha fazladır. SDG grubunda bütün hastalar operasyon sonrası birinci haftada rahatsızlık bildirirken, SI ve TD gruplarının yarısında bildirilmiştir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. Araştırmacılar, gruplardaki hasta sayısının az olması (her grupta 12 hasta) ve/veya objektif olarak ölçülebilen sonuçların olmamasının istatistiksel analizi etkilemiş olabileceğini belirtmişlerdir.

Wessel ve Tatakis (2008), SDG ve BDG operasyonlarından sonra görülen komplikasyonları, özellikle ağrı ve analjezik kullanımını değerlendirmişlerdir. Operasyon sonrası 3. günde yapılan kontrolde ortalama VAS değeri BDG grubu için 3.5 ± 1.8 (0-6) iken, SDG grubunda 4.8 ± 1.2 (3-6) dir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. BDG grubunda hastaların %50'si damakta ağrı rapor ederken bu oran SDG grubunda %90'dır. 3. hafta kontrolünde, BDG grubunda 12 hastadan 6'sı operasyon gününden beri ağrı duyduklarını rapor etmişlerdir. Aynı süreçte SDG grubunda 11 hastanın tamamında ağrı şikayeti olmuştur. Ortalama VAS değerleri BDG grubunda $1,6 \pm 2,3$ (0-7) iken SDG grubunda $1,4 \pm 2,0$ 'dır (0-6). Farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. BDG grubunda hastaların %33'ü damakta ağrı rapor ederken bu oran SDG grubu için %36'dır. İlk 3 günde, BDG grubunda $8,6 \pm 5,5$ (0-14) analjezik (ibuprofen 600 mg) kullanılırken, SDG grubunda $11,1 \pm 3,2$ (2-13) kullanılmıştır. 3 hafta sonunda çalışma boyunca kullanılan ağrı kesici sayısı BDG grubunda $12,5 \pm 10,4$ (0-28) , SDG grubunda $17,8 \pm 10,6$ 'dır (2-40). BDG ve SDG gruplarındaki hastaların analjezik tablet kullandıkları günlerin ortalama sayısı $3,2 \pm 2,5$ ve $4,9 \pm 2,4$ tür. Bittencourt ve arkadaşlarının (2006) çalışmasında BDG operasyonu ilk 3 günde kullanılan analjezik tablet sayısının ortalama 0,53 (sodium dipyrone, 500 mg) olduğu gösterilmiştir. Operasyon sonrası uyarılar, çalışma grupları, kullanılan analjeziklerin tipi ve çalışma dizaynları ile ilgili farklılıklar iki çalışma arasında kullanılan ilaç miktarı arasındaki farklılığı açıklayabilir.

Çalışmamızda kitosan grubunda $4,46\pm 2,12$ (0-8), kontrol grubunda ise $3,46\pm 2,66$ (1-10) adet ağrı kesici kullanımı bildirildi ve bu değer gruplar arasında anlamlı bir fark göstermedi. Bu sonuçlar diğer araştırmalarla karşılaştırıldığında kullanılan analjezik miktarının oldukça az olduğu gözlemlendi. Cerrahi teknik, kullanılan analjeziğin etkinliği ve ağrının algılanmasındaki bireysel ve toplumsal farklılıklar sonuçları etkilemiş olabilir.

Harris (2001), SDG, BDG ve ADM tekniklerinin keratinize dişetini artırmadaki etkinliğini karşılaştıran çalışmada üç tekniğin de etkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada cerrahi sonrası akrilik palatal plak kullanılmıştır. Çalışmanın sonucunda gruplar arasındaki en önemli farklılık operasyon sonrası ağrıdır ve SDG grubunda belirgin biçimde daha fazla ağrı rapor edilmiştir. Bu gruptaki hastalar daha uzun süre ve daha çok ağrı kesici kullanmışlardır. Bazı vakalarda hastaların günlük aktivitelerinin de operasyona bağlı olarak aksadığı gösterilmiştir. BDG ve ADM gruplarında bu komplikasyonlar görülmemiştir.

Hastaların tedavi sonrasında hissettikleri sıkıntıları azaltabilmek klinik pratiğinde önemlidir. Periodontal plastik cerrahi işlemlerden sonra hasta şikayetlerini azaltmak için farklı yöntemler denenmiştir. Palatinal yaranın boyutlarının azaltılması, primer kapanma sağlanabilen greft alma yöntemleri geliştirilmesi ve palatinal yara yerini koruyacak plakların hazırlanması bunlara örnektir. (Del Pizzo ve ark., 2002; Farnoush, 1978 ; Harris , 1997). Ancak, SDG sonrası palatinal plaklar kullanılmasına rağmen, iyileşmenin erken döneminde BDG grubuna göre daha fazla ağrı rapor edilmiştir. (Wessel ve Tatakis, 2008)

Hemostatik ajanların değerlendirilmesinde, palatinal verici bölge ölçülebilir ve yüzeysel olduğu için ideal yara yeridir. Diğer periodontal cerrahi işlemlerin çoğu kapalı yara oluşturduğundan değerlendirme için uygun değildir. Damaktan greft alındıktan sonra hemostaz zamanı da kolaylıkla ölçülebilir. Her yumuşak doku grefti aynı miktarda doku gerektirmese de, damaktan alınan doku miktarı tam olarak ölçülebilir ve standardize edilebilir (Rossmann ve Rees, 1999).

Rossmann ve Rees (1999), palatinal verici bölgede kanama kontrolü ve yara iyileşmesini değerlendirmek için 2 farklı hemostatik ajanın (oksitlenmiş

rejenere selüloz ve absorbe olabilen jelatin sünger) etkinliğini, tek başına basınçlı steril gazlı bez uygulaması ile karşılaştırmışlardır. Kanama kontrolü sağlamada hemostatik bir ajan kullanmanın ortalama hemostaz zamanını azalttığını göstermişlerdir. Operasyon sonrası ağrı grupları arasında farklılık göstermemiştir. Ancak sadece oksitlenmiş selüloz grubunda 21 günde tamamen yara iyileşmesi gösterilirken, jelatin sünger grubunda iyileşmenin daha yavaş olduğu rapor edilmiştir.(Rossmann ve Rees, 1999)

Çalışmamızda, cerrahi sonrası acil müdahale gerektiren hiçbir komplikasyon görülmedi. Hastaların operasyon sonrası hissettikleri rahatsızlıkları kontrol randevularında kaydedildi ve şikayetler yalnızca ağrı ile ilgiliydi. Bütün hastalara cerrahi sonrası 7 gün süre ile palatinal plaklar kullanılmış olması bu operasyon sonrası şikayetlerin çok az olmasının sebebi olabilir. Ayrıca test ve kontrol grupları arasında, operasyon sonrası rapor edilen rahatsızlık hissi arasında anlamlı bir farklılık yoktur, bu durum iki grubun da stent kullanmış olması ile açıklanabilir. Kitosan grubunda kontrol grubuna göre, ağrı eşiklerini değerlendirmek için kaydedilen palatinal anestezi ağrısı (VAS1) ve cerrahi sonrası 1. haftada kaydedilen ağrı değerleri daha yüksektir (istatistiksel olarak anlamlı değil). İki grup arasındaki bu farklılık test grubunda hastaların ağrı eşiklerinin daha düşük olmasına bağlanabilir. Kullanılan ağrı kesici tablet sayısı da kitosan grubunda kontrol grubuna göre daha fazla bulundu ancak bu farklılık da istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $4,46 \pm 2,12$ ve $3,46 \pm 2,66$). Malmquist ve arkadaşları (1998), diş çekimi sonrası kitosan (HDD) film kullanılan soketlerde operasyon sonrası bir veya iki gün ağrı skorlarında hafif artış olduğunu ve bu artışın HDD'nin içinde kalan küçük miktardaki asetik asit varlığına bağlı olabileceğini rapor etmişlerdir. Bizim bulgularımızda da kitosan grubunun ağrı değerlerinin daha yüksek olmasının bir sebebi de yara bölgesinde kitosanın açığa çıkardığı asetik asit varlığı olabilir.

Oral kavitede yara iyileşmesi derideki iyileşmeye göre daha hızlıdır. Bu farklılığa birçok faktörün etki ettiği düşünülmektedir. Gingival fibroblastların büyüme ve migrasyon özellikleri dermal fibroblastlara göre iyileşmeye daha fazla yardımcıdır. İyileşmeyi kolaylaştıran diğer farklılıklar organik matriks oluşturma kapasitesinin daha fazla oluşu ve matriks metalloproteinazlarının

(MMP) üretimidir. Tükürük, nemli bir ortam oluşturduğu ve iyileşme sürecinde faydalı olan mediyatörleri içerdiği için, yara iyileşmesine olumlu etki eder. (Häkkinen ve ark., 2000) Ayrıca, oral kavitede bulunan bakteriyel ürünlerin de yara iyileşmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. (Kilcullen ve ark., 1998)

Oral yaralar çok çeşitli mikroorganizma toplulukları içeren bir floraya maruz kalır ve oral kavitedeki yara iyileşmesi bakteri varlığından etkilenir. Bakteri seviyesindeki artış (10^5 'ten fazlaysa) epitelizasyonu yavaşlatır; bakteriyel metabolitler epitelyal hücre migrasyonunu inhibe eder, dermal proteinleri ve polisakkaritleri parçalar, nötrofillerin proteazlarını, sitotoksik enzimlerini ve serbest radikallerini artırır. (McGuckin ve ark., 2003) Kimi zaman bakteriler normal yara iyileşmesinde inflamatuvar cevabı şiddetlendirerek önemli pozitif etki gösterebilirler, bu durum granülasyon dokusu oluşumu ve doku tamirine öncülük eder (Häkkinen ve ark., 2000).

Reepitelizasyon, yara iyileşmesi sürecinin önemli bir kısmını oluşturur ve büyüme faktörleri, sitokinler ve hücre döngüsü düzenleyicileri arasındaki etkileşim ile sağlanır. Yaranın kapanması için yaranın kenarından defektin merkezine doğru epitelin migrasyonu gerekir.

Nooh ve Graves (2003), farelerin kafa derileri ve damaklarında eksizyonel punch biyopsileri almışlar. Bütün yaralar, granülasyon dokusu oluşumu, yeni bağ doku matriksi üretimi ve yara yerinin epitelin migrasyonu ile kapanması yoluyla iyileşmiştir. Beklenenin tersine, dermal yaralar oral yaralardan daha çabuk iyileşmiştir. Damaktaki iyileşmede daha uzun süre daha fazla PMN lökositlerin olduğu gösterilmiştir. Bu da inflamatuvar stimülasyonun daha fazla olduğunu gösterir. Bu stimülasyon gecikmiş yara iyileşmesinde etkili olabilir. Israrcı inflamasyon yara iyileşmesini olumsuz etkiler. Oral kavitede iyileşme, çiğnemeye bağlı travmadan ve floradan olumsuz etkilenebilir. Bu çalışmanın sonuçlarındaki farklılık, oluşturulan yara yerlerinin derin olmasına ve çok miktarda yeni doku oluşumu gerektirmesine, yaranın ağız ortamına daha uzun süre açık kalmasına ve ağız ortamındaki inhibitör faktörlerden etkilenmesine bağlanabilir. Ağız ortamında daha kısa süre açık kalan yaralar ise ortamdaki pozitif faktörlerin etkisi ile daha kısa sürede iyileşebilirler.

Del Pizzo ve arkadaşlarının (2002) araştırmasında, SDG grubunda 3. hafta sonunda %50 epitelizasyon gerçekleşmiş, epitelizasyonun tamamlanmasının 4. haftanın sonunda gerçekleştiği rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda 3. haftada yara bölgelerinin hem kontrol hem de kitosan grubunda epitelize olduğu gözlemlendi. Ancak bizim bulgularımız klinik gözleme dayalı olduğundan ve herhangi bir histopatolojik değerlendirme yapılmadığından epitelizasyonun tamamlanması göreceli bir kavram olarak değerlendirilmelidir. Farnoush (1978) palatinal verici bölgedeki yara iyileşmesinin 2-4 haftada tamamlandığını göstermiştir, bizim bulgularımız da bu sonuçlarla uyumludur.

Kozlovsky ve arkadaşları (2006), ratların damaklarında oluşturdukları eksizyonel yaraların iyileşmesine antimikrobiyal ajanların etkisini araştırmışlardır. Yara yüzey alanındaki azalma makroskobik olarak değerlendirilmiş, yara yerindeki küçülmenin en belirgin olduğu dönemin 14. gün olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuçlar da bizim araştırmamızla uyumludur.

Kahnberg ve Thilander (1982), 3 aylık ratların damaklarının ortasında eksizyonel yara yerleri oluşturmuşlar. Yara yüzeyindeki azalmanın %50'sinin 7-10 günde gerçekleştiğini rapor etmişlerdir. Yara marjinlerinin kontraksiyonu ve epitelyal hücre migrasyonu ile yara yüzeyinin küçüldüğünü, 3 hafta sonunda da tamamen epitelle kapandığını ancak defektlerin santral bölgesindeki rete-peglerin henüz oluşmadığını bildirmişlerdir.

Soileau ve Brannon (2006) palatinal bölgeden bağ dokusu grefti aldıkları 8 hastada yara iyileşmesini incelemek için histolojik değerlendirme yapmışlar ve doku remodellinginin tamamlanmasının 9 hafta sonunda olduğunu göstermişlerdir.

Şahin ve arkadaşları (2009) ratların damaklarında oluşturdukları 4mm çapındaki eksizyonel yaralara antimikrobiyal ajanların etkisine bakmışlar ve defekt çapındaki en büyük azalma istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde poliheksanid solusyon kullanılan grupta görülmüştür. Bu çalışmada, literatür bilgisiyle uyumlu olarak, zamana göre bakıldığında en yüksek defekt çapındaki azalma oranlarının 0-3. günler arasında (ortalama 1.596 ± 0.207 mm) olduğu

tespit edilmiştir. Histolojik ve histomorfometrik çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, epitelyal hücre proliferasyonunun yaralanmadan sonraki 48-72. saatlerde maksimum olduğu görülmektedir (Hunt, 1988).

Çalışmamızda yara iyileşmesi değerlendirmesi 3 haftalık süreçte alınan fotoğrafların değerlendirmesi ile yapıldı. Histolojik analiz gibi bir invaziv işlem yapılamadığından objektif bir değerlendirme metodu uygulanamadı. Yara iyileşmesine 1-7 gün, 7-14 gün ve 14-21 gün dönemlerinde beklenen iyileşmeye göre 5 üzerinden skor verildi. Bu değerlendirmeye göre iki grup arasında fark bulunamadı. Ancak yara iyileşmesi hızının yara yüzeyi alanı hesaplanarak yapılan değerlendirmesinde 10. günden sonra kitosan grubunda iyileşmenin kontrol grubuna göre daha hızlı olduğu görüldü. Yara yüzeyi alanının bilgisayar programında hesaplandığı ikinci değerlendirme yöntemi, 5 üzerinden derecelendirilen değerlendirmeye göre daha hassas olduğundan skora yöntemi ile yapılan inceleme diğer yöntem kadar güvenilir olmayabilir. Bilgisayar programında yapılan ölçümde elde edilen sonuçlar daha objektif kabul edilebilir. Görüntü analizi yöntemiyle yine subjektif bir ölçüm olan plak miktarı değerlendirmeleri çeşitli çalışmalarda incelenmiş ve bilgisayar destekli değerlendirmenin objektif, tekrarlanabilir ve güvenilir bir yöntem olduğu bildirilmiştir (Smith ve ark., 2001).

Yumuşak doku iyileşmesinde sigaranın önemli bir değişken olduğu rapor edilmiştir. Sigara dumanında binlerce toksin olması ve bunların çoğunun periodontal iyileşmeye etkisinin değerlendirilmemiş olmasına bağlı olarak sigaranın tam olarak hangi mekanizmayla yara iyileşmesini etkilediği anlaşılamamıştır. (Martins ve ark., 2004)

Sigaranın fagositozu azalttığı, marjinyasyon ve diyapedezi geciktirdiği, lökositlerin, ven ve arterlerin endoteline tutunmasını bozduğu rapor edilmiştir (MacFarlane ve ark., 1992). Ayrıca, sigara endotele bağlı vazodilatasyon, trombosit çökmesi ve dolaşımdaki lökositlerin aktivasyonunu bozar (Lehr, 2000). Mirbod ve arkadaşları (2001), sigara içenlerde içmeyenlere göre, küçük kan damarlarının daha fazla ve geniş kan damarlarının daha az olduğunu rapor etmişlerdir. Sigaranın makro- ve mikro- sirkülasyonda sebep olduğu değişiklik

ve polimorfonükleer lökositler, makrofajlar ve diğer tamir hücreleri üzerine zararlı etkileri sebebiyle, inflamatuvar süreç uzar ve yara iyileşmesi gecikir. Bizim çalışmamızda sigara içen bireylerde her iki grupta da yara yüzey alanının 21. günde sigara içmeyenlere oranla anlamlı miktarda daha geniş olduğu gözlemlendi. Yara iyileşmesi yüzey alanı değerlendirildiğinde sigara kullanan bireylerde kitosan kullanımının özellikle 14. günde olumlu etki gösterdiği bulgularıdır.

Sigaranın in vitro olarak primer sistemik etkisinin konak savunmasını değiştirdiği ve/veya periodontal hücelere zarar verdiği düşünülmektedir. Nikotinin fibroblast proliferasyonunu etkilediği, kollajenaz aktivitesini artırdığı, fibronektin ve tip I kollajen sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir. (Tipton ve Dabbous, 1995) Ayrıca, hücre tamiri için gerekli oksidatif metabolizma; bozulan oksijen transportu, karbon monoksit metabolizması ve hidrojen siyanidin enzim zehirlenmesi gibi faktörlerden olumsuz etkilenir. (Hanes ve ark.,1991) Sigara operasyon sonrası komplikasyonlar için önemli bir risk indikatörüdür. Günde 5 taneden fazla sigara içen hastalarda, yumuşak doku grefti operasyonları sonrası orta veya çok şiddetli şişlik oluşması olasılığının 3 kat fazla olduğu gösterilmiştir. (Griffin ve ark., 2006) Sınırlı birey sayısı ve histopatolojik değerlendirme yapılmamış olmasına rağmen sonuçlarımız kitosanın yara iyileşmesi üzerine olumlu etkilerinin sigara nedeniyle görülen iyileşme gecikmesini nötralize edebilecek özellikte olduğunu göstermektedir.

Devlin ve arkadaşları (2009), domuz ekstremitelerinde hemoraji oluşturduktan sonra (kanamanın kaynağı damara tam ulaşamıyor) ChitoFlex, Celox ve Quikclot gibi yeni nesil hemostatik ajanları steril basınçlı gazlı bez uygulaması ile karşılaştırmışlardır. Çalışma sonunda 3 hemostatik ajanın da kanama kontrolünde etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu ajanlardan hiçbiri gazlı bez uygulamasından üstün bulunamamıştır. Araştırmacılar, arteriyel kanamanın direkt olarak görülemediği ve hemostatik ajanın damarın hasarlı bölgesine tam olarak uygulanmadığı durumlarda, hemostatik ajan uygulamasına gerek olmayabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışma sonuçlarına göre kanama bölgesine direkt basıncın doğru uygulanmasının kanama kontrolünde daha etkili sonuç vereceği iddia edilmiştir. Bizim çalışmamızda kitosanın hemostatik özelliği doğrudan test edilmemiştir. Kanama kontrolünün direkt basınçla tamamen

sağlanamadığı bireylere kitosan uygulanmış ve operasyon sonrasında kısa ve uzun dönemde herhangi bir hemoraji bildirilmemiştir. Kontrol grubunda da benzer bir komplikasyon yaşanmamış olmasına rağmen kitosanın SDG verici bölgesinde özellikle erken dönem hemostaz üzerine olumlu etkileri olduğunu düşünmekteyiz.

Farklı cerrahi tekniklerin aynı klinik sonuçları sağlayabileceği durumlarda, hasta açısından en az sıkıntı oluşturabilecek tekniğin tercih edilmesi önemlidir. SDG ve BDG tekniklerinin ikisinin de uygun olduğu bir vakada BDG tekniğini tercih etmek hasta konforu açısından daha uygun olacaktır. Yumuşak doku grefti cerrahilerinden sonra etkili bir analjezi protokolü uygulanmalı ve yara bölgesini koruyacak planlamalar yapılmalıdır. Bunun yanında yara iyileşmesini hızlandıracak ajanların kullanımı da iyi bir seçenek olabilir.

Çalışmamıza dahil edilen 26 hastanın 17'sinin kadın olması, kadınların ağız sağlığı ile ilgili daha bilinçli olması ve estetik ile ilgili beklentilerine bağlanabilir. Periodontal plastik cerrahi uygulamalarının değerlendirildiği pek çok çalışmada da benzer şekilde hastaların büyük çoğunluğu kadınlardan oluşmaktadır (Griffin ve ark., 2006).

Çalışmamızın eksiklerinden biri, hastaların cerrahiye bağlı oluşan ağrı, kanama, şişlik gibi sıkıntılarını kendilerinin kaydediyor olması ve bu kayıtlarda eksikliklerin olabilmesidir.

Ağrıyı algılama, tanımlama ve bu ağrıya cevaben geliştirilen reaksiyon kişiden kişiye değişmektedir. Temelde subjektif ölçütler taşıyan bu durumu objektif olarak değerlendirmek son derece güçtür. Bu nedenle ağrının belirlenmesi için uygun ölçüm yöntemlerinden yararlanmak, hastanın başlangıçta değerlendirilmesi için yardımcı olacağı gibi, sonraki değerlendirmeler için de referans olacaktır. Ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde, diğer yöntemler ile yapılan karşılıklı değerlendirmeler sonucunda VAS'nın uygun bir yöntem olduğu saptanmıştır. VAS ile değerlendirmelerde düzenli bir dağılım gerçekleştirilebildiği, sözlü ağrı değerlendirilmesi ile karşılaştırıldığında, tedavi etkilerinin değerlendirilmesinde yeterli hassasiyete sahip olduğu, tekrarlanabildiği tedavi etkilerine karar vermede birçok çalışmada başarılı bir

değerlendirme yöntemi olarak bildirildiği rapor edilmektedir. VAS'nın diğer ağrı ölçüm yöntemlerine göre dezavantajları incelendiğinde ise hastaların işaretlemeyi rastgele yapabilmeleri nedeniyle değerlendirmede yanılığın neden olması, hastanın fizyolojik ve psikolojik durumunun VAS'nın yeterliliğini etkilemesi, ağrı değerlendirilmesinin yapıldığı zamanın seçimi, VAS değerlendirme ve kayıtlarının aynı skala üzerinde yapılması durumunda önceki ağrı şiddeti değerinin görülmesinin, sonraki ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde etkileyici rol oynayabilmesi sayılabilir. Objektif ağrı belirleme yöntemlerinin geçerlilik ve uygulanabilirliği nedeniyle VAS, ağrı şiddetinin incelendiği çalışmalar için, uygun bir değerlendirme yöntemi olarak kabul edilmektedir (Güzeldemir, 1995).

SDG verici bölgesinin yara iyileşmesi üzerine kitosan filmin etkinliğinin değerlendirildiği çalışma sonuçlarına çalışma süresi sonunda test ve kontrol gruplarında yara iyileşmesinin komplikasyonsuz gerçekleştiği, gruplar arasında ağrı miktarı, analjezik kullanımı açısından fark olmadığı gözlemlendi. Uygulanan kitosan film palatinal bölge için kritik sayılan ilk haftada makroskobik değerlendirme kriterlerimize göre ilave bir fayda sağlamadı. Kitosan film uygulanan grupta 14. günde yara iyileşmesinin hızlandığı gözlemlendi ancak bunun klinik anlamlılığının olmadığı düşünüldü. Periodontal plastik cerrahi işlemleri sonrasında kitosan filmin, palatinal verici bölgede yara iyileşmesine katkıları ve hemostatik özelliğini değerlendirebilmek için daha fazla sayıda bireyin dahil edildiği ve daha ileri tekniklerin kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kitosan filmin, SDG operasyonu sonrası verici bölge ile ilgili komplikasyon ve yara iyileşmesine etkilerinin değerlendirildiği çalışmamızın sonuçlarına göre:

1. Cerrahi sonrası verici bölge ile ilgili rapor edilen tek komplikasyon ağrı idi. İstatiksel olarak farklı olmamakla birlikte kitosan grubunda ağrı değerleri daha yüksek bulundu.
2. İstatiksel olarak anlamlı olmasa da, yara iyileşmesi makroskopik olarak tüm dönemlerde kitosan grubunda daha iyi bulundu.
3. 14. günde yara iyileşmesi kitosan grubunda kontrol grubuna göre daha fazla bulundu. Diğer dönemlerde de kitosan grubu kontrol grubuna göre daha iyi iyileşme göstermekle birlikte bu durum istatiksel olarak anlamlı değildi.
4. Kitosan grubunda sigara içen ve içmeyen bireylerin kontrol grubuna göre daha düşük yara yüzeyi alanına sahip oldukları gösterildi.
5. Basıncılı steril gazlı bez uygulaması ile kanama kontrolü sağlanamayan tüm hastalarda kitosan ile kısa sürede hemostaz sağlandı. Ancak hemostaz süresi değerlendirilmedi.
6. Kitosan filmin, hemostatik ve yara iyileşmesini hızlandırıcı etkileri ile sekonder iyileşmeye bırakılan yara bölgelerinde güvenle kullanılabileceği gözlemlendi.
7. Daha fazla sayıda birey içeren ve histolojik değerlendirmelerin yapılacağı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

AKINCIBAY H, ŞENEL S, AY ZY. Application of chitosan gel in the treatment of chronic periodontitis. *J Biomed Mater Part B: Appl Biomater*. 2007, vol. 80, no 2, pp. 290-296.

ALAM HB, BURRIS D, DACORTA JA, RHEE P. Hemorrhage control in the battlefield: role of new hemostatic agents. *Mil Med* 2005;170: 63–9.

ARICA B, AKSUNGUR P, ŞENEL S, KAFİ HS, SARGON MF. Natamycin loaded chitosan microspheres for periodontal therapy. *Hacettepe University, Journal of the Faculty of Pharmacy* .Volume 23 / Number 2 / July 2003 / pp. 77-84.

AZAD AK, SERMSINTHAM N, CHANDRKRACHANG S, STEVENS WF. Chitosan membrane as a wound-healing dressing: characterization and clinical application. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2004;69:216–22.

BALDRICK P (2009) The safety of chitosan as a pharmaceutical excipient. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* (2009), doi:10.1016/j.yrtph.2009.09.015.

BARBUL A. Wound healing. *Schwartz's Principles of Surgery*. Mc Graw Hill Eight edition. 2005; 223.

BITTENCOURT S, DEL PELOSO RE, SALLUM EA, SALLUM AW, NOCITI FH Jr., CASATI MZ. Comparative 6-month clinical study of a semilunar coronally positioned flap and subepithelial connective tissue graft for the treatment of gingival recession. *J Periodontol* 2006;77;174-181.

BRASHER J, REES T, BOYCE W.(1975) Complications of grafts of masticatory mucosa. *Journal of Periodontology* 46, 133–138.

BREAULT LG, FOWLER EB, BILLMAN MA. Retained free gingival graft rugae: a 9-year case report. *J Periodontol* 1999; 70: 438–440.

BURKATOVSKAYA M, TEGOS GP, SWIETLIK E, DEMIDOVA T, et al. (2006) Use of chitosan bandage to prevent fatal infections developing from highly contaminated wounds in mice. *Biomaterials* . 2006 Aug; 27(22):4157-64.

BUSSCHER HJ, ENGELS E, DIJKSTRA RJB, MEI HC. Influence of a chitosan on oral bacterial adhesion and growth in vitro. *Eur J Oral Sci* 2008; 116: 493–495.

CAMARGO PM, MELNICK PR, KENNEY EB The use of free gingival grafts for aesthetic purposes .*Periodontology* 2000, Vol. 27, 2001, 72–96.

CHOU TC, FU E, WU CJ, YEH JH: Chitosan enhances platelet adhesion and aggregation. *Biochem Biophys Res Commun* 302: 480, 2003.

DELOUGHERY, THOMAS G. VADEMECUM Hemostasis and Thrombosis, 2nd Edition LANDES BIOSCIENCE Georgetown, Texas U.S.A. (2004) Chapter 1. Basics of Coagulation. pages 1-15.

DEL PIZZO M, MODICA F, BETHAZ N, PRIOTTO P, ROMAGNOLI R. The connective tissue graft: a comparative clinical evaluation of wound healing at the palatal donor site. A preliminary study. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 848–854.

DEMİR A, SEVENTEKİN N. (2009) Kitin, Kitosan ve Genel Kullanım Alanları. *Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi* 2009, 3(2) 92-103.

DEVLIN JJ, KIRCHER S, KOZEN BG, LITTLEJOHN LF, JOHNSON AS (2009) COMPARISON OF ChitoFlex®, CELOX™, AND QuikClot® IN CONTROL OF HEMORRHAGE . *J Emerg Med*. 2009 Apr 1.

DIEGELMANN RF , EVANS MC. (2004) WOUND HEALING: AN OVERVIEW OF ACUTE, FIBROTIC AND DELAYED HEALING *Frontiers in Bioscience* 9, 283-289, January 1, 2004.

FARNOUSH, A. (1978) Techniques for protection and coverage of the donor sites in free soft tissue graft. *Journal of Periodontology* 49, 403–405. 397–401.

FISGIN NT, CAYCI YT, COBAN AY, OZATLI D, TANYEL E, DURUPINAR B, TULEK N. (2009) Antimicrobial activity of plant extract Ankaferd Blood Stopper® *Fitoterapia* 80 (2009) 48–50.

GOKER H, HAZNEDAROGLU IC, ERCETİN S, et al. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract, Ankaferd blood stopper. *J Int Med Res* 2008; 36: 163-170.

GRIFFIN TJ, CHEUNG WS, ZAVRAS AI, DAMOULIS PD. Postoperative complications following gingival augmentation procedures. *J Periodontol* 2006; 77: 2070-2079.

GUZELDEMİR ME. PAIN ASSESSMENT METHODS. Gülhane Military Medical Faculty, Department of Anesthesiology and Reanimation, Ankara, Turkey SENDROM HAZİRAN 1995:11-21

HAKKINEN L, UITTO VJ, LARJAVA H. (2000) Cell biology of gingival wound healing. *Periodontology* 2000 24, 127–152. Suppl. 5), 25–30.

HANES PJ, SCHUSTER GS, LUBAS S. *J Periodontol* 1991; 62:142-157.

HARRIS RJ. A comparison of two techniques for obtaining a connective tissue garft from the palate. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1997;17:260-271.

HARRIS RJ. Clinical Evaluation of 3 Techniques to Augment Keratinized Tissue without Root Coverage. *J Periodontol* 2001;72:932-938.

HAUGEN E, GJERMO P. Clinical assessment of periodontal dressings. *Journal of Clinical Periodontology* 1978; 5: 50-58.

HELANDER IM, NURMIAHO-LASSILA EL, AHVENAINEN R, RHOADES J, ROLLER S. Chitosan disrupts the barrier properties of the outer membranes of Gram-negative bacteria. *Int J Food Microbiol* 2001; 71: 235–244.

HUNT TK. The physiology of wound healing. *Ann Emerg Med* 1988; 17: 899-908.

İKİNCİ G, ŞENEL S, AKINCIBAY H, KAŞ S, ERCİS, et al. Effect of chitosan on a periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *International Journal of Pharmaceutics*. 2002 ,Vol 235 (1-2):121-127.

ILLUM L., 1998. Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient. *Pharm.Res.*15(9), 1326–1331.

ITO M. In Vitro properties of chitosan-bonded hydroxyapatite bone-filling paste. *Biomaterials* 1991;12:41-45.

JOTHI MV, BHAT KM, PRATIBHA PK, BHAT GS. The evaluation of a biodegradable dental chip containing chlorhexidine in chitosan base as a targeted drug delivery in the management of chronic periodontitis in patients. *Drug Development Research* 2009;70: 395-401.

KAHNBERG KE., THILANDER H: Healing of experimental excisional wounds in the rat palate. I. Histological study of the interphase in wound healing after sharp dissection. *Int. J. Oral Surg.* 11 (1982) 44-51

KILCULLEN J, LY Q, CHANG T, STEINBERG J. Nonviable *Staphylococcus aureus* and its peptidoglycan stimulate macrophage recruitment, angiogenesis, fibroplasia and collagen accumulation in wounded rats. *Wound Repair Regen* 1998;6:149-156.

KLOKKEVOLD PR, FUKAYAMA H, SUNG EC, BERTOLAMI CN., 1999. The effect of chitosan (poly-N-acetyl glucosamine) on lingual hemostasis in heparinized rabbits. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 57, 49–52.

KOZEN BG, KIRCHER SJ, HENAO J, GODINEZ FS, JOHNSON AS. 2008. An alternative hemostatic dressing: comparison of CELOX, HemCon, and QuikClot. *Acad. Emerg. Med.* 15 (1), 74–81.

KOZLOVSKY A, ARTZI Z, ISRAELI-TOBIAS C, REICH L, HIRSHBERG A. Effect of local antimicrobial agents on excisional palatal wound healing: a clinical and histomorphometric study in rats. *J Clin Periodontol* 2007;34:164-171.

LEHR HA. Microcirculatory dysfunction induced by cigarette smoking. *Microcirculation* 2000; 7: 367-384.

LEKOVIC V, CAMARGO PM, WEINLAENDER M, VASILIC N, KENNEY EB. Comparison of platelet-rich plasma, bovine porous bone mineral, and guided tissue regeneration versus platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects: A reentry study. *J Periodontol* 2002;73:198-205

LEPEKHIN E, GRON B, BEREZIN V, BOCK E, DABELSTEEN E. Differences in motility pattern between human buccal fibroblasts and periodontal and skin fibroblasts. *Eur J Oral Sci* 2002;110:13–20.

LIU H, DU Y, WANG X, SUN L (2004) Chitosan kills bacteria through cell membrane damage .*International Journal of Food Microbiology* 95 (2004) 147-155.

MACFARLANE GD, HETZBERG MC, WOLFF L, HARDIE NA. Refractory periodontitis associated with abnormal PMN leukocyte phagocytosis and cigarette smoking. *J Periodontol* 1992; 63:908-913

MALMQUIST JP, CLEMENS SC, OIEN HJ, WILSON SL. (2008) Hemostasis of Oral Surgery Wounds With the HemCon Dental Dressing. *J Oral Maxillofac Surg* 66:1177-1183

MARTINS AG, ANDIA DC, SALLUM AW, SALLUM EA, CASATI MZ, NOCITI FH Jr. Smoking may affect root coverage outcome: A prospective clinical study in humans. *J Periodontol* 2004;75:586-591.

MATHEWS S., KALADHAR K., SHARMA CP. (2006) Cell mimetic monolayer supported chitosan-haemocompatibility studies. *J. Biomed. Mater. Res.* 79A, 147–152.

MATTIOLI BELMONTE M, DE BENEDITTIS A, MONGIORGI R, GANDOLFI MG, et al. Bioactivity of chitosan in dentistry. Preliminary data on chitosan-based cements. *Minerva Stomatol.* 1999 Dec;48(12):567-576.

MCBEE WL, KOERNER KR. (2005) Review of Hemostatic Agents Used in Dentistry. *Dentistry Today* March 2005, pages 62-65.

MCGUCKIN M, GOLDMAN R, BOLTON L, SALCIDO R. (2003) The clinical relevance of microbiology in acute and chronic wounds. *Advances in Skin and Wound Care* 16, 12–25.

MCMANUS J, HURTADO T, PUSATERI A, KNOOP KJ . A case Series Describing Thermal Injury Resulting From Zeolite Use for Hemorrhage Control in Combat Operations. *Prehospital Emergency Care* 2007, Vol. 11, No. 1, Pages 67-71

MI FL, WU YB, SHYU SS, CHAO AC, LAI JY, SU CC, Asymmetric chitosan membranes prepared by dry/wet phase separation: a new type of wound dressing for controlled antibacterial release, *J. Membr. Sci.* 212 (2003) 237 – 254.

MINAMI S, SUZUKI H, OKAMOTO Y, FUJINAGA T, SHIGEMASA Y, (1998) Chitin and chitosan activate complement via the alternative pathway, *Carbonhydr. Polym.*, 36, 151-155.

MIRBOD SM, AHING SI, PRUTHI VK. Immunohistochemical study of vestibular gingival blood vessel density and internal circumference in smokers and non-smokers. *J Periodontol* 2001;72:1318-1323.

MOAK E. (1991) Hemostatic agents. Adjuncts to control bleeding. *Today's OR Nurse*. 1991 Nov;13(11):6-10.

NO HK, PARK NY, LEE SH, MEYERS SP, 2002. Antibacterial activity of chitosans and chitosan oligomers with different molecular weights. *International Journal of Food Microbiology* 74, 65 – 72.

NOOH N, GRAVES DT. Healing is delayed oral compared to dermal excisional wounds. *J Periodontol* 2003;74:242-246.

OHSHIMA Y, NISHINO K, OKUDA R, MINAMI A, KIHUNE K (1991) Clinical application of new chitin non-woven fabric and new chitin sponge sheet as wound dressing. *Eur J Plast Surg* (1991) 14:202-211

OKAMOTO Y, KAWAKAMI K, MIYATAKE K, MORIMOTO M, SHIGEMASA Y, MINAMI S (2002) Analgesic effects of chitin and chitosan. *Carbohydrate Polymers* 49: 249 – 252.

ONAT DA. Yara İyileşmesi. Temel Klinik Bilimler. Saraçoğlu F(ed), cilt2, Güneş Kitabevi Ltd. Şti., Ankara, 1989:635-636.

ÖZMERİÇ N, ÖZCAN G, HAYTAÇ CM, ALADDİNOĞLU EE, et al. Chitosan film enriched with an antioxidant agent, taurine, in fenestrasyon defects. *J. Biomed. Mater. Res.* 51 (2000) 500 – 503

PALM MD, ALTMAN JS. Topical hemostatic agents: a review. *Dermatol Surg.* 2008 Apr;34(4):431-435.

PAUL W, SHARMA CP (2004) Chitosan and Alginate Wound Dressings : A Short Review. *Trends Biomater. Artif. Organs*, Vol 18 (1), pp 18-23.

PETERSEN JK, KROGSGAARD J, NIELSEN KM, NORGAARD EB. A comparison between 2 absorbable hemostatic agents. *Int J Oral Surg* 1984;13:406-410.

RAO SB., SHARMA CP (1997): Use of chitosan as a biomaterial: Studies on its safety and hemostatic potential, *J. Biomed. Mater. Res.*, 34, 21-28.

RAVI KUMAR MNV (2000) A review of chitin and chitosan applications. *Reactive and Functional Polymers* 46, 1-27

REISER GM, BRUNO JF, MAHAN PE, LARKIN LH. The subepithelial connective tissue graft palatal donor site: anatomic consideration for surgeons. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1996: 16: 131–137.

ROSSMANN J, REES T. (1999) A comparative evaluation of hemostatic agents in the management of soft tissue graft donor site bleeding. *Journal of Periodontology* 70, 1369–1375.

RUPP ME, MEDCALF SJ, FEY PD, HANDKE LD, MARION ND. (2003) Monsel's Solution: A Potential Vector for Nosocomial Infection? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:142-144.

SAGNELLA S., MAI-NGAM K., 2005. Chitosan based surfactant polymers designed to improve compatibility on biomaterials. *Colloid Surf. B* 42, 147–155.

SANO H, SHIBASAKI K, MATSUKUBO T, TAKAESU Y. Effect of chitosan rinsing on reduction of dental plaque formation. *Bull Tokyo dent Coll*, Vol 44, No 1, pp 9-16, February 2003.

SHEN EC, CHOU TC, GAU CH, et al. (2006) Releasing growth factors from activated human platelets after chitosan stimulation: A possible bio-material for platelet-rich plasma preparation. *Clin Oral Implants Res* 17:572.

SHIGEMASA Y, MINAMI S. (1995) Applications of chitin and chitosan for biomaterials, *Biotech. Genetic Eng. Rev.* 13 (1995) 383-420.

SMITH R, BROOK AH, ELCOCK C.(2001) The quantification of dental plaque using an image analysis system: reliability and validation. *J Clin Periodontol* 28, 1158-1162.

SOILEAU KM, BRANNON RB. A histologic evaluation of various stages of palatal healing following subepithelial connective tissue grafting procedures: A comparison of eight cases. *J Periodontol* 2006;77:1267-1273.

SZPADERSKA AM, ZUCKERMAN JD, DIPIETRO LA. Differential injury responses in oral and cutaneous wounds. *J Dent Res* 2003;82:621–626.

ŞAHİN S, SAYGUN I, KURT B, ÇANAKCI FC, et al. Lokal antimikrobiyal ajanların palatinal bölgeden alınan greft alanındaki doku defektinin iyileşmesi üzerine etkilerinin histomorfometrik yöntemle incelenmesi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2009; 51:27-33.

TIPTON DA, DABBOUS MK. Effects of nicotine on proliferation extracellular matrix production of human gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol* 1995; 66:1056-1064.

TURK DC, MELZACK R. Measurement of pain. In: Turk DC, Melzack R. *Handbook of Pain Assessment*. New York: The Guilford Press; 2001:15-34

UENO H, NAKAMURA F, Murakami M, Okumura M, Kadosawa T, Fujinag T., Evaluation effects of chitosan for the extracellular matrix production by fibroblasts and the growth factors production by macrophages. *Biomaterials*. 2001 Aug;22(15):2125-30.

VALLE AD, SAMMARTINO G, MARENZI G, TIA M, et al. (2003) Prevention of postoperative bleeding in anticoagulated patients undergoing oral surgery: Use of platelet-rich plasma gel. *J Oral Maxillofac Surg* 61:1275-1278.

WEDMORE I, MCMANUS JG, PUSATERI AE, HOLCOMB JB. A special report on the chitosan-based hemostatic dressing: experience in current combat operations. *J Trauma*. 2006;60:655 – 658.

WESSEL JR, TATAKIS DN. Patient outcomes following subepithelial connective tissue graft and free gingival graft procedures. *J Periodontol* 2008;79:425-430.

YEN CA, GRIFFIN TJ , CHEUNG WS, CHEN J. Effects of Platelet Concentrate

on Palatal Wound Healing After Connective Tissue Graft Harvesting . *J Periodontol* 2007;78:601-610.

YEO YJ, JEON DW, KIM CS, CHOI SH, et al. Effects of chitosan nonwoven membrane on periodontal healing of surgically created one-wall intrabony defects in beagle dogs *J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater* 72B: 86-93, 2005

ZELLES T, PURUSHOTHAM KR, MACAULAY SP, OXFORD GE, HUMPHREYS-BEHER MG. Saliva and growth factors: the fountain of youth resides in us all. *J Dent Res* 1995; 74: 1826–1832.