

Trombosit konsantrelerinin yumuşak doku iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi: Retrospektif çalışma

Effect of the platelet concentrations on soft tissue healing: Retrospective study

Gözde Işık^{1*}, Meltem Özden Yüce², Semiha Özgül³, Sevtap Günbay⁴, Tayfun Günbay⁵

¹ Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, **Orcid**¹: 0000-0001-9572-3049

² Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, **Orcid**²: 0000-0002-7088-9701

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, **Orcid**³: 0000-0002-0220-1207

⁴ Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, **Orcid**⁴: 0000-0002-6575-6787

⁵ Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, **Orcid**⁵: 0000-0002-9685-3942

Atıf/Citation: Işık, G., Yüce, M.Ö., Özgül, S., Günbay, S. & Günbay, T. (2020). Trombosit konsantrelerinin yumuşak doku iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi: Retrospektif çalışma. Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 41(1), 1-10.

ÖZ

Amaç: Bu retrospektif çalışmanın amacı, lökosit ve trombosit zengin fibrin (L-TZF) ile konsantrasyon büyüme faktörünün (KBF) yumuşak doku iyileşmesi üzerine etkisini karşılaştırmaktır.

Yöntem: Çalışmada, cerrahi işlemlerinde L-TZF ve KBF kullanılan 120 hastanın verileri incelenmiştir. Hastalar, yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu (YKR), diş çekimi (DÇ) ve yumuşak doku cerrahileri (YDC) olmak üzere üç çalışma grubuna ayrılmıştır. Her bir grup, kullanılan trombosit konsantrasyonu, yara kenarlarında açılma ve enflamasyon yönünden değerlendirilmiştir.

Bulgular: Toplamda 104 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Çalışma gruplarında, yara kenarlarında açılma ve enflamasyon bulguları düşük oranda gözlenmiştir ve L-TZF ile KBF kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Çalışma gruplarında yara kenarlarında açılma değerlendirildiğinde, DÇ grubundaki değişim, her iki trombosit konsantrasyonu için istatistiksel olarak anlamlıdır (L-TZF: $\chi^2(2) = 12$; $p=0,002$; KBF: $\chi^2(2) = 6$; $p=0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda, KBF fibrin materyalinin yumuşak doku iyileşmesi üzerinde L-TZF kadar etkili olduğu gözlenmiştir. Cerrahi işlemi gerçekleştiren hekimin deneyimi ve hastanın ağız hijyeni konusunda yeterliliği klinik sonuçları etkileyen faktörlerdir. Bu nedenle, farklı trombosit konsantrelerinin yumuşak doku iyileşmesi üzerine etkisini değerlendirecek kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Yumuşak doku iyileşmesi, lökosit ve trombosit zengin fibrin, konsantrasyon büyüme faktörü

ABSTRACT

Objective: The aim of this retrospective study is to compare the effect of leukocyte and platelet rich fibrin (L-PRF) and concentrated growth factor (CGF) on soft tissue healing.

Methods: This retrospective study was conducted 120 patients who treated L-PRF and CGF. Patients were divided into three study groups: guided bone regeneration (GBR), tooth extraction (TE), and soft tissue surgery (STS). Each group was evaluated in terms of using platelet concentrate, soft tissue dehiscence and inflammation.

Results: A total of 104 patients were evaluated in this study. soft tissue dehiscences and inflammation have found lower by using L-PRF and CGF and there was no statistically significant difference between the platelet concentrations. The change of soft tissue healing in the tooth extraction group was statistically significant for L-PRF and CGF (L-PRF: $\chi^2(2) = 12$; $p=0,002$; CGF: $\chi^2(2) = 6$; $p=0,05$).

Conclusion: Our study results showed that the CGF fibrin material has similar effect as L-TZF on soft tissue healing. The experience of the physician on surgical procedure and the oral hygiene of patients are the effective factors for the clinical outcomes. Thus, further case-control studies are needed to observe the effect of different platelet concentrations on soft tissue healing.

Key words: Soft tissue healing, leukocyte and platelet rich fibrin, concentrated growth factor

GİRİŞ

Yara iyileşmesi hücre içi ve hücre dışı birçok faktörün yer aldığı kompleks bir süreçtir.¹ Oral cerrahide, diş çekimi gibi basit cerrahi yaklaşımlar ile implant cerrahisi, sert doku ogmentasyonu veya yumuşak doku cerrahileri sonrası hasta konforunun sağlanması için yara iyileşmesi büyük önem taşımaktadır.² Bu sürecin hızlandırılması için yakın zamanda trombosit konsantrlerinin kullanımı öne çıkmıştır.³⁻⁵

Trombosit konsantrileri, hastanın kendi kanından elde edilen, biyolojik olarak uyumlu, ucuz ve eldesi kolay fibrin materyalleridir.⁶ Bu fibrin materyaller, yara kenarının etrafında bir iskelet oluşturarak epitelyal hücre ve fibroblast metabolizmasının uyarılmasına rehberlik eder.^{2,3} Ağız içinde yumuşak doku kesisi veya zedelenmesini takiben epitelyal hücreler, bazal ve apikal kutuplarını kaybederek yaranın üst yüzeyine doğru uzanım gösterirler.⁷ Epitelyal hücreler tarafından alfa (α) ve beta (β) alt ünitelerinden salınan α V ve β -3 integrin, fibrin yapı içerisinde bulunur.^{2,3} Bu adezyon proteinleri, damarsal yapının oluşmasında görev alır ve fibronektin, trombosit kökenli büyüme faktörü (TKBF), transforme eden büyüme faktörü- β (TEBF- β) ve vibronektini bağlayarak fibroblast çoğalması ve fibroblastların yara bölgesine göçü uyarılır.^{7,8} Epitelyal hücreler, fibroblastlar tarafından oluşturulan geçici matris içine göç eder ve doku tamiri başlatılmış olur.⁷ Yapılan histolojik çalışmalarda, fibrin yapı içinde yer alan gama (γ) zincirler arasındaki çapraz bağların sayısının fibroblast göçünde etkili olduğu belirtilmektedir.⁹⁻¹¹

Birinci nesil trombosit konsantrlerinden olan trombositten zengin plazma (TZP) ve trombositten zengin büyüme faktörü'nün (TZBF), hızlı trombosit salınımı gösterdiği ve iki aşamalı santrifüj işlemi ile fibrin yapı içeriğindeki çapraz bağ sayısının düşük olduğu belirtilmiştir.^{11,12} Doku iyileşmesi üzerindeki bu olumsuz etkileri ortadan kaldırmak için tek aşamalı santrifüj ile elde edilen fibrin materyaller olan ikinci nesil trombosit konsantrileri geliştirilmiştir.

Lökosit ve trombositten zengin fibrin (L-TZF), 2001 yılında Choukroun¹³ tarafından tanıtılmıştır. Literatürde, bu fibrin materyal içinde yer alan sitokin ve büyüme faktörlerinin doku iyileşmesini hızlandırdığını belirten çalışmalar yer almaktadır.^{3,7,14,15} Dohan ve arkadaşları⁶, L-TZF'nin glikoprotein içeriği ile damarlanmayı arttırarak doku beslenmesini sağladığını belirtmişlerdir. L-TZF, klinik çalışmalarda; çekim soketlerinde, furkasyon defektleri ve kemik içi defektlerin tamirinde dolgu materyali olarak veya dişeti çekilmelerinde kök

yüzeyinin kapatılmasında, yara kenarlarının primer olarak kapatılmadığı vakalarda, ogmentasyon cerrahilerinde bariyer membran olarak kullanılmıştır.^{14,15}

Konsantr büyüme faktörü (KBF), Sacco¹⁶ tarafından 2006 yılında, sitokin ve büyüme faktörlerinden zengin ve daha yoğun bir fibrin yapı içeriği ile diğer trombosit konsantrilerine alternatif olarak tanıtılmıştır. Bu yapısı nedeniyle, tek başına bir membran veya dolgu materyali olarak veya kemik greft materyalleri ile birlikte bir iskelet oluşturacak şekilde kullanılabilceği belirtilmiştir.^{4,17-22}

Klinik çalışmalarda, L-TZF'nin yumuşak doku iyileşmesi üzerine olumlu sonuçları sunulmuş olsa da KBF'nin doku tamiri üzerine etkisi az sayıda klinik çalışma ile desteklenmiştir.²³ Bu doğrultuda, çalışmamızda, 'KBF uygulanan vakalarda yumuşak doku iyileşmesi, L-TZF uygulanan vakalara göre daha yüksektir' hipotezi ile KBF'nin yara iyileşmesi ve enflamasyon üzerine etkisini gözlemlemek ve L-TZF ile klinik sonuçlarını karşılaştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma, 2015-2018 yılları arasında Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvurmuş ve cerrahi prosedürlerinde L-TZF ve KBF kullanılmış hasta dosyaları taranarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce yerel etik kuruldan onay alınmış (18-6/13) ve hastanın kendisi tarafından imzalanmış onam formu bulunan hasta dosyaları değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmaya, 18 yaşın üzerinde olan, cerrahi tedavilerinde L-TZF ve KBF'den en az biri kullanılmış, en az 14 günlük takip kaydı bulunan hastalar dahil edilmiştir. Metabolik rahatsızlık (kontROLSÜZ diyabet, osteoporoz vs), kardiyovasküler rahatsızlık, kortikosteroid kullanımı, bifosfonat kullanımı, sigara veya alkol alışkanlığı ve radyoterapi öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine göre cerrahi işlemlerinde L-TZF ve KBF kullanılan toplamda 120 hasta değerlendirmeye alınmıştır.

L-TZF Eldesi

Kullanılan L-TZF, Choukroun'un¹³ 2001 yılında tanıttığı şekilde elde edilmiştir. Bu prosedürde, hastanın ön kol veninden elde edilen kan, 9 mililitre (mL) antikoagulan içermeyen cam tüpler içine alınır. Santrifüj

cihazında (EBA 200® , Tuttlingen, Almanya), 2700 devirde, 12 dakika (dk) boyunca santrifüj edilir. İşlemin ardından tüp içerisinde üç tabaka gözlenmektedir. En üstteki tabakada trombositten fakir plazma ve en alttaki tabakada ise kırmızı kan hücreleri yer alır. Bu iki tabakanın ortasında trombositten ve büyüme faktörlerinden zengin 'buffy coat' adı verilen fibrin yapı olan L-TZF yer alır. Tüp içerisinden bir presel veya pens yardımıyla alınan fibrin yapı makas yardımıyla kırmızı kan hücre tabakasından ayrılır. Ardından, metal iki tabladan oluşan, steril bir kaba yerleştirilir ve fibrin yapı, iki tabla arasında sıkıştırılarak klinik kullanım için 1 milimetre (mm) kalınlığında membran formuna getirilir.

KBF Eldesi

Kullanılan KBF, Sacco'nun¹⁶ 2006 yılında tanıttığı şekilde elde edilmiştir. 9 mL'lik, antikoagülan içermeyen cam tüp içine toplanan venöz kan santrifüj cihazına yerleştirilir (Medifuge® MF200, Santa Sofia, İtalya) ve KBF, 2400-3000 devirde, 13 dk süresince değişen aşamalı santrifüj ile elde edilir. Santrifüjün ardından tüp içerisinde üç tabaka gözlenmektedir. En üstteki tabakada trombositten fakir plazma ve en alttaki tabakada kırmızı kan hücreleri yer almaktadır. Bu iki tabakanın ortasında ise her iki tabakayla bağlantılı olan 'buffy coat' adı verilen fibrin yapı yer alır. Tüp içerisinden bir presel veya pens yardımıyla alınan bu fibrin yapı, makas yardımıyla kırmızı kan hücre tabakasından ayrılır. Ardından, metal iki tabladan oluşan, steril bir kaba yerleştirilir ve fibrin yapı, iki tabla arasında sıkıştırılarak klinik kullanım için 1 mm kalınlığında membran formuna getirilir.

Cerrahi Protokol

Tüm hastaların operasyonları tek bir cerrah tarafından ve lokal anestezi altında (1/200.000 Jetokain®, Adeka, İstanbul, Türkiye) gerçekleştirilmiştir. Uygulanan cerrahi işlemler; yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu (YKR), diş çekimi (DÇ) ve yumuşak doku cerrahileri (YDC) olarak üç grupta değerlendirilmiştir.

Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu

Alt veya üst çene dişsiz alveolar kretlerde, yetersiz kemik hacmine sahip ve protetik tedavi veya implant cerrahisi planlanan hastalarda, lokal anestezi ile tam bir uyuşma sağlandıktan sonra operasyona başlanmıştır. Alveolar kret üzerinden yumuşak dokuya yatay bir insizyon yapılmıştır ve rahatlatıcı insizyon yapılarak tam kalınlıklı flep kaldırılmıştır. Alveolar kemik yüzeyindeki granülasyon dokusu veya periost doku kalıntıları kürete edilmiştir ve operasyon alanı, 60 mL steril salin solüsyonu

ile yıkanmıştır. Kemik greft materyali steril, metal bir kap içine alınmıştır ve 10 mL steril salin solüsyonu ile karıştırılmıştır. Hazırlanan greft materyali, operasyon alanına uygulanmıştır ve üzerine membran olarak L-TZF veya KBF uygulanmıştır. Yara kenarları, 4/0 ipek sütür ile primer olarak kapatılmıştır.

Diş Çekimi

Alt veya üst çenede, periodontal doku kaybı veya kron harabiyetine bağlı diş çekim endikasyonu konmuş, protetik tedavi veya implant cerrahisi planlanan hastalarda, lokal anestezi ile tam bir uyuşma sağlandıktan sonra operasyona başlanmıştır. Elevatör yardımı ile diş lükse edildikten sonra davye ile çekilmiştir. Operasyon sonrası, çekim soketi kürete edilmiştir ve 60 mL steril salin solüsyonu ile yıkanmıştır. Yumuşak doku periost üzerine atılan yatay insizyonlar ile serbestleştirilmiştir ve çekim soketine, L-TZF veya KBF membran yerleştirilmiştir. Yara kenarları, 4/0 ipek sütür ile primer olarak kapatılmıştır.

Yumuşak Doku Cerrahileri

Alt veya üst çenede, implant cerrahisi sonrası, implant sahasında yumuşak dokuda açıklık gözlenen ve iyileşme başlığı uygulaması öncesi yumuşak doku cerrahisi planlanan hastalarda, lokal anestezi ile tam bir uyuşma sağlandıktan sonra operasyona başlanmıştır. Alveolar kret üzerinden yumuşak dokuya yatay bir insizyon yapılarak tam kalınlıklı flep kaldırılmıştır. Granülasyon dokusu kürete edilmiştir ve bölge, 60 mL steril salin solüsyonu ile yıkanmıştır. Elde edilen, L-TZF veya KBF membran operasyon bölgesinde yerleştirilmiştir ve yara kenarları 4/0 ipek sütür ile primer olarak kapatılmıştır.

Veri analizi

Cerrahi sahada, yara bölgesinin iyileşmesinin klinik değerlendirilmesinde operasyon sonrası 3., 7. ve 14. günlerde yara kenarlarında açılma ve enflamasyon bulguları incelenmiştir.

Yara kenarlarında açılma, yara iyileşme türleri olan primer ve sekonder yara iyileşmesi temel alınarak incelenmiştir. Buna göre, 1) epitelizasyon oluşumu; 2) granülasyon dokusu varlığı ve 3) yara kontraksiyonu değerlendirilmiştir. Bulgular, '0' yok; '1' var olarak not edilmiştir.

Enflamasyon değerlendirilmesinde, klinik olarak enflamasyon varlığını işaret eden; 1) kızarıklık; 2) şişlik; 3) ağrı; 4) fonksiyon kaybı; ve 5) ateş bulguları incelenmiştir. Hastaların enflamasyon düzeyleri '0' yok; '1' var olarak kaydedilmiştir.

Hasta gruplarında cinsiyet ve yaş dağılımı, demografik veri olarak değerlendirilmeye alınmıştır.

İstatistiksel inceleme

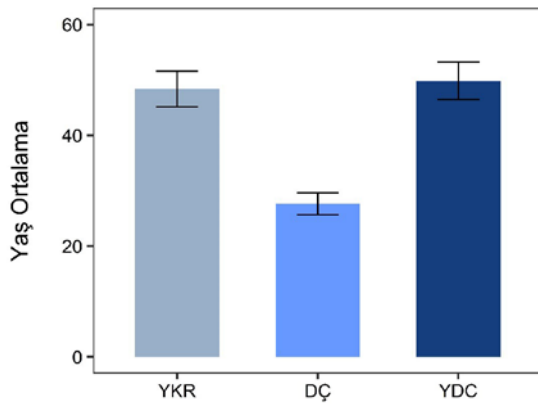
İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, yaş ortalama±standart sapma (SS) ve minimum-maksimum istatistikleri ile özetlenirken diğer tüm nitel değişkenler frekans ve yüzde değerleri kullanılarak özetlenmiştir. Çalışma gruplarındayaşdağılımının normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiş ve buna göre ANOVA tercih edilmiştir. Gruplarda cinsiyet dağılımı ise Pearson Ki-Kare testi ile karşılaştırılmıştır.

Çalışma gruplarında yara kenarlarında açılma ve enflamasyon oranlarının 3., 7. ve 14. günlerde değişimi L-TZF ve KBF gruplarında ayrı ayrı Cochran'ın Q testi ile analiz edilirken, bu oranların çalışma gruplarında karşılaştırılması L-TZF ve KBF gruplarında ayrı ayrı olmak üzere her bir günde Fisher'in tam olasılık testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Son olarak her bir grupta

gün gün L-TZF ve KBF gruplarında yara ve enflamasyon oranları Fisher'in tam olasılık testi ile karşılaştırılmıştır.

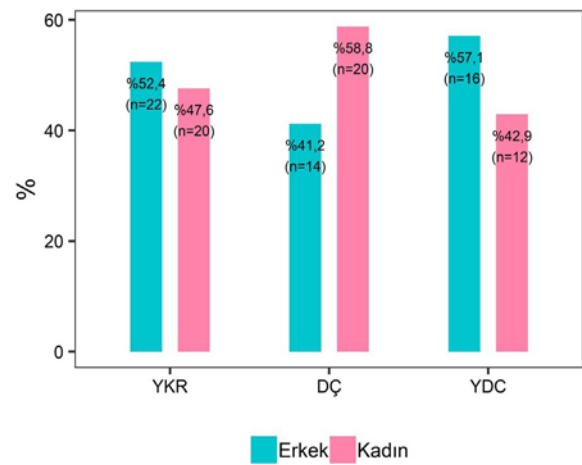
BULGULAR

120 hasta içinden, otojen blok greft uygulaması yapılan 7 hasta; maksiller sinüs ogmentasyonunda lateral pencere duvarında bariyer membran olarak KBF'nin kullanıldığı 3 hasta ve 14. gün takibi olmayan 6 hasta verileri, değerlendirmeye alınmamıştır. Böylece, bu çalışmada, cerrahi işlemlerinde L-TZF ve KBF uygulanan toplam 104 hasta (52 kadın, 52 erkek; ortalama yaş 42,01 ± 13,20; yaş aralığı 19-68) değerlendirilmiştir. Çalışma gruplardaki hasta sayısı, yaş ve cinsiyet dağılımı tablo ve grafik üzerinde gösterilmiştir (Tablo 1, Grafik 1; Tablo 2, Grafik 2). DÇ grubundaki yaş ortalaması, YKR ve YDC gruplarına göre farklı bulunmuştur ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($F(2,101)=70,58; p<0,001$). Cinsiyet yönünden çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($\chi^2(2)=0,32; p=0,422$).



Grafik 1. Çalışma gruplarında yaş ortalamasına göre hastaların dağılımı

Hata çubukları %95 güven aralığını göstermektedir.



Grafik 2. Çalışma gruplarında cinsiyete göre hasta sayısının yüzdelik dağılımı

Tablo 1. Çalışma gruplarına göre yaş dağılımı

	N	Ortalama	SS	Minimum	Maksimum	p
YKR	42	48,40	10,30	28	68	
DÇ	34	27,65	5,69	19	38	<0,001
YDC	28	49,86	8,74	35	68	

Kısaltmalar: YKR: Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonun; DÇ: Diş çekimi; YDC: Yumuşak doku cerrahisi; N: Sayı; SS: Standart sapma

Tablo 2. Çalışma gruplarına göre cinsiyet dağılımı

Grup	YKR	N	Cinsiyet		Toplam	p
			Kadın	Erkek		
		N	20	22	42	
		%	47,6	52,4	100,0	
	DÇ	N	20	14	34	0,422
		%	58,8	41,2	100,0	
	YDC	N	12	16	28	
		%	42,9	57,1	100,0	
Toplam		N	52	52	104	
		%	50,0	50,0	100,0	

Kısaltmalar: YKR: Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonun; DÇ: Diş çekimi; YDC: Yumuşak doku cerrahisi; N: Sayı; %: Yüzde

Trombosit konsantrlerinin kullanımı

Çalışma gruplarında, hem L-TZF ve hem de KBF kullanılan hastalarda yara kenarlarında açılma miktarı düşük oranda gözlenmiştir. L-TZF grubunda 3. ve 7. günde çalışma gruplarında yara kenarlarında açılma oranları istatistiksel olarak farklı bulunmuştur (sırasıyla $p=0,044$ ve $p=0,031$), 14. günde ise yara kenarlarında açılma yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulgusuna ulaşılmıştır ($p=0,603$). KBF grubunda ise 3., 7. ve 14. günde çalışma gruplarında yara kenarları açılma oranları benzerdir (sırasıyla, $p=0,301$, $p=0,881$ ve $p=0,283$). Trombosit konsantrileri, yara kenarlarında açılma yönünden gün gün karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

Çalışma gruplarında, hem L-TZF ve hem de KBF kullanılan hastalarda enflamasyon miktarı düşük oranda gözlenmiştir. L-TZF ve KBF gruplarında, 3. gün, 7. gün ve 14. günlerde çalışma grupları değerlendirildiğinde, enflamasyon bulguları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (L-TZF: sırasıyla $p=1$, $p=0,747$ ve KBF: sırasıyla $p=1$, $p=0,521$). Trombosit konsantrileri her bir grupta enflamasyon oranları açısından gün gün karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Yara kenarlarında açılma

L-TZF’de her bir çalışma grubunda yara kenarlarında açılma oranlarının günlere göre değişimi incelendiğinde;

YKR grubunda, 3., 7. ve 14. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($\chi^2(2)=4,22$; $p=0,121$). DÇ grubunda, 3. günde 16 bireyin 6’sında yara kenarlarındaki açılma gözlenmiş, ardından 7. ve 14. günlerde hastalarda yarada açılma bulgusuna rastlanmamıştır ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($\chi^2(2)=12$; $p=0,002$). YDC grubunda, 3., 7. ve 14. günler arasında yara kenarlarında açılma değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($\chi^2(2)=4,67$; $p=0,097$).

KBF grubunda da günlere göre yara kenarlarında açılma oranları çalışma gruplarında incelendiğinde; DÇ grubunda değişim oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenirken YKR ve YDC gruplarında bir farklılık gözlenmemiştir (DÇ: $\chi^2(2)=6$; $p=0,05$, YKR: $\chi^2(2)=2,67$; $p=0,264$, YDC: $\chi^2(2)=3$; $p=0,223$). Yara kenarlarında açılma oranlarına ait veriler tablo ve grafik üzerinde gösterilmiştir (Tablo 3; Grafik 3)

Enflamasyon

L-TZF ve KBF’de her bir çalışma grubunda enflamasyon bulgularının günlere göre değişimi değerlendirildiğinde, tüm gruplarda 3., 7. ve 14. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (L-TZF grubu için: YKR: $\chi^2(2)=3,60$; $p=0,165$; DÇ: $\chi^2(2)=3$; $p=0,223$; YDC: $\chi^2(2)=4$; $p=0,135$: K-BF grubu için: YKR: $\chi^2(2)=4$; $p=0,135$; DÇ: $\chi^2(2)=3$; $p=0,223$; YDC: $\chi^2(2)=3$; $p=0,223$). Enflamasyon oranlarına ait veriler tablo ve grafik üzerinde gösterilmiştir (Tablo 4; Grafik 4)

Tablo 3. Çalışma grupları ve kullanılan trombosit konsantrlerine göre yara kenarlarında açılma oranlarının karşılaştırılması

	3. gün		p [†]	7. gün		p ^{††}	14. gün		p ^{†††}	p [¥]	
	L-TZF	KBF		L-TZF	KBF		L-TZF	KBF		L-TZF	KBF
YKR (n=42)	5/22	2/20	0,414	7/22	2/20	0,135	2/22	0/20	0,489	0,121	0,264
DÇ (n=34)	6/16	3/18	0,250	0/16	3/18	0,230	0/16	0/18	-	0,002	0,050
YDC (n=28)	0/13	0/15	-	3/13	2/15	0,639	1/13	1/15	1,000	0,097	0,223
p[†]	0,044	0,301		0,031	0,881		0,603	0,283			

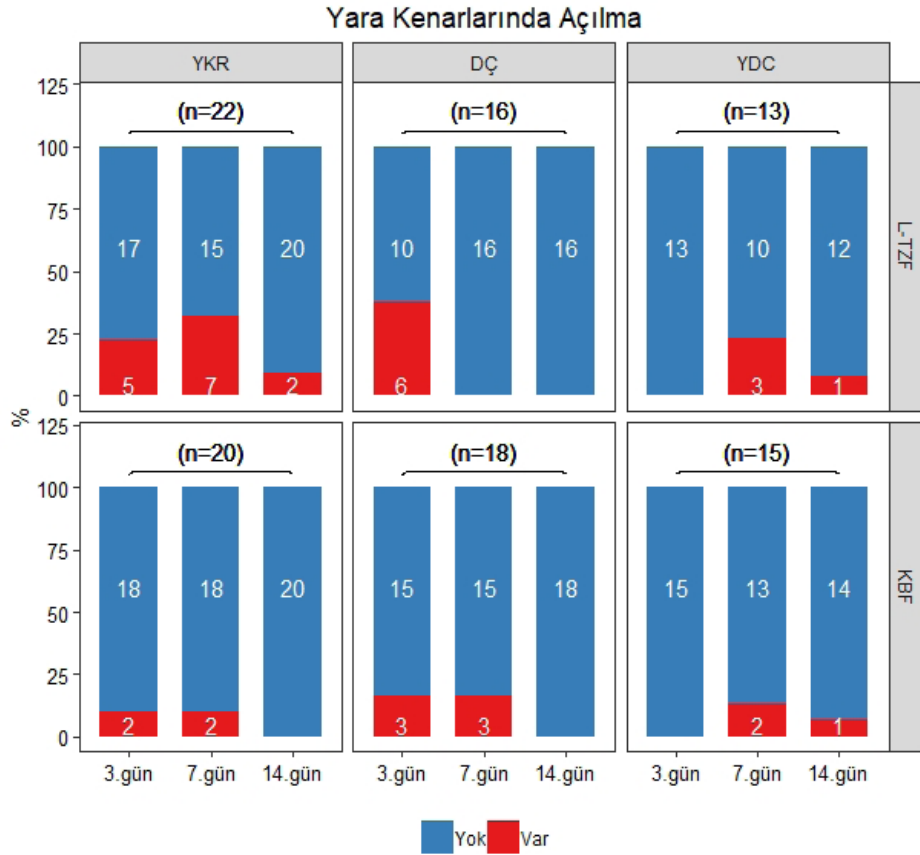
†: 3. Günde L-TZF ve KBF'deki yara açılma oranlarının karşılaştırılması, Fisher'in tam olasılık testi sonuçları

††: 7. Günde L-TZF ve KBF'deki yara açılma oranlarının karşılaştırılması, Fisher'in tam olasılık testi sonuçları

†††: 14. L-TZF ve KBF'deki yara açılma oranlarının karşılaştırılması, Fisher'in tam olasılık testi sonuçları

‡: LTZF ve KBF içinde YKR, DÇ ve YDC grupları arasında yara açılma oranlarının karşılaştırılması, Fisher'in tam olasılık testi sonuçları

¥: LTZF ve KBF'de ayrı ayrı her bir grup içinde günler arasında yara oranlarının değişimi, Cochran Q testi sonuçları

**Grafik 3.** Hasta gruplarına ve L-TZF ve KBF gruplarına göre yara kenarlarında açılma dağılımı

Tablo 4. Çalışma grupları ve kullanılan trombosit konsantrlerine göre enflamasyon oranlarının karşılaştırılması

	3. gün		p [†]	7. gün		p ^{††}	14. gün		p ^{†††}	p [¥]	
	L-TZF	KBF		L-TZF	KBF		L-TZF	KBF		L-TZF	KBF
YKR (n=42)	3/22	2/20	1,000	3/22	0/20	0,233	0/22	0/20	-	0,165	0,135
DÇ (n=34)	2/16	2/18	1,000	1/16	1/18	1,000	0/16	0/18	-	0,223	0,223
YDC (n=28)	2/13	2/15	1,000	2/13	1/15	0,583	0/13	0/15	-	0,135	0,223
p [†]	1,000	1,000		0,747	0,521		-	-			

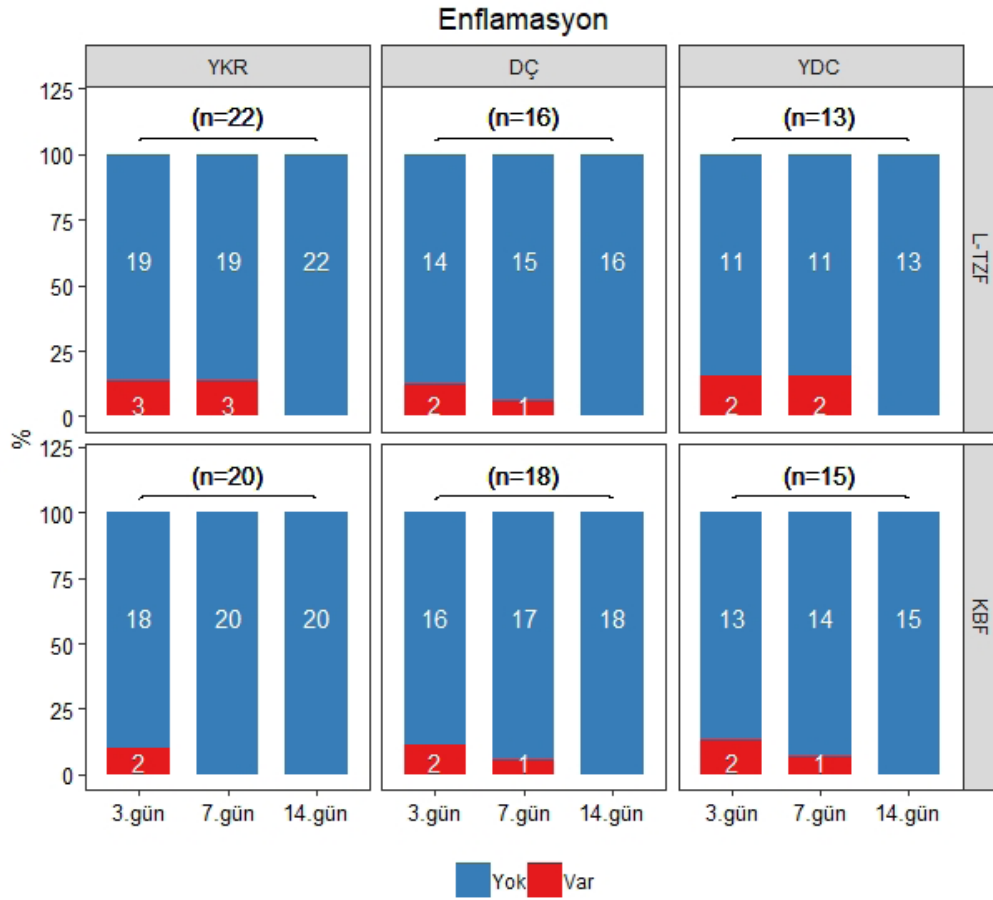
†: 3. Günde L-TZF ve KBF'deki enflamasyon oranlarının karşılaştırılması, Fisher'ın tam olasılık testi sonuçları

††: 7. Günde L-TZF ve KBF'deki enflamasyon oranlarının karşılaştırılması, Fisher'ın tam olasılık testi sonuçları

†††: 14. L-TZF ve KBF'deki enflamasyon oranlarının karşılaştırılması, Fisher'ın tam olasılık testi sonuçları

‡: LTZF ve KBF içinde YKR, DÇ ve YDC grupları arasında enflamasyon oranlarının karşılaştırılması, Fisher'ın tam olasılık testi sonuçları

¥: LTZF ve KBF'de ayrı ayrı her bir grup içinde günler arasında enflamasyon oranlarının değişimi, Cochran Q testi sonuçları

**Grafik 4.** Hasta gruplarına ve L-TZF ve KBF gruplarına göre enflamasyon dağılımı

TARTIŞMA

Yara iyileşmesi, tedavinin başarısı ve hastalar açısından operasyon sonrası dönemin rahat geçmesi için oldukça önemlidir. Bu çalışmada, bariyer membran, dolgu materyali ve yumuşak doku grefti olarak kullanılan L-TZF ve KBF'nin yara iyileşmesi ve enflamasyon üzerine etkisi klinik olarak karşılaştırılmıştır. Veri analizinde, YKR, DÇ veya YDC gruplarında kullanılan trombosit konsantrisine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılıkla karşılaşılmamıştır. Bu nedenle, hipotezimiz kabul edilmemiştir.

Trombosit konsantrileri, diş hekimliğinde geniş kullanım alanı bulan fibrin materyalleridir.⁶ Bu üç boyutlu fibrin yapı içine gömülü enflamatuar ve anti-enflamatuar sitokinler ile fibroblast büyüme faktörü (FBF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) ve TGF başta olmak üzere çok sayıda büyüme faktörü ile iyileşme sürecini hızlandırmaktadırlar.²⁴ Clark ve ark.² yapmış oldukları histolojik çalışmada, L-TZF içerisindeki hyaluronik asit ve heparin gibi glikozaminoglikanların (GAG) varlığını incelemiştir. Araştırmacılar, GAG'ların peptit yapıda olan sitokinlere afinitesinin yüksek olduğunu ve hücre göçünü uyararak iyileşmeyi desteklediğini belirtmişlerdir. Benzer olarak, Bernardi ve ark.⁹ yapmış olduğu çalışmada, KBF fibrin materyalinin fibroblast ve endotelial hücre göçünü uyaran iskelet bir yapı oluşturduğu ve içerisinde trombosit, lökosit ve çeşitli büyüme faktörlerini barındırdığı rapor edilmiştir.

Trombosit konsantrileriyle ilgili yapılan karşılaştırılmalı çalışmalarda, Dohan ve ark.¹⁰, L-TZF içeriğinde bulunan glikanik zincirlerin fibrin yapı polimerizasyonunu arttırdığını belirtmişlerdir. Araştırmacılar, artan yüzey alanı sayesinde fibrin yapıya gömülü sitokin sayısının L-TZF'de, TZF'ye oranla daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Benzer olarak Van Hinsbergh ve ark.²⁴ yapmış oldukları histolojik çalışmada, doku tamirinde etkili endotelial hücrelerin salınımında etkili olan FBF ve VEBF'nin L-TZF'de daha yoğun olduğunu rapor etmişlerdir.

Qiao ve ark.¹⁷ yapmış oldukları çalışmada, TZF ile KBF arasında yapılan büyüme faktörü ölçümlerinde KBF'de TGF- β -1, TGF, IGF-I ve VEBF değerleri yüksek bulunmuştur. KBF'nin içeriğindeki TGF'nin mitojenik ve kemotaktik etkisiyle doku yenilenmesinde katkı sağladığı belirtilmiştir.

Bu histolojik verilerden yola çıkarak, çekim soketi, sert veya yumuşak doku cerrahilerinde, L-TZF ve KBF fibrin materyallerinin kullanıldığı çalışmamızda, az sayıda hastada yara kenarlarında açılma ile karşılaşılmış

ve iki haftalık klinik değerlendirmede yumuşak doku iyileşmesi büyük ölçüde sağlanmıştır.

Trombosit konsantrilerinin yumuşak doku iyileşmesi üzerine etkisinin incelendiği çalışmalarda, doku yenilenmesinin daha çabuk gerçekleştiği ve iyileşme sürecinin kısaltıldığı rapor edilmiştir.^{3,14,15,18} Miron ve ark.⁴ yayınladıkları derlemede, L-TZF'nin venöz kanda yer alan trombosit ve onların uyardığı sitokinler ve büyüme faktörleriyle endotel, osteoblast, kondroblast ve gingival fibroblastlar gibi doku tamiri ve anjiyogenezde etkili olan hücreleri uyararak hızlı bir iyileşme sağladığını öne sürmüşlerdir. Del Corso ve ark.¹⁵ ile Choukroun ve ark.³ yapmış oldukları çalışmalarda, L-TZF'nin primer kapamanın sağlanmadığı ve yüzeyinin açıkta bırakıldığı alanlarda bile fibrin yapı içine gömülü sitokinler aracılığıyla gingival fibroblastların yara bölgesine göçünü uyararak yumuşak doku iyileşmesi sağladığını rapor etmişlerdir.

L-TZF'nin yumuşak doku tamiri üzerine etkisinin bağ dokusu grefti ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, Eren ve ark.¹⁴ L-TZF'nin bağ dokusu greftlerine alternatif olarak kullanılabilirliğini belirtmiştir. Benzer olarak, Jankovic ve ark.¹⁸ L-TZF uygulaması ile daha hızlı bir iyileşme ve donör saha yaratılmadan hastaların daha konforlu bir operasyon sonrası dönem geçirdiğini rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda, sert ve yumuşak doku cerrahilerinden farklı olarak, L-TZF fibrin materyalinin kullanıldığı çekim soketlerinde, 7. ve 14. günlerde yara kenarlarında açıklık gözlenmemiştir ve yumuşak doku iyileşmesi sağlanmıştır. Bu sonuçlardan yola çıkarak, L-TZF primer kapamayı sağlamak ve doku iyileşmesini hızlandırmak için çekim soketlerinde tercih edilebilir. Bununla birlikte, yumuşak doku iyileşmesinde, cerrahi yöntemin yanı sıra hastanın ağız hijyeni ile operasyon sonrası bakımın da önemli olduğu ve bu durumun çalışma sonuçlarını etkilediği düşünülmektedir. Bu nedenle, hastaya bağlı faktörler değerlendirilerek planlanacak prospektif çalışmalar ile çalışma sonuçlarımız geliştirilebilir.

Literatürde, KBF'nin doku tamiri üzerine etkisini inceleyen çok az sayıda klinik çalışma yer almaktadır.¹⁹⁻²¹ Sohn ve ark.¹⁹ yapmış oldukları klinik çalışmada, sinüs ogmentasyonunda KBF'yi dolgu materyali olarak kullanmış ve histolojik incelemede, dental implant çevresinde yeni kemik oluşumunun sağlandığını bildirmişlerdir. Benzer olarak, Sohn ve ark.²⁰, ogmentasyon bölgesinde bariyer membran olarak KBF kullanmışlardır. Araştırmacılar, KBF fibrin materyali ile doku iyileşmesinin hızlandırıldığını ve kemik kaybının azaltıldığını belirtmişlerdir.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde, KBF fibrin materyalinin kullanıldığı çekim soketi ve sert doku cerrahilerinde, iki haftalık takip sürecinde yumuşak doku iyileşmesi sağlanmıştır. Farklı olarak, yumuşak doku cerrahisi uygulanan bir hastada, 14. günde yara kenarında açılma gözlenmekle birlikte bu oran oldukça düşüktür. Çalışmamızda, KBF fibrin materyalinin, doku tamirini olumlu yönde etkilediği gözlenmiştir. Bu nedenle, KBF'nin yumuşak doku iyileşmesini hızlandırmak için L-TZF'ye alternatif olarak kullanılabilceği düşünülmektedir.

Enflamasyon ve doku tamiri birbirini takip eden fizyolojik bir süreçtir. İkinci nesil trombosit konsantrelerinin sadece bir trombosit konsantresi değil aynı zamanda savunma mekanizmasını uyarıcı bir immün mediyatör olduğu belirtilmektedir.^{7,9}

Dohan ve ark.²⁵, yapmış oldukları histolojik çalışmada, L-TZF fibrin yapıdaki enflamatuar sitokinler olan interlökin-1β (IL-1β), tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) ve IL-6 ile anti-enflamatuar sitokinler olan IL-4 ve VEBF içeriği değerlendirilmiştir. Sonuçlarda L-TZF'de sitokin içeriği plazma ve serumdaki sitokin içeriğine göre yüksek bulunmuştur.

L-TZF'nin histolojik içeriğine benzer olarak, Masukin ve ark.⁵ yapmış oldukları çalışmada, KBF fibrin biyomateryal içinde TEBF-β1, VEBF ve pro-enflamatuar sitokin oranının TZF ve TZBF'ye göre yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Araştırmacılar, cerrahi bölgede doğal olarak gelişen enflamasyonun zararlı ve yıkıcı etkilerinin trombosit konsantresi kullanımı ile azaltılabileceğini belirtmişlerdir.^{25,5}

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde, L-TZF ve KBF'nin kullanıldığı her bir çalışma grubu için ikinci haftada enflamasyon varlığını işaret eden klinik bir bulguyla karşılaşmamıştır ve az sayıda hastanın

yara bölgesinde enflamasyon gözlenmiştir. Trombosit konsantreleri, hastanın kendi kanından elde edildiği için alerjik reaksiyona sebep olmamakla birlikte, karşılaşılan bu düşük oran, cerrahi işlemler sonrası hastalara antibiyotik ve anti-enflamatuar reçete edilmesi ile de açıklanabilir. Bu nedenle, değişkenleri ortadan kaldırmak için doğal iyileşme sürecinin karşılaştırılabileceği, kontrol grubunun yer aldığı klinik çalışmalar ile bu olumlu sonuçlar geliştirilebilir.

Trombosit konsantrelerinin cerrahi sahada bariyer membran veya dolgu materyali olarak kullanıldığı çalışmalarda, operasyon sonrası dönemde, bu materyallerin ödem ve ağrıyı azalttığı belirtilmiştir.²¹⁻²³

Retrospektif olarak yürütülen çalışmamızda, L-TZF ve KBF'nin ödem ve ağrı gibi klinik parametreler üzerine etkisi değerlendirilememiştir. Çalışmamız, 14 günlük kısa bir takip süreci sonuçlarını içermektedir ve her iki trombosit konsantresinin kemik iyileşmesi üzerine etkisi değerlendirilememiştir. Bu nedenle, L-TZF ve KBF'nin uzun dönem etkilerinin karşılaştırıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

SONUÇ

Çalışmamızda, KBF fibrin materyali, yumuşak doku iyileşmesi üzerine L-TZF ile benzer klinik sonuçlar göstermiştir. KBF, yara kenarlarının primer olarak kapatılmadığı çekim soketlerinde, sert ve yumuşak doku cerrahilerinde, alternatif bir trombosit konsantresi ve dolgu materyali olarak kullanılabilir. Ancak, cerrahi işlemi gerçekleştiren hekimin deneyimi ve hastanın ağız hijyeni konusunda yeterliliği klinik sonuçları etkileyen değişkenlerdir. Bu nedenle, ileride, standart bir tedavi protokolü ve kontrol grubu oluşturularak yapılacak klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1-Politis C, Schoenaers J, Jacobs R, Agbaje JO. Wound healing problems in the mouth. *Front Physiol* 2016; 7: 507.
- 2-Clark RA. Fibrin and wound healing. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 936: 355-367.
- 3-Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 56-60.
- 4-Miron RJ, Zucchelli G, Pikos MA, et al. Use of platelet rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. *Clin Oral Investig* 2017; 21: 1913-1927.
- 5-Masukin H, Okudera T, Watanebe T, et al. Growth factor and pro-inflammatory cytokine contents in platelet-rich plasma (PRP), plasma rich in growth factors (PRGF), advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), and concentrated growth factors (CGF). *Int J Implant Dent* 2016; 2: 19.
- 6-Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet

- concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 37-44.
- 7-Dvorak HF, Harvey VS, Estrella P, Brown LF, McDonagh J, Dvorak AM. Fibrin containing gels induce angiogenesis. Implications for tumor stroma generation and wound healing. *Lab Invest* 1987; 57: 673-686.
- 8-Brown LF, Lanir N, McDonagh J, Tognazzi K, Dvorak AM, Dvorak HF. Fibroblast migration in fibrin gel matrices. *Am J Pathol* 1993; 142: 273-283.
- 9-Bernardi S, Mummolo S, Tecco S, Continenza MA, Marzo G. Histological characterization of Sacco's concentrated growth factors membrane. *Int J Morphol* 2017; 35: 114-119.
- 10-Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part II: Platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 45-50.
- 11-Anitua E, Prado R, Troya M, et al. Implementation of a more physiological plasma rich in growth factor (PRGF) protocol: anticoagulant removal and reduction in activator concentration. *Platelets* 2016; 27: 459-466.
- 12-El-Sharkawy H, Kantarci A, Deady J, et al. Platelet rich plasma: growth factors and pro and anti-inflammatory properties. *J Periodontol* 2007; 78: 661-669.
- 13-Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunit e en paro-implantologie: le PRF. *Implantodontie* 2001; 42: 55-62.
- 14-Eren G, Atilla G. Platelet-rich fibrin in the treatment of localized gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial. *Clin Oral Investig* 2014; 18: 1941-1948.
- 15-Del Corso M, Toffler M, Dohan Ehrenfest DM. Use of an autologous leukocyte and platelet rich fibrin (L-PRF) membrane in post avulsion sites. *J Imp Adv Clin Dent* 2010; 1; 27-35.
- 16-Corigliano M, Sacco L, Baldoni E. CGF - una proposta terapeutica per la medicina rigenerativa. *Odontoiatria* 2010; 1: 69-81.
- 17-Qiao J, Duan J, Zhang Y, Chu Y, Sun C. The effect of concentrated growth factors in the treatment of periodontal intrabony defects. *Future Sci OA* 2016; 2: 136.
- 18-Jankovic S, Aleksic Z, Klokkevold P, et al. Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2012; 32: 41-50.
- 19-Sohn DS, Heo JU, Kwak DH, et al. Bone regeneration in the maxillary sinus using an autologous fibrin-rich block with concentrated growth factors alone. *Implant Dent* 2011; 20: 389-395.
- 20-Sohn DS, Huang B, Kim J, Park WE, Park CC. Utilization of autologous concentrated growth factors (CGF) enriched bone graft matrix (Sticky Bone) and CGF-enriched fibrin membrane in implant dentistry. *J Imp Adv Clin Dent* 2015; 7: 11-28.
- 21-Forabosco A, Gheno E, Spinato S, Garuti G, Forabosco E, Consolo U. Concentrated growth factors in maxillary sinus floor augmentation: a preliminary clinical comparative evaluation. *Int J Growth Factors Stem Cells Dent* 2018; 1: 2-7.
- 22-Simonpieri A, Del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. The relevance of Choukroun's platelet-rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part II: Implant surgery, prosthodontics, and survival. *Implant Dent* 2009; 18: 220-229.
- 23- zveri Koyuncu B, Işık G,  zden Yüce M, Günbay S, Günbay T. Effect of concentrated growth factor (CGF) on short term clinical outcomes after partially impacted mandibular third molar surgery: A split-mouth randomized clinical study. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2019; <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2019.07.002>.
- 24-Van Hinsbergh VW, Collen A, Koolwijk P. Role of fibrin matrix in angiogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 936: 426-437.
- 25-Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part III: Leucocyte activation: A new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 51-55.