

T.C

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**Dişeti Büyümesi Tedavisinde Enjekte Edilebilir Trombositten
Zengin Fibrin Kullanılarak Yara İyileşmesindeki Etkinliğini
Değerlendirmek**

Şeyma ÇARDAKCI BAHAR

UZMANLIK TEZİ

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Nebi Cansın KARAKAN

Tez No:23

2022-AFYONKARAHİSAR

T.C

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**Dişeti Büyümesi Tedavisinde Enjekte Edilebilir Trombositten
Zengin Fibrin Kullanılarak Yara İyileşmesindeki Etkinliğini
Değerlendirmek**

Şeyma ÇARDAKCI BAHAR

UZMANLIK TEZİ

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Nebi Cansın KARAKAN

**Bu çalışma; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından 21.DUS.005 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

2022-AFYONKARAHİSAR

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI

Çalışmamızın etik kurul onayı Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan alınmıştır.
(... sayılı karar) (EK-1)



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmam boyunca değerli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım; akademisyenliğiyle bana örnek olan ve her konuda desteğini hissettiğim danışman hocam Sayın Dr Öğr. Üyesi Nebi Cansın KARAKAN'a;

Bilgi ve tecrübeleriyle klinik deneyimlerini benimle paylaşan ve Periodontoloji eğitimime katkı sağlayan değerli hocam ve anabilim dalı başkanımız Dr Öğr. Üyesi Suat Serhan ALTINTEPE DOĞAN'a;

Klinik ve akademik çalışmalarda deneyimlerini ve mesleki bilgilerini paylaşan, bilgi ve deneyimleriyle bana rehber olan değerli hocam Dr. Öğr Üyesi Emrah BİLEN'e;

Tezimin biyokimyasal değerlendirmesinde yer alan bilgi ve tecrübeleriyle bana destek olan Doç. Dr. Ayhan VURMAZ ve Arş. Gör. Rümeysa ÇINAR'a

Bu süreçte beraber mutlu bir şekilde çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve desteklerini esirgemeyen bölüm personelimize;

Tezimin yapım aşamasında bana yardımcı olan 4.sınıf öğrencilerimize;

Afyondaki günlerimi anlamlı ve değerli kılan canım arkadaşım Merve ŞIRVANCI'ya;

Hayatım boyunca maddi manevi desteklerini esirgemeyip fedakarlıklarda bulunarak bugüne gelmemde büyük emekleri olan babam Ali ÇARDAKCI'ya, annem Safiye ÇARDAKCI'ya, kardeşim Nuri ÇARDAKCI'ya;

Hayatıma girdiği günden itibaren sevgisini ve sonsuz desteğini hissettiğim, iyi ve kötü günümde her zaman yanımda olan, canım eşim Alperen BAHAR'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

**DİŞETİ BÜYÜMESİ TEDAVİSİNDE ENJEKTE EDİLEBİLİR
TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN KULLANILARAK YARA
İYİLEŞMESİNDEKİ ETKİNLİĞİNİ DEĞERLENDİRMEK**

Şeyma ÇARDAKCI BAHAR

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

**Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Diş Hekimliğinde Uzmanlık
Tezi**

Mayıs 2022

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Nebi Cansın KARAKAN

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı gingivektomi ve gingivoplasti ameliyatı sonrası enjekte edilebilen trombositten zengin fibrin (E-TZF) uygulamasının erken dönem yara iyileşmesine etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Randomize kontrollü tek kör olarak planlanan çalışmada 46 hastaya gingivektomi ve gingivoplasti ameliyatı uygulandı. Ameliyat sonrası E-TZF uygulanan bölgeler, kontrol bölgeleriyle karşılaştırıldı. 3., 7., 14. ve 21. günde modifiye Manchester skar skalası (MMS) ile Landry, Turnbull ve Howley (LTH) indeksi kullanılarak yara iyileşmesi değerlendirildi. Ağrıyı ölçmek için 7 günlük visual analog skalası (VAS) kullanıldı.

Bulgular: Kontrol grubunun 3., 7., 14., 21. günlerde mira-2 tone ile boyanma miktarı test grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Kontrol grubunun 3., 7., 14. ve 21. günde LTH indeksi değerleri test grubundan anlamlı düzeyde düşük, MMS skalası değerleri test grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) değeri başlangıç, 2. hafta. ve 3. haftalarda, fibroblast büyüme faktörü-10 (FGF-10) değeri 2. ve 3. haftalarda kontrol grubunda test grubundan anlamlı seviyede yüksek bulundu.

Sonuç: Gingivektomi ve gingivoplasti operasyonları sonrası E-TZF uygulamasının yara iyileşmesi üzerine olumlu etkilerinin olduğu tespit edildi. Bununla birlikte FGF-10 ve VEGF değerlerinin kontrol grubunda daha yüksek çıkması kontrol grubunda yara iyileşmesinin daha yavaş olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Anahtar kelimeler: E-TZF, gingivektomi, VEGF, FGF-10

**EVALUATION OF ITS EFFECTIVENESS IN WOUND HEALING USING
INJECTABLE THROMBOCYTE-RICH FIBRIN IN THE TREATMENT OF
GINGIVAL GROWTH**

Şeyma ÇARDAKCI BAHAR

**Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Dentistry Department of
Periodontology Dentistry Specialization Thesis**

June 2022

Supervisor: Assist.Prof. Nebi Cansın KARAKAN

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the effect of injectable-platelet rich fibrin (İ-PRF) application on early wound healing after gingivectomy and gingivoplasty surgery.

Materials and Methods: In the randomized controlled single-blind study, 46 patients underwent gingivectomy and gingivoplasty. Postoperative İ-PRF applied regions were compared with control regions. 0th,3rd,7th,14th. and at day 21, the surgical area was stained with mira-2-tone and evaluated in the ImageJ program. Wound healing was evaluated using the modified Manchester scare (MMS) scale and Landry,Turnbull and Howley (LTH) index on days 3, 7, 14, and 21. The 7-day visual analog scale (VAS) was used to measure pain.

Results: 3rd, 7th, 14th, 21st of the control group. The amount of staining with mira-2 tone was found to be significantly higher than the test group on days. LTH index values of the control group on the 3rd, 7th, 14th and 21st days were significantly lower than the test group, and MMS scale values were significantly higher than the test group. VEGF value at baseline, 2nd week. In the 2nd and 3rd weeks, FGF-10 value was found to be significantly higher in the control group than the test group in the 2nd and 3rd weeks. Also, the FGF-10 value was significantly higher in the test group than the control group at the beginning.

Conclusion: It was determined that İ-PRF application had positive effects on wound healing after gingivectomy and gingivoplasty operations. However, higher FGF-10 and VEGF values in the control group may be due to slower wound healing in the control group.

Key Words: İ-PRF, gingivectomy, VEGF, FGF-10

İÇİNDEKİLER:

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI.....	II
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ.....	XII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XIII
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diş Eti Büyümleri.....	3
2.1.1. Diş Eti Büyümlerinin Sınıflandırılması.....	3
2.1.2. Kronik Enflamatuvar Diş Eti Büyümleri.....	5
2.1.3. Kronik Enflamatuvar Diş Eti Büyümlerinin Tedavisi.....	6
2.2. Gingivektomi.....	7
2.2.1. Gingivektomi Endikasyonları.....	7
2.2.2. Gingivektomi Kontrendikasyonları.....	7
2.2.3. Konvansiyonel Gingivektomi Cerrahisi.....	8
2.3.Gingivoplasti.....	8

2.4. Yara İyileşmesi.....	8
2.4.1. Primer Yara İyileşmesi.....	9
2.4.2. Sekonder Yara İyileşmesi.....	9
2.4.3. Yara İyileşmesinin Evreleri.....	10
2.4.4. Yara İyileşmesinde Etkili Büyüme Faktörleri.....	15
2.4.5. Gingivektomi Operasyonu Sonrası Yara İyileşmesi.....	17
2.5. Diş eti oluğu sıvısı (DOS).....	17
2.6. Trombositten Zengin Ürünler.....	18
2.6.1. Trombositten Zengin Plazma (TZP).....	19
2.6.2. Trombositten Zengin Fibrin (TZF).....	20
2.6.3. Enjekte Edilebilir Trombositten Zengin Fibrin (E-TZF).....	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Hasta Seçimi.....	25
3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri.....	25
3.1.2. Dahil Edilmeme Kriterleri.....	26
3.2. Çalışma Grupları.....	26
3.3. Klinik Periodontal Ölçümler.....	27
3.3.1. Plak İndeksi (PI).....	29
3.3.2. Gingival İndeks (GI).....	29
3.3.3. Cep Derinliği (CD).....	30
3.3.4. Sondlamada Kanama (SK).....	30

3.4.	DOS Örneklerinin Alınması.....	30
3.5.	Fotoğrafların Alınması.....	31
3.6.	Başlangıç Periodontal Tedavisi.....	32
3.7.	Gingivektomi Operasyonu.....	32
3.8.	E-TZF'nin Elde Edilmesi ve Uygulanması.....	33
3.9.	Cerrahi Operasyon Sonrası Öneriler.....	34
3.10.	Hastaların Klinik Takibi.....	34
3.10.1.	Yara Alanı Bölgesinin Değerlendirilmesi.....	35
3.10.2.	Epitelizasyon Seviyelerinin Ölçümü.....	36
3.10.3.	Modifiye Manchester Skar (MMS) Skalası.....	38
3.10.4.	Landry, Turnbull, Howley (LTH) İndeksi.....	38
3.10.5.	Ağrı Seviyesi (Visual analog scale-VAS) Tespiti.....	40
3.11.	DOS Örneklerinin Biyokimyasal Analizi.....	41
3.12.	İstatistiksel Analiz.....	43
4.	BULGULAR.....	44
4.1.	Demografik Bulgular.....	44
4.2.	Klinik Parametreler.....	45
4.2.1	Plak indeksi (PI), gingival indeks(GI), cep derinliği(CD) ve sondlamada kanamanın (SK) gruplara ve zamana göre karşılaştırılması.....	45
4.2.2	Vasculer Endothelial Growth Factor (VEGF) ve Fibroblast Growth Factor-10 (FGF-10) gruplara ve zamana göre karşılaştırılması.....	50
4.2.3.	MMS ve LTH'ın gruplara ve zamana göre karşılaştırılması.....	53

4.2.4. VAS değerlerinin gruplara ve zamana göre karşılaştırılması.....	57
4.2.5. Epitelize olmayan alanların gruplara ve zamana göre karşılaştırılması.....	59
5.TARTIşMA.....	63
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	73
7.KAYNAKLAR.....	75
8.EKLER.....	89



KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

A-TZF: Geliştirilmiş Trombositten Zengin Fibrin

AFG: Otojen Fibrin Yapıştırıcı

BPT : Başlangıç Periodontal Tedavi

CGF : Konsantre Büyüme Faktörü

CaCl₂: Kalsiyum klorit

CD: Cep derinliği

dk: Dakika

DOS:Diş Eti oluk Sıvısı

EGF: Epidermal Büyüme Faktörü

ELISA: Enzime bağlı immünosorbent analizi

EMT: Epitelyal Mezenkimal Geçiş

FGF-10 : Fibroblast Büyüme Faktörü-10

G : G Kuvveti

Gİ: Gingival İndeks

IGF : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

IL-6 : İnterlökin-6

IL-1 : İnterlökin-1

E-TZF: Enjekte edilebilen trombosit zengin fibrin

LTH : Landry, Turnbull, Howley

MMS: Modifiye Manchester Skar Skalası

MM² : Milimetre Kare

OHE : Oral Hijyen Eğitimi

PBS: Fosfat Tampon Solüsyonu

PDGF : Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

PDGF- (AA, AB, BB): Trombosit kaynaklı büyüme faktörü- (AA, AB, BB)

PI: Plak İndeksi

rpm : Revolutions Per Minute

SPSS 20.0: Statistical Package for Social Sciences 20.0

SS: Standart sapma

SK:Sondlamada Kanama

TGF- α : Transforming Büyüme Faktörü- α

TGF- β : Transforming Büyüme Faktörü- β

TNF- α : Tümör Nekroze Edici Faktör- α

TZP: Trombositten Zengin Plazma

TZF: Trombositten Zengin Fibrin

VAS : Visual Analog Skala

VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

μ L: Mikrolitre

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 3.1: Çalışma protokolü.....	28
Tablo 3.2: MMS skalası.....	38
Tablo 4.1: Çalışmaya katılan hastaların gruplara göre cinsiyet dağılımı.....	44
Tablo 4.2: Gruplara göre yaş ortalamasının karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.3. Plak indeksi, gingival indeks, cep derinliği ve sondalamada kanamanın gruplara ve zamana göre karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.4. VEGF ve FGF10'un gruplara ve zamana göre karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.5. MMS ve LTH'in gruplara ve zamana göre karşılaştırılması.....	56
Tablo 4.6. VAS'ın gruplara ve zamana göre karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.7. Epitelize olmayan alan ölçüm (mm ²)'ün gruplara ve zamana göre karşılaştırılması.....	61

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Yara İyileşmesinin fazları.....	15
Şekil 3.1. Williams periodontal sondu.....	27
Şekil 3.2. DOS örneklerini toplamak amacıyla diş eti sulkusuna Periopaper yerleştirilmesi.....	31
Şekil 3.3. E-TZF'nin elde edilmesi. a) Santrifüj cihazı. b) Tüplerin santrifüj cihazına yerleştirilmesi c) Tam kanın santrifüj sonrası görünümü.d) E-TZF'nin metal godeye aktarıldığındaki görünümü. e) Polimerize E-TZF'nin donör bölgeye uygulanmadan önceki görünümü.....	33
Şekil 3.4. Gingivektomi ve gingovoplasti sonrası donör bölgeye E-TZF'nin uygulanması ve patla kapatılması.....	34
Şekil 3.5. Kontrol grubu hastalarının ağız içi fotoğrafları. A) Operasyon öncesi B) Operasyondan hemen sonra C) Operasyon sonrası 3. gün D) Operasyon sonrası 7. gün E) Operasyon sonrası 14. gün F) Operasyon sonrası 21. gün	35
Şekil 3.6. Test grubu hastalarının ağız içi fotoğrafları. A) Operasyon öncesi B) Operasyondan hemen sonra C) Operasyon sonrası 3. gün D) Operasyon sonrası 7. gün E) Operasyon sonrası 14. gün F) Operasyon sonrası 21. gün	36
Şekil 3.7. İmage J programında boyalı alan hesaplanması.....	37
Şekil 3.8. Görsel Analog Skalası.....	41
Şekil 3.9. -20'de saklanan hasta örnekleri.....	41
Şekil 3.10. Fosfat tampon salin solüsyonu.....	41
Şekil 3.11. Fosfat tampon salin solüsyonun uygulanması.....	42
Şekil 3.12 Hielscher sonikatörü.....	42
Şekil 3.13. Thermo Scientific Multiskan FC Mikroplate okuyucu.....	43

Şekil 4.1. Gruplara göre cinsiyet dağılımı.....	44
Şekil 4.2. Gruplara göre yaş ortalamasının karşılaştırılması.....	45
Şekil 4.3. Plak indeksi, gingival indeks, cep derinliği ve sondalamada kanamanın gruplara ve zamana göre karşılaştırılması.....	49
Şekil 4.4. Sondlamada kanamanın gruplara ve zamana göre karşılaştırılması.....	50
Şekil 4.5. VEGF ve FGF-10'un gruplara ve zamana göre karşılaştırılması.....	53
Şekil 4.6. MMS ve LTH'in gruplara ve zamana göre karşılaştırılması.....	57
Şekil 4.7. VAS'ın gruplara ve zamana göre karşılaştırılması.....	59
Şekil 4.8. Epitelize olmayan alan ölçüm (mm ²)'ün gruplara ve zamana göre karşılaştırılması.....	62

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diş eti büyümesi enflamatuvar değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkan, diş eti boyutlarındaki artış ile karakterize olan ve sık görülen bir diş eti hastalığıdır (1). Bulguları diş etlerinde büyüme, ağrı ve sondlamada kanamadır. Hiperplazinin asıl nedeni hücreler arası liflerin ve hücrel elemanların artışıdır (2).

Diş eti büyümelerinin asıl etkeninin zayıf oral hijyen sonucunda oluşan mikrobiyal plak olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte ağız solunumu, ortodontik apareyler, enflamasyon, sistemik hastalıklar ilaç kullanımı, neoplastik koşullar ve puberte gibi birçok faktöre bağlı olarak da diş eti büyümesi meydana gelebilmektedir (1,3).

Diş eti büyümesi tedavisinde ilk basamağı diş yüzeyi temizliği, kök yüzey düzleştirilmesi ve oral hijyen eğitimini içeren başlangıç periodontal tedavisi (BPT) oluşturur. Hastaların bir kısmında BPT sonrası ödem ve damarlanmanın azalmasına bağlı olarak iyileşme gerçekleşmekte ve cerrahi bir tedaviye gereksinim kalmamaktadır. Ancak fibrotik komponentin fazla olduğu durumlarda yeterli büzülme görülmeyebilir. Bu durumda hem ideal bir estetik görüntü elde etmek hem de mikrobiyal dental plağı ortamdaki uzaklaştırmak için cerrahi bir tedavi olan gingivektomi/gingivoplasti uygulanmaktadır (3).

Ağız ortamı, geniş floraya sahip olması ve mikrobiyal dental plak varlığı sebebiyle periodontal cerrahi işlemler esnasında oluşan yaraların, özellikle de sekonder yara iyileşmesine bırakılmış olanların iyileşmesi için zor bir ortamdır. Gingivektomi/gingivoplasti sonrası yara iyileşmesi sekonder yara iyileşmesi biçiminde olup, bu dönemde yara bakımı iyileşme süreci açısından kritiktir. Bu süreci olumsuz etkileyen faktörler, ağız içi yaraların iyileşmesini zaman zaman geciktirebilmektedir (4).

Yara iyileşmesinin hızlandırılması amacıyla düşük doz lazer uygulamaları, bitkisel ürünler, hemostatik ajanlar, ozon, biyoaktif materyallerle antiseptik/antibakteriyel ajanlar ve trombosit konsantreleri gibi çeşitli ürünler test edilmiştir (4-10).

Yara iyileşmesi ve hasta konforu açısından en ideal ürün ile yöntemin belirlenmesi ile ilgili çalışmalar sürmektedir.

Trombositten zengin fibrin (TZF), hastanın venöz kanının santrifüj edilmesiyle elde edilen ikinci nesil bir trombosit konsantrasyonudur (11).

TZF'nin avantajları, kemik ile diş eti dokularının iyileşmesini hızlandırması ve enfeksiyonla savaşmakta etkili olan konak savunma hücreleri (lökositler) içermesidir (12). TZF, immünite, epitelial proliferasyon ve anjiogenezis olmak üzere yara iyileşmesinin üç önemli basamağını desteklemektedir (13).

2014 yılında TZF'nin santrifüj süresi ve hızının azaltılarak plastik santrifüj tüpleri kullanılması sonucu enjekte edilebilir trombositten zengin fibrin (E-TZF) geliştirildi. E-TZF'nin, TZF'ye göre büyüme faktörü salınımını daha uzun süre uyarabileceği ve daha yüksek miktarda lökosit sayısını arttırabileceği gösterilmiştir (14).

Literatürde farklı trombosit konsantrasyonlarının sekonder yara iyileşmesi üzerine etkileriyle ilgili çalışmanın sınırlı olduğu ve bunun için E-TZF'nin kullanıldığı iki çalışma olduğu görülmüştür. Çalışmamız E-TZF'nin gingivektomi sonrası yara iyileşmesi üzerindeki etkilerinin klinik periodontal parametreler [gingival indeks (Gİ), plak indeksi (Pİ), cep derinliği (CD), sondlamada kanama (SK)], operasyon sonrası epitelizasyon seviyeleri, diş eti oluşu sıvısında (DOS) fibroblast büyüme faktörü-10 (FGF-10) ve vasküler epidermal büyüme faktörü (VEGF) seviyeleri ve operasyon sonrası ağrı seviyeleri üzerinden değerlendirilmesini amaçlayan ilk çalışmadır. Çalışmamızın sonucunda elde edilecek veriler, postoperatif hasta konforunu ve yara iyileşmesini en optimal şekilde sağlayacak ürün ve yöntemin belirlenmesinde literatüre katkıda bulunacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Diş Eti Büyümeleri

Diş eti büyümesi; çeşitli nedenlerle diş eti dokularında meydana gelen, genel veya lokalize olarak görülebilen fizyolojik boyut artışını tanımlar. Bu terim dişeti hiperplazisi (hücre sayısında artış) ve dişeti hipertrofisi (hücre boyutunda artış) kavramlarının yerini almıştır, çünkü bunlar histolojik teşhislerdir ve dokularda görülen çeşitli patolojik süreçleri doğru bir şekilde tanımlamazlar. Günümüzde gerçek genişlemenin hücre boyutunda, hücre çoğalmasında, diş eti damar yapısında ve hücre dışı matraste değişen derecelerde değişiklikleri içerdiği anlaşılmıştır (2).

Diş eti büyümelerine neden faktörlere bakıldığında bazı sistemik hastalıklar (lösemi, lenfoma vb.), ilaçlar (antikonvülsanlar vb.), iltihabi nedenler, hormonal durumlar (puberte, hamilelik vb.) gibi birden çok lokal ve sistemik faktör görülmektedir. Diş eti büyümelerinin şiddeti bu durumlara ve konak cevabına bağlı olarak kişiden kişiye değişmektedir (15,16).

Diş eti büyümeleri, genellikle dişler arası bölgeden başlayıp marjinal diş etini de etkilemektedir. Diş eti büyümesinin derecelendirmesi şu şekildedir (2):

Grade 0: Diş eti papilinde ve marjinal gingivada diş eti büyümesi yoktur,

Grade 1: Sadece dişler arası alanda gözlenen diş eti büyümesi mevcuttur,

Grade 2: Hem marjinal diş etinde hem de dişler arası alanda diş eti büyümesi ve diş kronunun $\frac{3}{4}$ ' ünden daha az seviyeyi içermektedir.

Grade 3: Diş kronunun $\frac{3}{4}$ 'ü ve daha fazlasını içeren diş eti büyümesidir.

2.1.1 Diş Eti Büyümelerinin Sınıflandırılması

1942'den günümüze kadar çok sayıda sınıflama yapılmıştır ancak günümüzdeki etiyolojik ve patolojik etkenlere göre güncel sınıflama aşağıdaki şekildedir: (1)

- A-Enflamatuvar Diş Eti Büyümleri

1- Kronik Enflamatuvar Diş Eti Büyümleri

2- Akut Enflamatuvar Diş Eti Büyümleri

- B- Fibrotik Diş Eti Büyümleri:

1-Herediter veya İdiyopatik Diş Eti Büyümleri (Murray puretic sendromuna bağlı, Herediter gingival fibromatozis, Juvenil hyalin fibromatozis,)

2- İlaça Bağlı Diş Eti Büyümleri (İmmünoşüpresan, Kalsiyum kanal blokörleri, Antikonvülsan, kullanımına bağlı)

C- Kombine Diş Eti Büyümleri

D- Sistemik Hastalık ve Durumlara Bağlı Diş Eti Büyümleri

1-Sistemik Hastalıklar:

a. Sarkoidozis

b. Granümatöz Hastalıklar (Wegener granüloatozis)

c. Lösemi

2- Sistemik Durumlar:

a. Puberte

b. Hamilelik

c. Plazma Hücreli Gingivitis

d. Vitamin C Eksikliği

e. Non-spesifik Durumlar (Pyojenik granüloma)

E-Neoplastik Diş eti Büyümleri

1- Diş Etinde Görülen Malign Tümörler (Squamos Hücreli Karsinom, Malign Melanom, Sarkom ve Çeşitli Metastazları)

2- Diş Etinde Görülen Benign Tümörler (Papilloma, Fibroma, Nevus, Myeloblastoma, Hemanjioma, Plazma Hücreli Granülom, Santral Dev Hücreli Reperatif Granülom, Periferik Dev Hücreli Reperatif Granülom, Gingival Kist, Lökoplaki)

F-Yalancı (Gelişim ile ilgili) Diş eti Büyümleri

1- Altta bulunan destek dokular

2- Alttaki ossesoz lezyon, eksositoz ve toruslar

Diş eti büyümleri konum ve dağılımlarına göre şu şekilde sınıflandırılmıştır (2):

- Lokalize: Tek bir diş veya bir grup dişe komşu diş etinde görülen diş eti büyümleri
- Generalize: Ağızın tamamında görülen diş eti büyümleri
- Papiller: Dişler arası alanla sınırlı diş eti büyümleri
- Marjinal: Diş eti kenarıyla sınırlı diş eti büyümleri
- Diskrete (ayrık): Sapsız veya saplı, tümör benzeri diş eti büyümleri
- Yaygın: Serbest diş eti, yapışık diş eti ve dişler arası alanı kapsayan diş eti büyümleri

2.1.2 Kronik Enflamatuvar Diş Eti Büyümleri

Enflamatuvar diş eti büyümleri klinik olarak akut ve kronik sebeplerle iki farklı şekilde oluşabilir. Kronik enflamatuvar diş eti büyümlerinde vücudun herhangi bir bölgesinde görülebilen kronik enflamasyon gibi eksudatif ve proliferatif evreler izlenmektedir (17,18). Kronik enflamatuvar diş eti büyümleri sıklıkla mikrobiyal dental plakla ilişkilidir.

Ağız içinde plak birikimini etkileyen ve plak tutunmasını arttıran bazı nedenler arasında; hatalı restorasyon marjinleri, ortodontik apareyler, ağız solunumu, yetersiz ağız hijyeni gibi birçok etiyolojik faktör sayılabilir (2).

Kronik enflamatuvar diş eti büyümleri ilk olarak dişler arası alanda ve diş eti kenarında kabarıklık olarak görülmekte ve sonrasında bu kabarıklık dişin kronunu kaplayacak kadar büyüyebilmektedir. Diş eti büyümleri akut bir enfeksiyon veya travma olmadığı sürece ağrısız olmakta ve yavaş gelişmektedir. Bazen kronik enflamatuvar diş eti büyümleri tümöre benzeyen sapsız veya saplı kitle olarak da görülür. Klinik açıdan mavimsi ve koyu kırmızı rengindeki kitleler parlak yüzeyli, düzgün ve yumuşaktır. Bu türdeki lezyonlar kanamaya daha eğilimlidir (2).

2.1.3 Kronik Enflamatuvar Diş Eti Büyümlerinin Tedavisi

Diş eti büyümlerinin tedavisinde ilk olarak büyüme neden olan etkenler klinik açıdan değerlendirilir ve sonrasında tedavi yöntemine karar verilir. Tedavinin ilk basamağı sıklıkla, diş eti enflamasyonuna sebep olan bakteri plağını ortadan kaldırmaktır. Bunun için faz 1 periodontal tedavi uygulanır (başlangıç periodontal tedavisi). Diş etindeki büyümlerde, oral hijyen motivasyonu ile sonuca varılamıyorsa ve başlangıç periodontal tedavisi sonrası hala plak birikimi görülüyorsa cerrahi tedavi uygulanması gerekmektedir. Cerrahi tedavide iki seçenek mevcuttur; gingivektomi ve flep operasyonları. Cerrahi tedavi uygulanmadan önce Faz 1 tedavi tamamlanmış olmalı ve periodontal durumun tekrar değerlendirilmesi için belirli bir zaman geçmesi beklenilmelidir. Cerrahi tedaviyi uygulama kararının, bu yeniden değerlendirmeden sonra alınması önemlidir (2).

Cerrahi tedavinin gerekli olduğuna karar verildikten sonra, uygun cerrahi tekniğin seçimi diş eti büyümesinin derecesine ve diş eti dokularının durumuna bağlı olacaktır. Yeterli yapışık diş etinin bulunduğu durumlarda, diş eti büyümesinin fibrotik kısmını elimine etmek ve fizyolojik anatomik konturlara uygun hale getirmek amacıyla gingivektomi ve gingivoplasti işlemleri uygulanabilir (2,19).

2.2 Gingivektomi

Gingivektomi, patolojik olarak oluşan periodontal cebin yumuşak doku duvarının eksize edilerek ortamdan uzaklaştırılmasıdır (20).

Cebin yumuşak doku duvarı kaldırıldığında diş taşlarının tamamen uzaklaştırılabilmesi ve kök yüzey temizliği için erişilebilirlik ve görünürlük sağlanmış olur. Böylece diş etlerinin daha sağlıklı hale gelmesi ve diş etinin fizyolojik konturlara sahip olması için elverişli bir ortam yaratılmış olur. Gingivektomi operasyonları diş eti büyümelerinin cerrahi yöntemler ile tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir (21). Kemik üstü cep oluşmasındaki en önemli faktör diş eti büyümeleridir (2,22).

2.2.1. Gingivektomi Endikasyonları

- Alveoler kemikte düzeltme yapılmayacak durumlar varlığında,
- Yapışık diş eti genişliğinin yeterli olduğu durumlarda,
- Diş etinde rastlanan çeşitli fibrotik büyümeler sonucu enfeksiyona yol açabilecek durum varlığında,
- Periodontal cebin derinleştiği fakat alveoler kemik kaybı olmadığı durumlarda,
- Anterior dişlerde estetiğin sağlanması amacıyla,
- Kemik üstü ceplerin ve periodontal apselerin tedavisinde,
- Yumuşak dokuların neden olduğu sürme bozukluklarının olduğu durumlarda,
- Kron boyunun arttırılması gerektiği durumlarda,
- İlaça bağlı veya hormonal diş eti büyümelerinin tedavisinde gingivektomi cerrahisi uygulanmaktadır (2,20,21).

2.2.2. Gingivektomi Kontrendikasyonları

- Kemik içi veya krater tarzı defekt varlığında,

- Alveoler kemikte düzeltme gerektiği durumlarda,
- Yapışık diş etinin yetersiz olduğu veya cep tabanının mukogingival birleşimin apikalinde olduğu durumlarda,
- Operasyon sonrası yüksek kanama riski bulunan hastalarda,
- Hastanın ağız hijyeninin yetersiz olduğu durumlarda gingivektomi cerrahisi kontrendikedir (2,20).

2.2.3. Konvansiyonel Gingivektomi Cerrahisi

Her bir yüzeydeki cep derinliği, periodontal sond yardımıyla ölçülerek cep işaretleyicisi ile yaklaşık cep tabanı ve insizyon hattı belirlenmektedir. Periodontal bıçaklardan olan Orban bıçakları interdental insizyonlarda; Kirkland bıçakları, fasiyal ve lingual yüzeyler ile arktaki son dişin distal yüzeyinde kullanılmaktadır. 15 ve 12 nolu bistüri uçları ve makaslar da işlem esnasında kullandığımız aletlerdendir (2,20).

2.3 Gingivoplasti

Periodontal cebin olmadığı durumlarda diş etine fizyolojik kontur oluşturmak amacıyla diş etinin yeniden şekillendirilmesi işlemine gingivoplasti denilir. Gingivoplasti; bistüriler, elektrotlar, periodontal bıçaklar veya elmas frezler ile yapılabilmektedir. Dişler arası vertikal oluklar oluşturmak, diş eti kenarını ve yapışık dişetini inceltmek ve dişler arası papillaları şekillendirmek gingivoplasti tekniğini oluşturur (2).

2.4 Yara İyileşmesi

Yara; kimyasal, fiziksel ve/veya travma sebebiyle mukoza ve cildi oluşturan anatomik yapı ve fonksiyonlarındaki bütünlüğün bozulmasıdır.

Yara, basit olarak epitel bütünlüğünün bozulması şeklinde gelişebilmekte ya da daha derindeki subkütan dokulara da doğru ilerleyebilmektedir (23).

Normal yara iyileşmesi, kanama, koagülasyon başta olmak üzere bir dizi enflamatuvar yanıt sürecini içerir (24).

Yara iyileşmesinde ana amaç, iyileşme esnasında hastanın estetik ve fonksiyonel beklentilerinin karşılanarak, yaranın kapatılması ve hasta konforunun sağlanmasıdır. Bu durum; enfeksiyondan korunmaya, yara iyileşmesi için uygun şartların sağlanmasına ve kanama kontrolüne bağlıdır (25,26).

2.4.1 Primer Yara İyileşmesi

Primer iyileşme, yaranın oluşması sonrasındaki 12-24 saat içinde meydana gelen ve yara kenarlarının doğrudan yaklaştırılabilirdiği iyileşme türüdür (26). Primer iyileşme, yeni oluşmuş ve olgunlaşma sürecindeki dokuların oral ortama maruz kalmasını önler. Sınırlı sayıda epitel ve bağ dokusu hücresinin ölümü meydana gelir. Periodontal yara iyileşmesi ve rejenerasyonu için amaçlanan iyileşme türüdür (24,27).

2.4.2 Sekonder Yara İyileşmesi

Sekonder iyileşme; ciddi yanıklarda, büyük travma vakalarında ve bazı cerrahi işlemler sonrasında yoğun yumuşak doku kaybı görülen bir yarada-sütüre edilmeden spontan reepitelizasyon ve rejenerasyon ile görülen iyileşme türüdür. Sekonder iyileşmede, onarım süreci daha karmaşıktır çünkü epitel hücrelerinin yenilenmesi tek başına orjinal doku şeklini oluşturmamakta, iyileşme sırasında oluşan büyük doku kayıplarının doldurulması gerekmektedir. Primer iyileşmeye kıyasla bu süreç daha uzun sürer ve doku defektini doldurmak için çok miktarda granülasyon dokusu oluşur. Buna bağlı olarak yara kenarında granülasyon dokusunun oluşumu ve sonrasında kollajenlerin yayılmasıyla ekstraselüler matriks birikimi olmaktadır. Düz kas hücresi ve fibroblast arasında yapısal özellikleri bulunan miyofibroblastların bu tür iyileşmede anahtar rol oynadıkları kabul edilmektedir (27).

Yara oluşumundan 3 gün sonra görülen kontraksiyon yoluyla yara yerini küçülten miyofibroblastlar, 10-21. günler arasında en yüksek seviyeye çıkarak yara iyileşmesiyle beraber kaybolmaktadırlar (23–29).

2.4.3 Yara İyileşmesinin Evreleri

Yara iyileşmesi, çeşitli biyolojik ve immünolojik sistemler arasındaki planlı etkileşimleri içeren kompleks bir süreçtir.

Bir yaranın farklı bölümleri farklı iyileşme aşamalarında olabilmektedir. Yaralanma ile beraber karmaşık ve organize bir biyokimyasal ve hücrel olaylar dizisi başlamaktadır.

Doku yaralanması ile aktive olan çeşitli akut doku onarım süreçleri; yaralanmayı takiben başlayan hemostaz ve koagülasyon, hemen sonrasında başlayan enflamasyon, yaralanmadan günler sonra başlayan ve büyük iyileşme periyodlarını içeren proliferasyon ve yara dokusu oluşumu ile başlayan bir sene veya daha uzun sürebilen yaranın yeniden şekillenmesi (remodelasyon) olmak üzere dört fazdan oluşur (26,30,31).

Koagülasyon ve Hemostaz Fazı

Yaralanmadan hemen sonra yarada hemostaz ve pıhtılaşma meydana gelir (32–34). Bu mekanizmaların asıl amacı kan kaybını engellemektir. İkincil ve uzun vadeli olan amaç ise; lökositlerin, keratinositlerin, fibroblastların, endotel hücrelerinin göçü gibi daha sonraki iyileşme süreçleri için bir iskele ve büyüme faktörü kaynağı görevi gören geçici bir matris oluşturmaktır (31). Hemostatik olaylarla birlikte, ekstrinsik ve intrinsik yollardan pıhtılaşma yolağı aktifleşerek trombosit agregasyonuna ve fibrin oluşumuna yol açar.

Trombositlerin sitoplazması çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinlerle dolu α -granüller içerir. Bu moleküller, ilk olarak nötrofilleri ve daha sonra makrofajları, endotel hücrelerini ve fibroblastları aktive edip yara yerine çekerek iyileşme kaskadında promotörler olarak işlev görürler (34,35).

Ayrıca trombositler, vazodilatasyon ve damar geçirgenliğinin artışı sonucu dokuda ödeme sebep olan serotonin benzeri vazoaktif aminler içerir (35,36).

Enflamatuvar Faz

Herhangi bir yaralanma sonrasında görülen spesifik olmayan immün cevap enflamasyon olarak adlandırılır (37). Enflamasyonda görev alan hücreler; bazofil,nötrofil, eozinofil, lenfosit,monosit ve trombositlerdir.

Bu süreçte makrofaj,nötrofil ve lökositlerin rolleri önem taşımaktadır. Lökositler; adezyon,marjinasyon,kemotaktik ajana migrasyon, fagositoz ve hücre içi parçalanma gibi görevlere sahiptir (28).

Enflamasyon, dahil olan enflamatuvar hücre çeşidine ve enflamatuvar cevabın süresi göre erken ve geç fazlara ayrılmaktadır (26). Nötrofil toplanması erken evrede gerçekleşirken, monositlerin dolaşıma katılması ve transformasyonunu ise geç evre kapsamaktadır.

Yara bölgesine ilk gelen hücreler olan nötrofiller,bölgeye ilk 24 saat içerisinde gelerek burada 2-5 gün arası kalmaktadırlar. Diğer hücreler için kemotaktik madde olarak da işlev gören nötrofiller birçok pro-enflamatuvar sitokin salgılamaktadırlar (38). Enflamasyon ve prostaglandin salınımına bağlı olarak artan damar geçirgenliği; 24-48 saat içinde ekstraselüler matriks proteinleri,kompleman faktörler (C3a, C5a),Tümör nekroz faktör (TNF)- α , İnterlökin-1, Platelet faktör-IV, Transforme edici büyüme faktörü(TGF- β), ve bakteri ürünleri gibi kemoatraktan maddelerin konsantrasyon gradyanı ile polimorfonükleer lökositlerin göçünü uyarmaktadır (26,39). Ortamda patojenik bakteri infiltrasyonu bulunmadığında nötrofiller birkaç gün içinde apoptozise uğrar. Yara enfekteyse ve/veya yabancı cisim varlığında, nötrofil göçü devam eder, daha sonrasında apse oluşumu görülür. Bu durum enflamatuvar fazın ve yara iyileşme süresinin uzamasına yol açar.

Yaralanmadan 48- 72 saat sonra, yarada geç enflamatuvar fazın en önemli hücreleri olan makrofajlar görülür. Bu hücreler yaraya vardıklarında doku makrofajları olmak üzere fenotipik değişikliklere uğrayan kan monositleridir (39–42). Nötrofillerden daha uzun ömre sahip olan makrofajlar, daha düşük pH'larda çalışmaya devam etmektedir (43). Enflamasyonun çözülmesi, apoptotik hücrelerin yara bölgesinden uzaklaştırılması,konak savunması,doku yenilenmesinin desteklenmesi ve yaralanmayı takiben hücre çoğalması gibi birçok fonksiyona sahiptirler (26,38).

Makrofajlar, fagositik hücreler olarak işlev görmelerinin yanı sıra proliferasyondan sorumlu büyüme faktörlerinin primer üreticisidirler (44). Makrofajlar ekstraselüler matriks moleküllerinin sentezini ve hücre çoğalmasını teşvik eden çok sayıda kemokinler, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılamaktadırlar (38,39).

72 saat sonra yarada lenfositler ortaya çıkar ve hücre dışı matris yapı iskelesi üretimi ve kolajenin yeniden şekillenmesi yoluyla yara iyileşmesini düzenlemede önemli oldukları düşünülür.

Deneyisel çalışmalar, T-lenfositlerin inhibisyonunun, yara mukavemetinin azalmasına ve kollajen birikiminin bozulmasına neden olduğunu göstermiştir (46).

Proliferasyon Fazı

Bu evre yaralanma sonrası 3.gün başlayıp, 2 hafta devam eder. Proliferasyon fazı, aynı anda meydana gelen fibroblast migrasyonu, anjiyogenez, granülasyon dokusu oluşumu, kollajen birikimi, epitelizasyon ve yara retraksiyonunu içerir. Onarıcı dermiste, fibroblastlar ve endotel hücreleri, mevcut en belirgin hücre tipleridir ve kollajen sentezi ile yaralanma bölgesinde granülasyon dokusu oluşumunu destekler (47,48).

Fibroblast Migrasyonu

Yara hasarını takiben, fibroblastlar, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve trombositlerden salınan TGF- β gibi büyüme faktörleri tarafından çoğalmak üzere uyarılır ve daha sonra yaraya göç ederler.

Üçüncü gün yara, hyaluronan, fibronectinler ve proteoglikanlar gibi hücre dışı matriks proteinleri oluşturan ve ardından kollajen ve fibronectin üreten fibroblastlardan zengin hale gelir. Yeterli matris oluşturulduğunda, fibroblastlar bir miyofibroblast fenotipine dönüşür ve psödopodia geliştirir. Bu, çevredeki fibronectin ve kollajen proteinlerine bağlanmalarını ve yara kontraksiyonuna yardımcı olmalarını sağlar. Bu görevi gerçekleştirdikten sonra, fazlalık fibroblastlar apoptoz ile elimine

edilir. Fibroblastlar tarafından sentezlenen kollajenler tüm dokulara bütünlük ile güç kazandırır ve yara iyileşmesinin tüm aşamalarında önemli bir bileşendirler. Özellikle onarımın proliferatif ve yeniden şekillenme evrelerinde önemli bir rol oynarlar. Kollajenler, yara içindeki hücre içi matris oluşumu için bir temel görevi görür. Primer kapatılan yaralarda, kollajen birikimi 5. günde maksimumdur ve bu genellikle derinin altında palpe edilebilir (48).

Anjiyogenezis ve Granulasyon dokusu oluşumu

Trombositlerin TGF- β , PDGF ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) salmasıyla hemostatik tıkaç oluştuğu andan itibaren anjiyogenezis tetiklenir.

Hipoksiye yanıt olarak, diğer sitokinlerle beraber endotel hücrelerinin neovaskülarizasyonu ve hasarlı kan damarlarının onarımını tetiklemek amacıyla vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınır. FGF ve VEGF, tüm süreçlerde merkezi düzenleyici roller oynar.

Başlangıçta yaranın merkezi kısmen avaskülerken anjiyogenezis süreci ilerledikçe, sağlıklı damarların dallarından yara boyunca zengin bir damar ağı oluşur. Başlangıçta kılcal damarlar kırılabilir ve geçirgendir, bu da doku ödeme ve iyileşen granülasyon dokusunun görünümüne daha fazla katkıda bulunur (48).

Epitelizasyon

Epitel hücreleri, bir hücre tabakası yarayı kaplayıp aşağıdaki matrikse bağlanana kadar, yaranın sonrası ilk olarak yaranın kenarlarından göç etmeye başlarlar. Epitelial-mezenkimal geçiş (EMT) olarak adlandırılan embriyolojik bir süreç, epitel hücrelerinin hareketlilik kazanarak yara yüzeyi boyunca hareket etmesini sağlar (49). Primer olarak iyileşen yaralarda bu aşama 24 saatte tamamlanabilir (50).

Sekonder iyileşen yaralarda ise epitel hücrelerinin bulunmadığı alan geniş olabilir ve epitelizasyonun tamamlanabilmesi için yaranın önemli ölçüde daralması gerekir. Bazı durumlarda bu hiç gerçekleşmez ve kusuru kapatmak için deri grefti kullanılabilir (51).

Yara retraksiyonu

Yaralar, esas olarak yaralanmadan yaklaşık 7 gün sonra miyofibroblastların aracılığıyla kasılmaya başlar. Aktin ve miyozin arasındaki etkileşimler, hücre gövdelerini birbirine yakınlaştırarak iyileşmesi gereken doku alanını azaltırlar.

Lineer yaralar kasılma açısından en hızlı olan yara şekli iken dairesel yaralar ise en yavaş kasılan yara şeklidir. Bu evredeki bozukluklar deformiteye ve kontraktür oluşumuna yol açabilir (51).

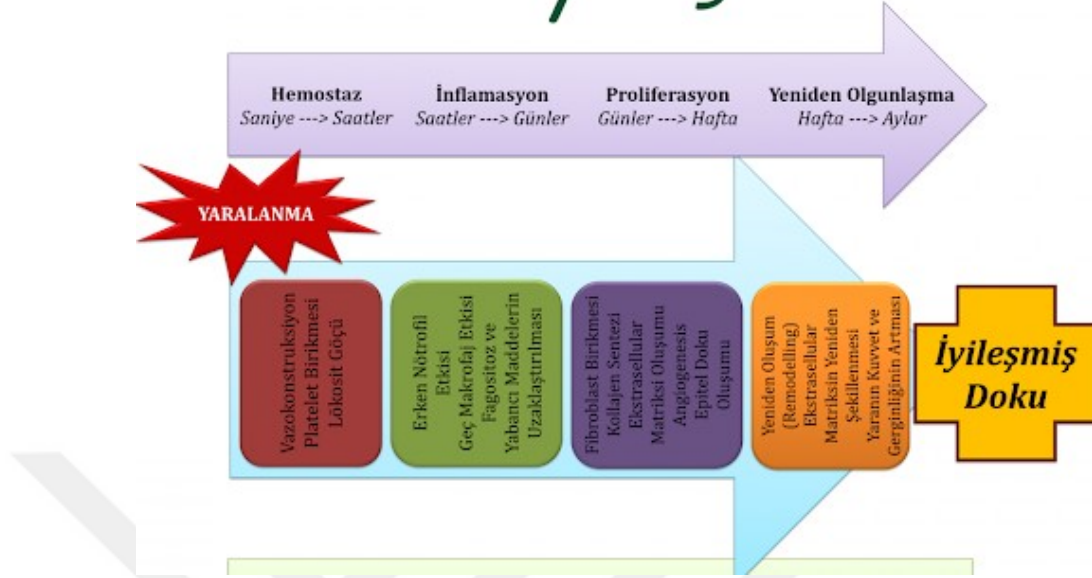
Remodeling Fazı

Yara iyileşmesinin son evresi olan remodeling (yeniden şekillenme ve olgunlaşma) fazı 2 yıl kadar sürebilir ve normal epitel gelişimi ve skar dokusunun olgunlaşması ile sonuçlanır. Bu aşama, yarada biriken kollajen ve diğer proteinler giderek daha iyi organize edildiğinden, sentez ve bozunma arasındaki bir dengeyi içerir (48). Yara iyileştikçe, apoptoz ile makrofaj ve fibroblastların yoğunluğu daha da azalır (52). Kılcal damarların büyümesi zamanla durur, bölgeye kan akışı azalır ve yara bölgesindeki metabolik aktivite azalır.

Sonuç, yüksek gerilme mukavemeti ve azaltılmış kan damarı ve hücre sayısı ile tamamen olgunlaşmış bir yara izidir (53,54).

Buna rağmen, yaralar hiçbir zaman aynı doku mukavemetine ulaşamaz, ortalama olarak 3 ayda orijinal gerilme gücünün %50'sine ve uzun vadede sadece %80'ine ulaşır. Bu fazdaki herhangi bir anormallik kronik yaraya veya aşırı yara iyileşmesine neden olabilir (48).

Yara İyileşmesi



Şekil 2.1. Yara İyileşmesinin fazları

2.4.4 Yara İyileşmesinde Etkili Büyüme Faktörleri

Yara iyileşmesinde, büyüme faktörleri, in vitro olarak hareketsiz hücrelerin sürekli mitozunu uyarma konusundaki benzersiz yetenekleri nedeniyle önemli bir rol oynar. Yara iyileşme kaskadında her bir büyüme faktörünün bireysel rollerinin daha iyi anlaşılması, yara iyileşmesinin uyarılmasında eksojen büyüme faktörlerinin uygulanmasını yönlendirmeye yardımcı olabilir (55). Yara iyileşmesinde görev aldığı bilinen büyüme faktörlerinden bazıları; Epidermal Büyüme Faktörü (EGF), PDGF, VEGF, FGF, TGF- α/β , TNF- α 'dır (56,57).

Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)-10

Fibroblast büyüme faktörü hem in vitro hem de in vivo yara iyileşmesinde rol oynayan çoğu ana hücre tipinin proliferasyonunu uyararak yara iyileşmesinde rol oynar. Fibroblast büyüme faktörlerinin yara iyileşmesindeki rolü, bağ dokusu için hücre bölünmesini teşvik etme, anjiyojenik kapasiteleri ve aktiviteleri ile bağlantılıdır.

23 üyeden oluşan FGF ailesinde, kutanöz yara iyileşmesine dahil olan en önemli üç üye FGF-2, FGF-7 ve FGF-10'dur (58–62).

FGF-10, keratinosit büyüme faktörü 2 (KGF-2) olarak da adlandırılır, epitelial hücre proliferasyonunun parakrin aracısı olarak görev yapar ve esas olarak fibroblastlar tarafından eksprese edilir (63,64). Yaralanmadan kısa süre sonra başlayan epitelizasyon fazında ilk olarak fibroblastlarda TNF- α ve IL-1 aracılığıyla gen ekspresyonu oluşur. Sonrasında, fibroblastlar tarafından sentezlenen IL-6, KGF-1 ve KGF-2 komşu keratinositlerin yara alanına göç ederek çoğalmasını ve epidermise farklılaşmasını uyarır. KGF-2'nin bu süreci yönlendirmede en önemli araç olduğu görülmektedir (34,65).

İlk in vitro yara iyileştirme çalışmaları, FGF-10'un insan keratinositlerinin hem proliferasyonunu hem de farklılaşmasını desteklediğini, epidermal büyüme ve farklılaşmada muhtemel bir rol olduğunu ortaya koymuştur (66,67).

KGF'nin reepitelizasyonu sağlamadaki öneminin anlaşılmasıyla son yıllarda yara iyileşmesinde KGF salınım sistemleri rejeneratif tedavi amacıyla denenmekte ve artmış reepitelizasyon olduğu gözlenmektedir (68).

Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), vasküler endotelyal hücreler için in vitro güçlü bir seçici mitojendir ve in vivo olarak anjiyogenik olduğu bulunmuştur. VEGF, kollajen birikimi, anjiyogenez ve epitelizasyon dahil olmak üzere birçok mekanizma yoluyla yara iyileşmesini uyarır (69,70). PDGF ile yapısal homolojiye sahiptir ve lokal kan damarlarının vasküler geçirgenliğini artırarak doku onarımını kolaylaştırır (70–72). Klinik ortamda, VEGF'nin mitojenik, kemotaktik ve geçirgenlik etkileri, arteriyel tıkaçıcı hastalık ve diyabette iyileşmeyen yaralarda onarımın desteklenmesine potansiyel olarak yardımcı olabilir.

VEGF'nin önümüzdeki yıllarda, cerrahi revaskülarizasyonun sağlanmasında, iyileşmeyi hızlandırmada ve komplikasyonları önleme konusunda ek tedavi olarak kullanılabileceği öngörülmektedir (73).

2.4.5 Gingivektomi Sonrası Yara İyileşmesi

Gingivektomi operasyonu sonrası sekonder yara iyileşmesi görülmektedir. Yara yüzeyinde ilk olarak bir kan pıhtısı oluşmakta ve pıhtının altındaki kalan doku akut enflamasyona bağlı olarak nekroze olmaktadır. Zamanla kan pıhtısı yerini granülasyon dokusuna bırakır. Gingivektomi sonrası ilk birkaç günde epitel hücreleri yara yüzeyine göç eder.

24-36 saat aralıklarında diş eti kenarındaki epitel aktivitesi maksimum seviyeye ulaşır. İlk 24 saatte görülen dokunun altında bağ dokusu hücreleri artmaya başlar. Olgunlaşmamış fibroblastlarda ilk 3 gün içerisinde artış gözlenir.

Granülasyon dokusu, yeni serbest diş eti kenarını ve sulkusunu oluşturmak amacıyla bölgede aktif olarak rol alır.

Periodontal ligament damarlarından köken alan kılcal damarlar, granülasyon dokusu şeklindeki bölgeye ilerleyerek 15 gün içinde gingival damarlarla anastamoz yaparlar. Yara yüzeyinin epitelizasyonu 7-14 gün içerisinde tamamlanır (2-20). Keratinizasyon ile birlikte tam olarak iyileşme 30 günde gerçekleşir. 4.günden sonra azalmaya başlayan vaskülerite 16.günde normale döner. Bağ dokusundaki iyileşme 7 haftada tamamlanır (74,75).

2.5 Diş Eti Oluğu Sıvısı (DOS)

Periodonsiyumu oluşturan bağ dokusunun kanlanması oldukça yüksektir ve bu durum kanın moleküler ve hücrel bileşenlerinin periodontal dokulara geçişini kolaylaştırır.

DOS, diş ile marjinal diş eti arasındaki sulkusta bulunan ve periodontal dokulardan türetilen enflamatuvar bir eksüdadır.

Diş eti kenarında veya sulkusta bulunan serum, enflamatuvar hücreler, bağ dokusu, epitel ve mikrobiyal flora bileşenlerini içerir. Enflamatuvar mediatörler, doku yıkım ürünleri ve dental plak bakterilerine karşı yönlendirilen antikorlar gibi lokal olarak üretilen materyallerden ve serumdan oluşur. DOS toplanması ve analizi, periodontal hastalıkta lokalize enflamatuvar süreçleri araştırmak için uzun süredir popüler bir yaklaşım olmuştur (76). DOS, birleşim epitelinin yapısının ve periodonsiyumun antimikrobiyal savunmasının korunmasında özel bir rol oynar. Bugüne kadar, DOS'ta 90'dan fazla farklı bileşen periodontal tanı için değerlendirilmiştir. DOS akışının (toplanan birim zamandaki hacim) periodonsiyumun klinik durumunu yansıttığı bildirilmiştir. Sağlıklı sulkusta DOS miktarı çok azdır.

Enflamasyon sırasında, DOS akışı artarak bileşimi bir enflamatuvar eksüdaninkine benzemeye başlar. Artan DOS akışı, konak savunmasına bakteri metabolitlerini ve kolonilerini sulkustan uzaklaştırarak katkıda bulunur.

Ayrıca sulkuler ve birleşim epiteli hücrelerinden, dendritik hücrelerden, bağ dokusu fibroblastlarından, makrofajlardan ve nötrofillerden çok sayıda sitokin DOS'a salgılanır.

Laboratuvar tekniklerinin ilerlemesiyle DOS ayrıştırılarak; kanda bulunan bazı moleküller, yerel konak doku ve plak biyofilmi dahil olmak üzere konakçı yanıt faktörlerinin varlığı açısından kapsamlı bir şekilde analiz edilmiştir (77,78).

2.6 Trombositten Zengin Ürünler

Trombositler, kemik iliğinden gelişen ve farklı boyutlarda yaklaşık 2 µm çapında yoğunluğa sahip çekirdekli, diskoid hücresel elementlerdir. Kan dolaşımında dolaşan trombositlerin fizyolojik sayısı, µL başına 150.000-400.000 arasında değişir. Trombositler, esas olarak agregasyon sürecinden sorumludur. Ana işlevleri; adezyon, aktivasyon ve agregasyon olmak üzere bu 3 süreç aracılığıyla homeostaziye katkıda bulunmaktır.

Eskiden trombositlerin sadece hemostatik aktiviteye sahip olduğu düşünülüyordu, ancak son yıllarda bilimsel araştırma ve teknoloji trombositler ve işlevleri hakkında yeni bir bakış açısı sağladı. Çalışmalar, trombositlerin enflamasyonu, anjiyogenezi, kök hücre göçünü ve hücre proliferasyonunu etkileyebilecek miktarda büyüme faktörü ve sitokin içerdiğini göstermektedir (79,80).

Dokuda herhangi bir nedenle açıkta kalan endotel yüzeyine trombositlerin agregasyonu ile birlikte çeşitli büyüme faktörleri salınmaya başlar. Bu faktörler VEGF, TGF- β , PDGF, FGF ve EGF'dir. Pıhtılaşma sonrası 10 dakika içerisinde aktif olan trombositler bu proteinleri salgılamaya başlamakta ve 1 saat içinde önceden sentezlenmiş büyüme faktörlerinin %95'inden fazlasını salgılamaktadır. Doğrudan trombosit etkisi azalmaya başladığında, trombositler tarafından uyarılan makrofajlar, kendi faktörlerini salgılayarak yara iyileşmesinde görev alırlar (81).

Son yıllarda sert ve yumuşak dokuların rejenerasyonunun hızlandırılması amacıyla yapılan klinik çalışmalar; büyüme faktörlerinin kullanımı üzerine yoğunlaşmıştır. Birçok araştırmada, rekombinant trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF-AA, PDGF-BB) gibi mediatörlerin doku rejenerasyonunu artırıcı etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir. Günümüzde büyüme faktörlerini daha fazla oranda ve konsantre bir şekilde içeren otolog trombosit konsantrasyonlarından; trombosit zengin plazma veya trombosit zengin fibrinin kullanımı tercih edilmektedir (82–84).

2.6.1 Trombosit Zengin Plazma (TZP)

TZP kavramı ve tanımı ilk olarak hematoloji alanında başlamıştır(85). Hematologlar, başlangıçta trombositopenili hastaları tedavi etmek için bir transfüzyon ürünü olarak kullanılan periferik kanın üzerinde trombosit sayısına sahip plazmayı tanımlamak için 1970'lerde TZP terimini yarattılar (86). TZP ilk olarak 1970'lerin başında geliştirildi ve 1980'lerde popüler hale geldi (87,88).

TZP, toplanan kanın sığır trombini ve kalsiyum klorit (CaCl_2) ile karıştırılmasıyla elde edilmiştir.

Yara iyileşmesini başlatmak için büyüme faktörlerini aktif olarak salgılayan, hücre yapışmasını, çoğalmasını ve çeşitli hücre tiplerinin göçünü arttırmaktan sorumlu faktörleri salgılayan bir hücre tipi olan trombosit (89,90), doğal bir kan pıhtısında %5 oranında bulunurken, bir TZP kan pıhtısı %95 oranında trombosit içermektedir (91). TZP, içerdiği büyüme faktörleri sayesinde kemiğin remodelasyonu, yara iyileşmesi, saç dökülmesi, sinir rejenerasyonu, yüz derisi gençleştirme, akne izi giderme, androjenik alopesi ve diyabetik yaralar dahil olmak üzere rejeneratif tıbbın farklı uygulamalarında kullanılır (92). TZP, tek adımlı veya iki adımlı santrifüj prosedürleriyle hazırlanabilir. En yaygın prosedür olan iki aşamalı protokolda, tam kan üç katman oluşturmak için sabit bir hızda santrifüjlenir. Kırmızı kan hücrelerini içeren bir alt katman, beyaz kan hücrelerini içeren merkezi bir “buffy” katmanı ve plazma içinde süspanse edilmiş trombositleri içeren bir üst katmandan oluşur (93). TZP avantajlarının yanında bazı dezavantajlara da sahiptir. TZP jeli üretmek için sığır trombini kullanıldığından, faktör V ve XI'e karşı antikor üretimi, trombüs oluşumu, alerjik reaksiyonlar ve koagülopatiler görülebilir (94). TZP'nin elde edilmesi sırasında kullanılan antikoagülanların doku rejenerasyonunu baskıladığı da bilinmektedir (95).

Bu dezavantajlarına ek olarak, TZP'nin elde edilmesi karmaşık ve yüksek maliyetli olduğu için rejeneratif cerrahilerde kullanımı giderek azalmıştır (96).

2.6.2 Trombositten Zengin Fibrin (TZF)

TZF, ilk defa Choukroun ve arkadaşları tarafından geliştirilen, lökosit ve trombosit açısından zengin otolog ikinci nesil bir kan ürünüdür.

TZF, sığır trombin veya harici antikoagülanlar gibi ek faktörlerle doğrudan aktivasyon gerektirmediğinden hem hazırlama süresi hem de hazırlama maliyeti önemli ölçüde daha düşüktür (97). Fibröz yapısı ile üç boyutlu fibrin iskelesinde daha fazla sayıda sitokin ve büyüme faktörü tutarak hücre göçünü destekler (98).

Dokuda TZF, TZP'den daha yavaş çözülür ve doğal bir kan pıhtısı tarzında yavaşça yeniden şekillendirilen katı bir fibrin matrisi oluşturur. Trombositler ve sitokinler daha sonra etkin bir şekilde tutulur ve zamanla kademeli olarak salınır (99).

TZF iskelesi, büyüme faktörlerinin çoğunu ilk gün içinde saldığı gösterilen TZP'nin aksine, 10 günlük bir süre boyunca büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin sürekli yavaş salınmasına izin verir (99). Bu nedenle, TZF yapı iskelesine göç eden hücreler, fibrin ve büyüme faktörlerinin bulunduğu bir ortamdadır (100).

Spesifik cam bazlı tüp içinde yapılan santrifüj işlemi, fizyolojik pıhtılaşma kaskadının aktivasyonuna ve böylece trombositler ve lökositlerden zengin bir fibrin pıhtısı oluşumuna yol açar. Hücreler ve moleküler biyolojideki son gelişmeler, yara iyileşmesi ve rejenerasyon süreçlerinin daha net anlaşılmasını sağlamıştır. TZF yapısında yer alan lökosit ve trombositlerden salınan sitokinler iyileşmede önemli rol oynarken, asıl terapötik etkinin bu elementleri destekleyen fibrin matriksi olduğu öne sürülmüştür (98). Doku rejenerasyonunun başarısı, anjiyogenez potansiyeline, bağışıklık sistemine, dolaşımdaki kök hücrelerin ilgili bölgeye göçüne ve yaranın primer kapatılmasına bağlıdır (98). TZF'nin anjiyojenik özellikleri, sitokinleri ve PDGF, TGF-21, IGF ve VEGF gibi büyüme faktörlerini tutan fibrin matriksinin üç boyutlu yapısı ile açıklanabilir. Bu sitokin ve büyüme faktörlerinin rejeneratif potansiyeli ile ilgili yapılan çok sayıda çalışma bulunmaktadır (101–110). Ayrıca fibrin matriksi, hücrelerin fibrin, fibronektin ve vitronektine bağlanmasına izin veren integrin avb3 ekspresyonunu uyarır. Bu olaylar dizisi, anjiyogenez sürecinin ve dolayısıyla yara iyileşmesinin başlamasında son derece önemlidir (111).

Cam tüpteki silika ile temas eden ve aktive olan trombositlerin pıhtılaşmayı başlattıkları belirtilmiştir. Santrifüj işlemi yaklaşık 400 G santrifüj kuvveti ile 2700-3000 rpm devirde (Rcf) 10-12 dakikada gerçekleştirilmektedir (112,113).

Santrifüj işleminden sonra tüpün, en üst katmanında trombositlerden fakir plazma, en alt katmanında kırmızı kan hücreleri ve tüpün orta katmanında trombositlerden zengin fibrin pıhtı olmak üzere üç tabaka görülmüştür (114).

Kanın santrifüje geç konulması durumunda, bu üç doğal pıhtılaşma katmanı birleşik olarak oluşacağından istenilen sonuç alınamaz. Trombosit ve lökositlerin

fibrin içerisindeki dağılımları eşit değildir. Ana gövdeyi oluşturan sarı renkteki fibrin bir kısım ve pıhtı sonunda kırmızı bir kısım TZF pıhtıyı oluşturur.

‘Buffy coat’ , TZF pıhtısının bu iki kısmı arasındaki trombositlerin ve lökositlerin en yoğun olarak bulunduğu beyazımsı kısımdır (115). Cerrahi uygulamalarda ‘buffy coat’ kısmının tamamen uzaklaştırılmaması, fibrinin üzerinde bir miktar bu kırmızı tabakanın da bulunması tavsiye edilmektedir (116).

TZF günümüzde periodontoloji ve implantoloji alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. TZF’nin hiçbir yabancı madde içermemesi ve tamamen otojen olması, oluşan yara iyileşmesinde doğal enflamasyon görülmesini sağlamıştır ve özellikle yumuşak dokularda, doğru yöntemlerle ile kullanıldıkları takdirde başarılı sonuçlar alınmıştır (117). Daha iyi bir otojen materyal elde etmek amacıyla santrifüj süresini ve hızını değiştirerek geliştirilmiş trombosit zengin fibrin (A-TZF), konsantre büyüme faktörü (CGF), enjekte edilebilen trombosit zengin fibrin (E-TZF), ve titanyumla hazırlanmış trombosit zengin fibrin (T-TZF) ürünleri geliştirilmiştir (118,119).

2.6.3 Enjekte edilebilir trombosit zengin fibrin (E-TZF)

Son yıllarda TZF’nin TZP gibi tek başına pıhtılaşma önleyici maddeler kullanmak zorunda kalmadan veya çeşitli biyomateryallerle bir arada kullanılabilen sıvı (enjekte edilebilen) formülasyonuna ihtiyaç duyulmuştur.

Bu durum Joseph Choukroun tarafından 2014 yılında yeni bir trombosit konsantresi olan E-TZF’nin tanıtılmasıyla son bulmuştur (120). E-TZF,TZP’nin aksine herhangi bir antikoagülan veya ilave katkı maddesine ihtiyaç duyulmadan, düşük devirde (700 rpm, 60 G) ve plastik tüplerde kanın santrifüj edilmesiyle elde edilmektedir.

Bu konsantre, TZF’nin enjekte edilebilen formu olup enjeksiyon sonrasında 1-2 dakika içinde pıhtılaşmaktadır.

Sadece trombositleri ve lökositleri değil aynı zamanda dolaşımdaki kök hücreleri ve endotel hücrelerini de içerdği düşünülmektedir. Bu nedenle, sadece bir trombosit konsantresi olarak değil, bir "kan konsantresi" olarak da kabul edilmektedir (120,121).

Wend ve ark. (122) düşük ve sabit santrifüjleme süresinde (3 dakika) kademeli olarak azaltılan G kuvvetinin (yüksek G kuvveti:2800 rpm, orta G kuvveti:1400 rpm ve düşük G kuvveti:700 rpm) etkisini araştırdıkları çalışmalarında, düşük G kuvveti ile elde edilen E-TZF'deki toplam hücre sayısını, orta ve yüksek G kuvvetindeki lökosit, nötrofil, monosit ve lenfositlerin hücre sayılarına göre önemli ölçüde daha yüksek bulmuşlardır.

Ayrıca yapılan son çalışmalarda E-TZF'nin trombosit, lökosit, tip I kollajen, osteokalsin ve büyüme faktörlerini içine alan üç boyutlu bir fibrin pıhtı ağı sağladığı ve 10 güne kadar ek büyüme faktörü salınması ile dinamik jel görevi gördüğü öne sürülmüştür (123).

TZF ile E-TZF'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, E-TZF'nin kollajen sentezini ve hücre proliferasyonunu önemli ölçüde daha fazla arttırdığı görülmüştür. E-TZF, PDGF ve TGF- β gibi rejenerasyona katkıda bulunan büyüme faktörlerinin uzun dönem salınmasını da arttırmaktadır. Antikoagülan eklenmeden, tamamen doğal koagülasyonla oluşması nedeniyle E-TZF'nin rejeneratif kapasitesinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (95).

Düşük hızda santrifüj konsepti ile daha düşük santrifüj kuvvetinin oluşması sonucunda; tüpün alt kısımlarında biriken hücre miktarının daha az olduğu, üst kısımda biriken e-TZF'nin ise trombosit ve lökosit gibi rejenerasyonda öncü rol oynayan hücreleri yoğun miktarda içerdği gözlenmiştir (95,119).

Santrifüj hızı ve süresindeki azalmanın, büyüme faktörü salınmasında ve hücre aktivasyonunda pozitif yönde etki sağladığı bildirilmiştir (121).

E-TZF'nin büyüme faktörlerinin bir rezervuarı olarak işlev görerek rejenerasyon sürecini iyileştirmek ve desteklemek amacıyla uygulama alanına anahtar molekülleri çekebileceği çalışmalarda bildirilmiştir (124).

Çalışmamızda, diş eti büyümelerinin tedavisinde konvansiyonel cerrahi yöntem sonrası E-TZF uygulamasının klinik periodontal parametrelere, operasyon sonrası epitelizasyon ve ağrı seviyelerine, DOS'taki VEGF ve FGF-10 miktarlarına etkisini değerlendirmeyi amaçladık.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Gingivektomi operasyonu yapılan hastalarda E-TZF uygulamasının yara iyileşmesi üzerine etkilerinin klinik ve biyokimyasal olarak değerlendirildiği bu çalışma randomize, kontrollü, tek kör olarak planlanmıştır. Çalışmanın etik kurul onayı Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan alınmıştır. (2021/2 sayılı karar) Çalışma, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 21.DUS.005 nolu proje olarak desteklenmiştir.

Çalışma dişeti büyümeleri nedeniyle Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği'ne gelen ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan yaşları 15-50 arasında değişen bireyler üzerinde uygulandı. Tedaviler başlamadan önce gönüllü olan tüm bireylerden etik kurul tarafından onaylanmış bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu doldurmaları istendi.

3.1 Hasta Seçimi:

Bu çalışmanın örneklem büyüklüğünü hesaplamak için G x power 3.1.9.2 programı yardımıyla güç analizi yapıldı. Bu çerçevede α anlamlılık düzeyi $\alpha = 0,05$ (%95 güven aralığında), etki büyüklüğü (effect size) $d=0,8$ olarak alınmış ve güç $(1 - \beta) = 0,85$ (%80) düzeyindeki güç için minimum örneklem büyüklüğü her bir grup için 21 olarak hesaplanmıştır. Buna göre kayıp veriler olabileceği dikkate alınarak her bir grup için 23 birey seçilmesine karar verildi. Gruplar arasındaki dağılım kapalı zarflar hazırlanıp, bu zarflardan hastanın seçim yapmasıyla randomize edildi (124).

3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri:

- Hastanın gönüllü olması
- Başlangıç periodontal tedavi sonunda optimal oral hijyen düzeyini sağlayabilmesi
- Alt veya üst çene anterior bölgede kronik enflamatuvar diş eti büyümesine sahip olması

-Hastanın operasyon bölgesinde ataşman ve kemik kaybının olmaması

-Kontrolsüz diyabet, kemik metabolik hastalıkları, HIV, kanser gibi yara iyileşmesi ve periodontal cerrahi sonuçlarını değiştirebilecek sistemik hastalıklara sahip olmaması

-Çalışma sonuçlarını, yara iyileşmesini ve pıhtılaşma mekanizmasını etkileyebilecek çalışma girişiminden 2 ay önce alınan veya reçete edilen immünosüpresif ajanlar, sistemik kortikosteroidler kemoterapi ve/veya radyoterapi ilaç kullanmaması

-Fizyolojik hormonal dengesi normal olması

3.1.2 Dahil Edilmeme Kriterleri:

-Optimal oral hijyeni sağlayamayan ve iletişimi iyi olmayan hastalar

-Periodontal sağlığı ve işlem sonrası yara iyileşmesini olumsuz etkileyen sistemik herhangi bir hastalığa sahip olunması (Romatoid artrit,diyabet,nörolojik hastalıklar, böbrek ve akciğer hastalıkları)

-Bireyde diş eti büyümesi yapan immünosüpresanlar, antikonvülsanlar ve kalsiyum kanal blokörleri grubundaki ilaçların kullanması

-Kadınların hamilelik veya laktasyon döneminde olmaları

-Orta ve ileri gingivitis ile periodontitis varlığı

-Sigara kullanması

3.2 Çalışma Grupları ve Planı:

Çalışmada dahil edilme kriterlerine uygun olan her hastaya ilk olarak BPT ve sonrasında oral hijyen eğitimi verildi. BPT'nin tamamlanmasından 2 hafta sonra hastalar gingivektomi operasyonu için tekrar çağrılarak oral hijyen eğitimi (OHE) kurallarına uymayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamızda 1 test ve 1 kontrol olmak üzere toplam 2 grup planlandı.

Test bölgesi = Konvansiyonel yöntem ile gingivektomi sonrası yara yerine E-TZF konulup periodontal patla kapatılması

Kontrol bölgesi= Konvansiyonel yöntem ile gingivektomi sonrası yara yerinin yalnızca periodontal patla kapatılması

Hastalardan klinik periodontal ölçümler ve DOS örnekleri bütün test ve kontrol bölgelerinden ayrı ayrı operasyon öncesi (başlangıç) ve operasyon sonrası 14. gün ve 21. günlerde alındı. Ayrıca hastaların operasyon sonrası ağrı düzeylerini belirlemek için hastalardan operasyon sonrası aynı gün, 3. gün, 7. gün ve 14. günde Vizüel Analog Skalası (VAS) formunu doldurmaları istendi.

Operasyon sonrası kontrol için çağırılan hastalardan ağız içi fotoğraflar alınıp test ve kontrol bölgelerinin operasyon öncesi, operasyondan hemen sonra, 3., 7., 14., ve 21. günlerde epitelizasyon seviyeleri değerlendirildi.

3.3. Klinik Periodontal Ölçümler:

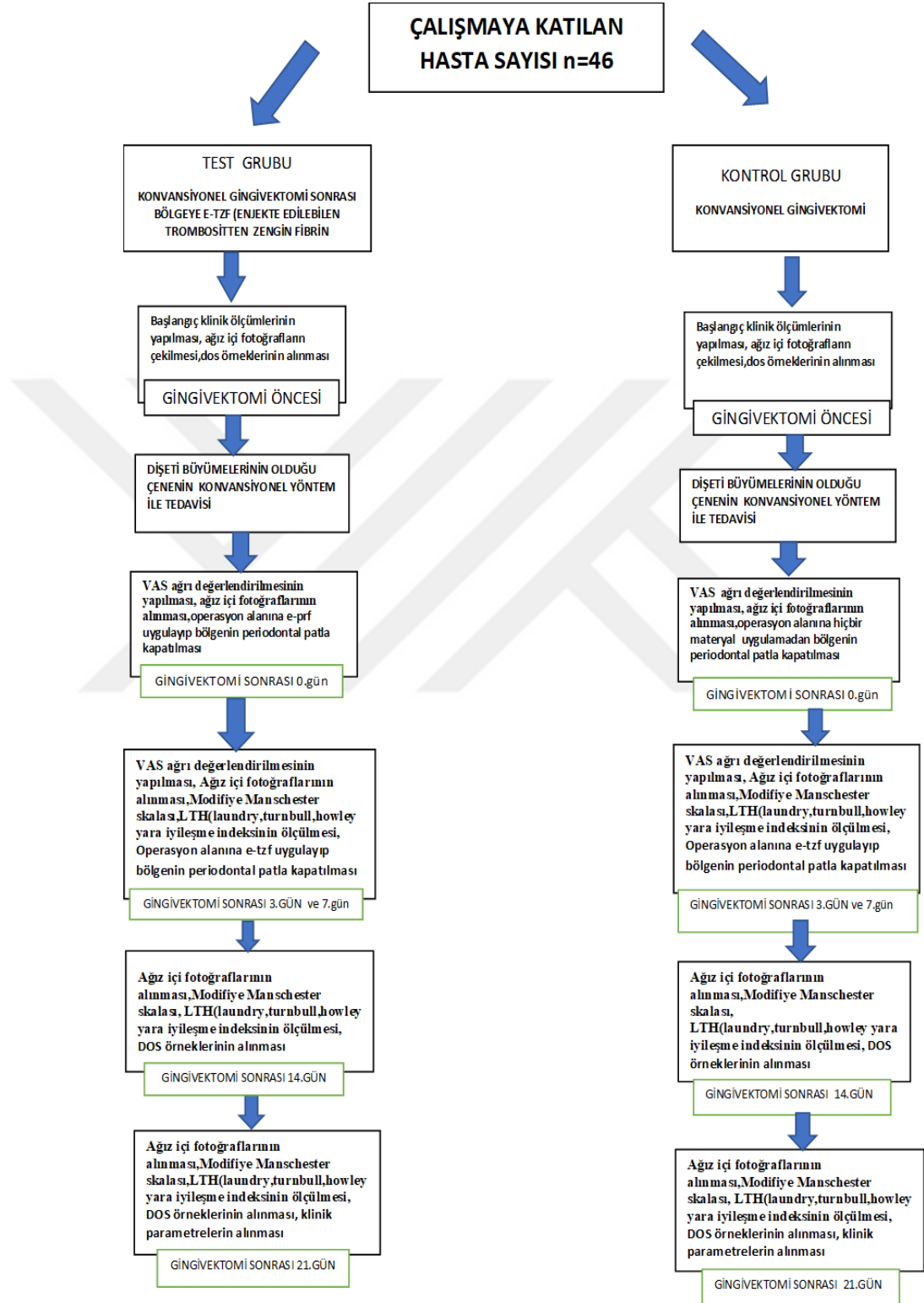
Çalışmaya üst ve alt çene anterior bölgede orta hatta komşu simetrik diş eti büyümleri dahil edildi. Operasyon öncesi hastalara yapılacak işlemler ayrıntılı bir şekilde anlatıldı.

Çalışma boyunca standardizasyonu korumak ve tek kör protokolünü uygulamak amacıyla bütün operasyonlar hastalara tek bir hekim (Ş.Ç) tarafından uygulandı. BPT'den 2 hafta sonra hastalar tekrar çağırıldı, oral muayeneleri yapıldıktan sonra operasyon öncesi bütün klinik parametreler 0,5 mm çapında Williams sondu (şekil 3.1) kullanılarak ölçüldü. Klinik periodontal ölçümler her bir dişin 6 bölgesinden (distobukkal, bukkal, mesiobukkal, distopalatinal/lingual, midpalatinal/lingual, mesiopalatinal/lingual) Williams sondu kullanılarak gingival indeks (Gİ), plak indeksi (Pİ), sondlanan cep derinliği (CD) ve sondalamayı takiben kanama (SK) miktarları ölçüldü. Ölçümler operasyon öncesi (başlangıç) ve operasyon sonrası 14. gün ve 21. günlerde yapıldı.



Şekil 3.1. Williams periodontal sondu

Tablo 3.1. Çalışma Protokolü



3.3.1. Plak İndeksi (Pİ):

Ağızdaki plak oluşumu ve birikim derecesini ölçmek için Silness-Löe plak indeksi (Pİ) kullanıldı (125).

Bu indekste, periodontal sond diş eti kenarına yakın bölgede diş yüzeyine paralel olarak diş eti oluşu bölgesinde gezdirilerek biriken plak miktarı skorlanır. Operasyon bölgesi pamuk peletlerle izole edilerek, her dişin altı bölgesinden [(disto-bukkal,mezio-bukkal,mid-bukkal,mezio-lingual (veya meziopalatinal), disto-lingual (veya disto-palatinal), mid-lingual (veya palatinal), bakteriyel plak ölçümleri yapıldı. Toplanan verilerin ortalaması, ölçüm alınan dişlerin Pİ değerleri toplamının, mevcut diş sayısı ile ölçülen diş yüzey sayısı çarpımına bölünmesiyle hesaplandı.

$$\text{Ortalama Pİ} = \frac{\text{Tüm dişlerdeki Pİ değerleri toplamı}}{\text{Mevcut diş sayısı} \times 6}$$

0-Serbest diş eti kenarında plak yok,

1-Serbest diş eti kenarı ve komşu diş yüzeyine tutunmuş, film şeklinde ve sonda yardımıyla görülen plak,

2-Diş eti cebi içerisinde ve komşu diş yüzeyinde çıplak gözle izlenebilen orta derecede yumuşak eklenti

3-Diş eti cebi ve komşu diş yüzeyinde yoğun bir şekilde yumuşak eklenti varlığı

3.3.2. Gingival İndeks (Gİ):

Diş etindeki enflamasyonun teşhisi için Löe-Silness gingival indeksi (Gİ) kullanıldı (125). Bu indeksin alınması sırasında, periodontal sond dişin uzun aksına dik olacak şekilde diş eti kenarına temas ettirilip diş yüzeyinde gezdirilerek oluşan kanama ve diş eti yüzey özelliklerine göre skorlama yapılır. Toplanan verilerin ortalaması, ölçüm alınan her dişin Gİ değerleri toplamının, mevcut diş sayısı ile ölçülen diş yüzey sayısı çarpımına bölünmesiyle hesaplandı.

$$\text{Ortalama Gİ} = \frac{\text{Tüm dişlerdeki Gİ değeri toplamı}}{\text{Mevcut diş sayısı} \times 6}$$

0-Sağlıklı diş eti,

1-Hafif enflamasyon, sondalamada kanama yok, renkte hafif değişiklik,

2-Orta derecede enflamasyon, sondalamada kanama, kırmızılık ve parlaklık,

3-Şiddetli enflamasyon, spontan kanamaya eğilim, belirgin kırmızılık ve ülserasyon,

3.3.3. Cep Derinliği (CD):

0,5 mm çapında Williams tipi sond ile yaklaşık 25 gr'lık bir kuvvet uygulamaya dikkat edilerek tüm dişlerin 6 noktasından cep tabanında direnç hissedilene kadar sond yerleştirilip serbest diş eti kenarından cep tabanına kadar olan mesafe milimetre cinsinden ölçülerek indeks formuna kaydedildi. Ölçüm alınan her dişin CD değerleri toplamının, mevcut diş sayısı ile ölçülen diş yüzey sayısı çarpımına bölünmesiyle toplanan verilerin ortalaması hesaplandı.

3.3.4. Sondlamada Kanama (SK):

Her dişin 6 yüzeyinde hafif bir basınçla sondlamadan 10 sn sonra kanama varsa (+) skoru, kanama yoksa (-) skoru verildi (126). Tüm ağız için sondlamada kanama yüzdesi, her diş için verilen skorların toplanıp diş sayısına bölünmesiyle belirlendi.

(-): Sondlamada kanama yok.

(+): Sondlamada kanama var.

3.4 DOS Örneklerinin Alınması

Gingivektomi sonrası diş eti oluşu sıvısındaki farklı zamanlarda oluşan VEGF ve FGF-10 miktarlarını karşılaştırmak için DOS örnekleri alındı.

Hastalardan operasyon için çağrıldıkları zaman operasyon öncesinde alt veya üst çenelerde gingivektomi yapılacak olan santral dişlerin midbukkalinden (11'in bukkalinden VEGF ve 21'in bukkalinden FGF-10 veya 41'in bukkalinden VEGF ve 31'in bukkalinden FGF-10) DOS örnekleri alındı.

Operasyon öncesi (başlangıç), 14. gün ve 21. günlerde işlem aynı bölgeden tekrarlandı. DOS kâğıt stripler ile alındı ve DOS örneği alınmadan önce;

- Tükürük kontaminasyonu engellendi,
- Bölgede pamuk rulo tamponlar aracılığıyla izolasyon sağlandı,
- Supragingival plak olması durumunda diş eti marjinine dokunmadan steril bir küretle uzaklaştırıldı.

Özel kâğıt şeritler, sulkus içerisine orta derecede bir direnç hissedinceye kadar yerleştirilerek 30 sn bekletildi (127) (Şekil 3.2). Kan ya da tükürük ile kontamine olan kâğıt şeritler değerlendirmeye alınmadı.

Veriler değerlendirilene kadar örnekler eppendorf tüpler içerisinde -20 derecede saklandı (128). Daha sonra elde edilen örnekler Enzyme Linked Immunosorbent Assay) ELİSA kiti yardımıyla üreticinin verdiği talimatlar doğrultusunda hazırlanarak ve her operasyon bölgesi için ortalama VEGF ve FGF-10 seviyeleri hesaplandı.



Şekil 3.2. DOS örneklerini toplamak amacıyla diş eti sulkusuna periopaper yerleştirilmesi

3.5 Fotoğrafların Alınması:

Hastalardan standart ağız içi fotoğraflar operasyon öncesi, operasyondan hemen sonra, 3., 7., 14., ve 21. günlerde belirli bir açı, uzaklık ve ışık derecesinde çekilip arşivlendi (Nikon D7500). Alınan tüm ağız içi fotoğraflar bir görüntü analiz programı (Image J 1.53e, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) ile taranarak epitelizasyon seviyesi ölçümleri yapıldı. Fotoğraf çekimi sırasında 10 mm'lik periodontal sond santral diş üzerine tutularak her hastadan çekilen fotoğrafların standardizasyonu sağlandı.

Standardizasyonun sağlanmasında:

-Fotoğraflar her seferinde aynı kişi tarafından çekildi,

-Her seferinde aynı fotoğraf makinası, aynı açı, uzaklık ve ışık değerlerinde, tripod mekanizması ile kullanıldı (127).

3.6. Başlangıç Periodontal Tedavisi (BPT)

Çalışmaya katılacak olan her hastalara öncelikle ultrasonik bir alet (EMS, Mini-Piezon, Nyon, İsviçre) aracılığıyla detertraj ve gerekli görülen durumlarda periodontal küretlerle (Gracey küret, SG 1/2, 3/4, 5/6, 7/8,11/12, 13/14; Hu-Friedy, Chicago, IL, ABD) kök yüzeyi düzleştirmesi yapıp, diş fırçası ve arayüz temizleme ekipmanlarını içeren (diş ipi, ara yüz fırçası vb) OHE verilerek hastaların başlangıç periodontal tedavileri tamamlanmıştır.

3.7.Gingivektomi Operasyonu

Çalışmaya 46 hasta dahil edildi ve her hastaya konvansiyonel yöntem ile gingivektomi uygulandı. İşlem yapılacak bölgelerin klinik ölçümleri yapıldı, işlem öncesinde DOS örnekleri alındı ve ağız içi fotoğraflarının çekilmesinin ardından, anterior diş bölgelerine lokal infiltrasyon anestezisi (Artikain HCl 80 mg/ml 0.010 mg/ml epinefrin) uygulandı. İnsizyon hatları işaretleyici presel kullanılarak belirlendi. 15 numaralı bistüri ucu (Broche® Medikal bistüri ucu; karbon çelik) kullanılarak belirlenen insizyon hattının 1-2 mm altından dişin apikaline doğru 45°açı yapacak şekilde eksternal bevel insizyon yapıldı. Orban periodontal bıçağı (Hu-Friedy, Chicago, IL, ABD) interdental alana yapılacak insizyonlar için kullanıldı.

İnsizyon tamamlandıktan sonra mikrocerrahi makas (Hu-Friedy, Chicago, IL, ABD) ve periodontal küretlerle kalan diş eti parçaları uzaklaştırılarak fizyolojik dişeti formuna en yakın form verilmeye çalışıldı.

Operasyon tamamlandıktan sonra boya materyali mira-2-tone (GMBH & Co., Duisburg, Germany) ile boyanan cerrahi alanın tespiti için aynı standartlarda fotoğraf çekimi yapıldı. Randomizasyon sonrası kontrol bölgeleri spontan iyileşmeye bırakıldı.

Test bölgelerine ise E-TZF uygulandı. Kontrol ve test bölgelerindeki cerrahi alanlar periodontal pat (Coepak, Isip, IL, ABD) ile kapatıldı.

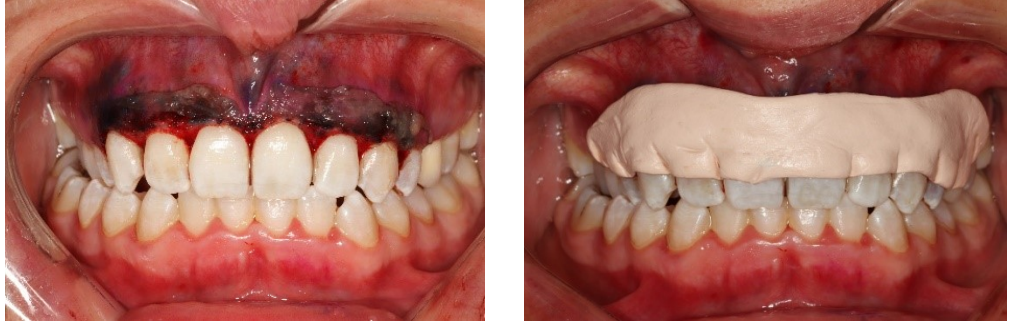
3.8. E-TZF'nin Elde Edilmesi ve Uygulanması

Hastaların antekübital veninden alınan kan antikoagülan içermeyen 10 ml cam kaplı plastik tüpte (Vacuette serum tüpleri, Greiner Bio-one) toplandı. Sohn ve ark. 'ları tarafından tavsiye edilen protokolde, tüpte toplanan venöz kan santrifüj cihazında (Hettich EBA 200) 2300 rpm'de (yaklaşık 692 g) 3 dakika santrifüje edildi.

Santrifüj sonrası tüpün üst kısmında elde edilen E-TZF bir enjektör aracılığıyla toplanarak metal godeye boşaltıldı. 15-20 dakika polimerizasyon amacıyla beklendi (Şekil 3.3). Polimerizasyon sonrası polimerize E-TZF cerrahi operasyon bölgesindeki yara yüzeyine uygulandı ve operasyon bölgesi periodontal pat ile kapatıldı (şekil 3.4).



Şekil 3.3. E-TZF'nin elde edilmesi. a) Santrifüj cihazı. b) Tüplerin santrifüj cihazına yerleştirilmesi c) Tam kanın santrifüj sonrası görünümü. d) E-TZF'nin metal godeye aktarıldığındaki görünümü. e) Polimerize E-TZF'nin operasyon bölgesine uygulanmadan önceki görünümü



Şekil 3.4. Gingivektomi ve gingovoplasti sonrası donör bölgeye E-TZF'nin uygulanması ve patla kapatılması

3.9. Cerrahi Operasyon Sonrası Öneriler

1. Hastalara çok soğuk ve çok sıcak yiyecekler tüketmemeleri, pat konulan yara bölgesini travmadan korumaları ve çok yumuşak besinler tüketmeleri tavsiye edildi.
2. Patın bir dahaki kontrol gününe kadar ağızda bulunması gerektiği, bu süre içinde patın zarar görmesi durumunda vakit geçirmeden kliniğimize gelmeleri gerektiği söylendi.
3. Hastalara %0.12'lik klorheksidin içeren gargara ve parasetamol içerikli analjezik (Parol 500 mg) reçete edildi.
4. Hastalardan sadece operasyon bölgesindeki dişlerini pat işlemi bitene kadar (14 gün) fırçalamamaları önerildi. Operasyon yapılmayan bölgelerde ise oral hijyeni sağlamaları söylendi.
5. Pat çıkarıldıktan sonra operasyon alanını yumuşak diş fırçasıyla fırçalamaları önerildi.

3.10. Hastaların Klinik Takibi

Hastalar gingivektomi operasyonları sonrası 3., 7., 14. ve 21. günlerde kontrole çağırıldı. Kontrol seanslarında değerlendirilen parametreler şunlardı:

1. Yara alanı bölgesinin mira-2-tone ile değerlendirilmesi.
2. Landry, Turnbull, Howley yara iyileşme indeksi kullanılarak yumuşak doku iyileşmesinin değerlendirilmesi.
3. Ağrının değerlendirilmesi.

3.10.1. Yara Alanı Bölgesinin Değerlendirilmesi

İyileşme sürecindeki yara alanı bölgesi mira-2-tone ile boyanarak 0.,3.,7.,14. ve 21. günlerdeki kontrollerde değerlendirildi (şekil 6).



Şekil 3.5. Kontrol grubu hastalarının ağız içi fotoğrafları. A) Operasyon öncesi B) Operasyondan hemen sonra C) Operasyon sonrası 3. gün D) Operasyon sonrası 7. gün E) Operasyon sonrası 14. gün F) Operasyon sonrası 21. gün



Şekil 3.6. Test grubu hastalarının ağız içi fotoğrafları. A) Operasyon öncesi B) Operasyondan hemen sonra C) Operasyon sonrası 3. gün D) Operasyon sonrası 7. gün E) Operasyon sonrası 14. gün F) Operasyon sonrası 21. gün

Gingivektomi operasyonu sonrasında hastaya;

- İşlem sonrasında operasyon bölgelerini korumaları, ön dişleriyle çiğneme yapmamaları ve çok sıcak, acı, baharatlı yiyeceklerden uzak durmaları söylendi,
- Oral hijyenini sağlanması için günde iki defa yumuşak diş fırçasıyla dişlerini fırçalamaları ve %0.12'lik klorheksidinli gargara kullanmaları tavsiye edildi.

3.10.2. Epitelizasyon Seviyelerinin Ölçümü:

İyileşme sürecindeki yara yüzeyi epitelizasyonu boyayıcı solüsyonla değerlendirildi. Bu işlem sırasında

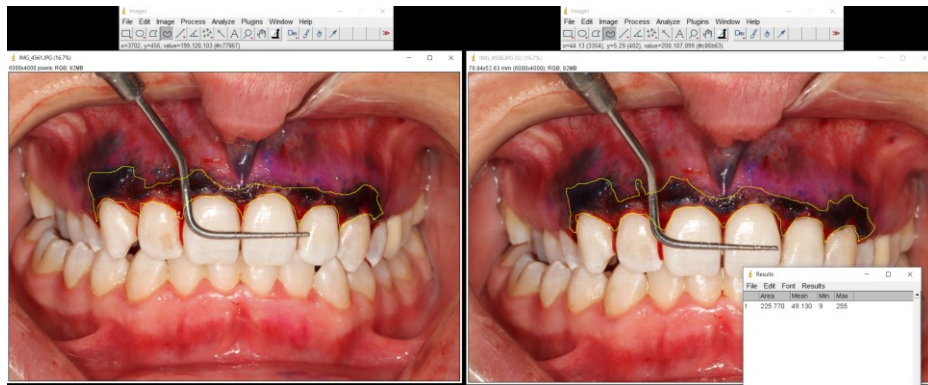
- Operasyon bölgesi izole edildi,
- Solüsyon taşıyıcı özel pamuk peletler aracılığı ile uygulandı,

-Fazla solüsyon hava-su spreyi ile uzaklaştırıldı.

Bu solüsyon; epitelizasyonun eksik olduğu, abrazyon alanları ve operasyon sonrası iyileşme sırasında epitelizasyon seviyesinin değerlendirildiği çalışmalarda kullanılmıştır (127). Operasyon sonrası aynı gün, 3., 7., 14. ve 21. günlerde test ve kontrol bölgelerinin epitelizasyonu değerlendirilmiştir.

Elde edilen fotoğraflardan yara yüzey epitelizasyonu Image J yazılım programı (National Institutes of Health, USA ImageJ 1.48V) kullanılarak değerlendirildi. Bu programda doğal ve yapay tüm oluşum yüzeylerinin görüntüleri morfolojik olarak tanımlanmaktadır.

Görüntü analiz programında aynı bireye ait post-operatif takip sürecinde alınan ardışık fotoğrafların standardizasyonu için şu yöntem kullanıldı: Operasyondan önce çekilen ilk fotoğrafta hastanın sol üst keser insizal kenar uzunluğu bir periodontal sond ile ölçülerek kaydedildi. Bu sayede bilinen gerçek uzunluğun ardışık fotoğraflardaki standardizasyonu açısından, programın 'Analyze' menüsündeki 'Set Scale' alt menüsünden, 'Known distance' bölümüne gerçek uzunluk değeri yazılarak aynı hastaya ait ardışık fotoğraflardaki gerçek uzunluk değerinin program tarafından 'hafızaya alınması' sağlandı. Bu işlem sonrasında hekim tarafından fotoğraf üzerinde sınırları çizilen boyalı alanlar 'Analyze' menüsündeki, 'Measure' alt menüsü kullanılarak hesaplandı. Yara alan ölçümü hesaplanarak elde edilen sayısal değerler exell programına kaydedildi (Şekil 3.7). Her ölçüm aşaması, her seferinde aynı araştırmacı tarafından yapıldı.



Şekil 3.7. İmage J programında boyalı alan hesaplanması

3.10.3. Modifiye Manchester Skar (MMS) Skalası:

Yara bölgesinin konturunu, distorsiyon durumunu ve renk uyumunu değerlendirmek amacıyla kullanıldı (128). Kontur durumu değerlendirilmesinde, yaranın çevresindeki komşu doku ile karşılaştırıldığında benzer görünüme sahipse en iyi kontur durumu (0 puan), hafif kabarıklık gözleniyorsa (1 puan), hipertrofik durum gözleniyor ise (2 puan) olarak değerlendirildi. Distorsiyon durumu değerlendirilmesinde, distorsiyon bulunmuyorsa (0 puan), hafif distorsiyon gözleniyorsa (1 puan), bariz distorsiyon görülüyor ise (2 puan) olarak sınıflandırıldı. Renk uyumu değerlendirilmesinde yaranın çevresindeki sağlıklı doku ile karşılaştırıldığında mükemmel ise (0 puan), hafif uyumsuzluk bulunuyorsa (1 puan), bariz uyumsuzluk gözlemlendiğinde ise (2 puan) olarak skorlandırıldı. Toplam puanın düşük olması onarımın zayıf olduğunu, puanın yüksek olması ise onarımın iyi olduğunu göstermektedir.

Modifiye Manchester Skar (MMS) Skalası			
	Renk uyumu	Kontur durumu	Distorsiyon durumu
Skor 0	Mükemmel	Benzer görünüm	Distorsiyon yok
Skor 1	Hafif uyumsuzluk	Hafif kabarıklık	Hafif distorsiyon
Skor 2	Bariz uyumsuzluk	Hipertrofik	Bariz distorsiyon

Tablo 3.2. MMS skalası

3.10.4. Landry, Turnbull, Howley İndeksi:

İyileşme periyodunu kızarıklık, granülasyon dokusu, kanama varlığı, süpürasyon ve epitelizasyona göre sınıflandıran Landry, Turnbull, Howley (LTH) indeksi kullanılarak yara iyileşmesi değerlendirilecektir. Bu indekste iyileşme durumuna 1 (çok kötü iyileşme) ile 5 (mükemmel iyileşme) arasında puan verilir (129).

LTH Yara İyileşme İndeksi

1-Çok Kötü

➤ Palpasyona cevap: kanamalı

- Doku rengi: %50'sinden fazlası hiperemik
- Granülasyon dokusu: mevcut
- İnsizyon kenarı: epitelize olmamış (insizyon kenarı uzağında epitel kaybı bulunmakta)
- Süpürasyon: mevcut

2- Kötü

- Palpasyona cevap: kanamalı
- Doku rengi: %50'sinden fazlası hiperemik
- Granülasyon dokusu: mevcut
- İnsizyon kenarı: epitelize değil, bağ dokusu açıkta

3-İyi

- Palpasyona cevap: kanama yok
- Doku rengi: %50'sinden az %25'inden fazla bir kısmı hiperemik
- Granülasyon dokusu: mevcut değil
- İnsizyon kenarı: bağ dokusu açıkta değil

4-Çok İyi

- Palpasyonda kanama yok
- Doku rengi: %25'inden daha az kısmı hiperemik
- Granülasyon doku yok
- İnsizyon marjinde konnektif doku ekspoze değil

5-Mükemmel

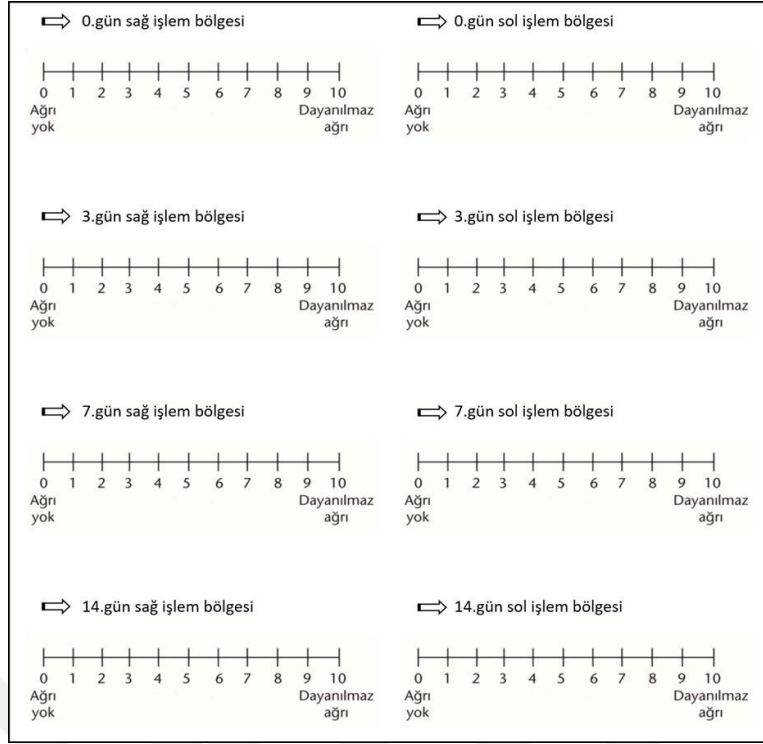
- Palpasyona cevap: kanama yok
- Pembe doku rengi
- Granülasyon dokusu: mevcut değil
- İnsizyon kenarı: bağ dokusu açıkta değil

LTH indeksi ile yapılan yara iyileşme periyodunun değerlendirilmesi 3. 7.ve 14. gün ile 21.gündeki kontrollerde yapılmıştır.

3.10.5 Ağrı Seviyesi Tespiti:

Çalışmamızda VAS ağrı skalası kullanılarak operasyon sonrası iyileşme sürecindeki ağrı seviyeleri tespit edilmiştir.

Skalada; diğer uca ‘dayanılmaz ağrı’, bir uca ‘hiç ağrı yok’ yazılmıştır ve her hastadan operasyon sonrası aynı gün, 3. Gün ve 7. gün, test ve kontrol bölgesi için ayrı ayrı olacak şekilde, o anki ağrı durumunu bu çizgi üzerinde işaretlemesi istenmiştir. Ağrının hiç olmadığı yerden hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin uzunluğu ölçülerek hastanın o anki ağrısını sayısal olarak belirlenmiştir (130).



Şekil 3.8.Görsel Analog Skalası

3.11. DOS Örneklerinin Biyokimyasal Analizi

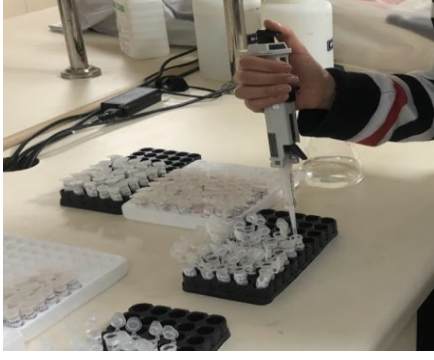
Hasta ve kontrol grubuna ait diş eti doku örnekleri eppendorf tüplere alınarak -20 derecede çalışma gününe kadar saklanmıştır (şekil 3.9).Diş eti doku numuneleri, 0.2 ml PBS (Fosfat tampon salin solüsyonu (ph:7.4) ilave edildi (şekil 3.10).



Şekil 3.9 -20'de saklanan hasta örnekleri



Şekil 3.10. Fosfat tampon salin solüsyonu



Şekil 3.11. Fosfat buffer salin solüsyonun uygulanması

Bir Hielscher (Almanya) sonikatörü ile 20000 devir/sn'de 1 dakikalık ultra-sonikasyon yapıldı (şekil 3.12).



Şekil 3.12. Hielscher sonikatörü

Diş eti oluşu sıvısı homojenatları daha sonra 10000 g'de 15 dakika santrifüjlendi ve süpernatant kullanıldı. FGF-10 ve VEGF düzeyleri ELISA (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai/China) kit, Thermo Scientific Multiskan FC Mikroplate (Thermo Fisher Scientific Instruments Co. Ltd. Shanghai/China) okuyucu ile 450 nm'de çalışılmıştır. Sonuçlar ng/L olarak ifade edilmiştir (şekil 3.13).



Şekil 3.13. Thermo Scientific Multiskan FC Mikroplate okuyucu

3.12. İstatistiksel Analiz

Normallik varsayımları Shapiro-Wilk test ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında bağımsız örneklemelerde t test (Independent samples t test), normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann–Whitney U testi; kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalarda ise normallik varsayımına göre tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) veya Friedman test kullanıldı, anlamlı farklılığın elde edilmesi durumunda ise Bonferroni düzeltmeli Post-Hoc testler uygulandı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki kare analizi ile incelendi. Bütün analizlerde IBM SPSS.25 programı kullanıldı ve anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

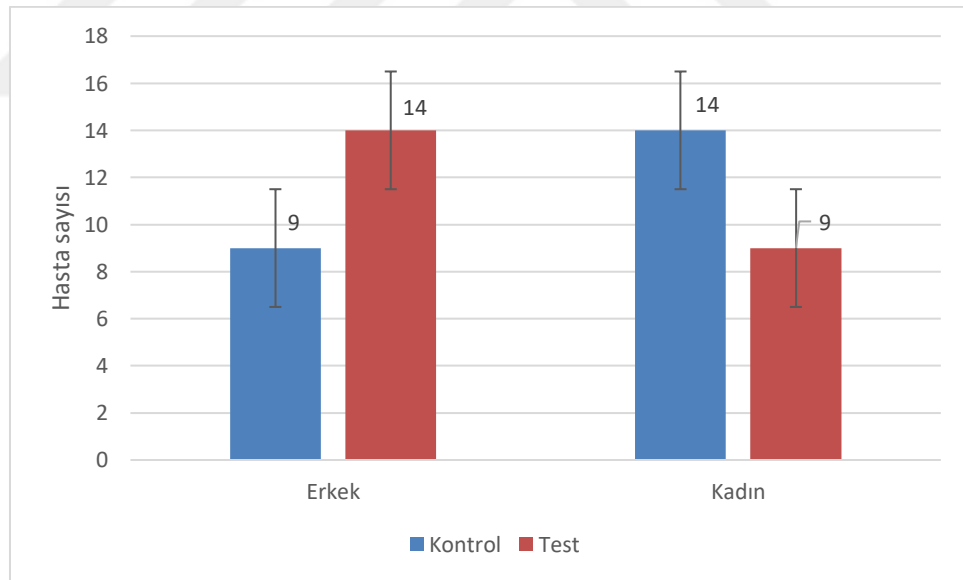
Çalışmaya 23 (%50) kontrol, 23 (%50) test grubuna olmak üzere toplam 46 hasta dâhil edildi (Tablo 4.1). Test grubundaki erkeklerin oranı (%60,9) kontrol grubundaki erkeklerin oranına göre (%39,1) daha yüksek bulunsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.238$).

Tablo 4.1. Gruplara göre cinsiyet dağılımı

	Grup				Toplam		p*
	Kontrol		Test		n	%	
	n	%	n	%			
Cinsiyet							0.238
Erkek	9	39.1	14	60.9	23	50	
Kadın	14	60.9	9	39.1	23	50	

*Ki kare analizi

Ayrıca gruplara göre cinsiyet dağılımları Şekil 4.1’de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Gruplara göre cinsiyet dağılımı

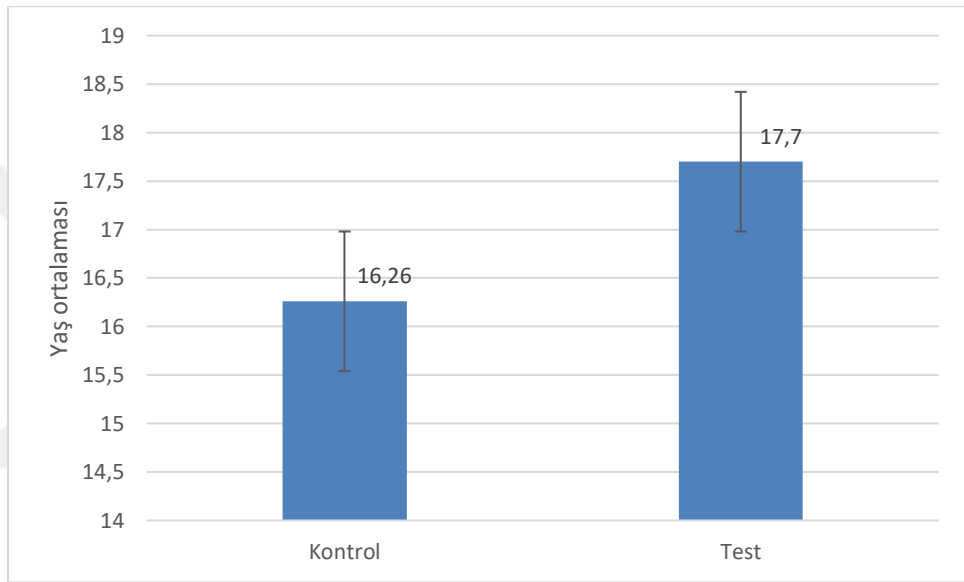
Bütün hastaların yaş ortalaması 16.98 ± 3.27 olarak bulundu. Gruplara göre incelendiğinde ise test grubunun yaş ortalaması 17.70 ± 3.92 kontrol gruba göre 16.26 ± 2.32 daha yüksek bulunsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.095$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Gruplara göre yaş ortalamasının karşılaştırılması

	n	Ort.±SS.	Medyan (Min. - Mak.)	p*
Grup				0.095
Kontrol	23	16.26 ± 2.32	15.00 (15.00 - 24.00)	
Test	23	17.70 ± 3.92	17.00 (15.00 - 28.00)	
Toplam	46	16.98 ± 3.27	15.00 (15.00 - 28.00)	

*Mann Whitney U test

Ayrıca kontrol ve test grubundaki hastaların yaş ortalamalarının karşılaştırılması Şekil 4.2’de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Gruplara göre yaş ortalamasının karşılaştırılması

4.2. Klinik Parametreler

4.2.1 Pİ,Gİ,CD ve SK’nın gruplara ve zamana göre karşılaştırılması

Gruplar arası karşılaştırma

Pİ açısından kontrol ve test grupları arasında başlangıç (p=0.517), 14.gün (p=0.082) ve 21.gün (p=0.138) ölçümlerinde anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Gİ açısından kontrol ve test grupları arasında başlangıç (p=0.103), 14.gün (p=0.733) ve 21.gün (p=0.397) ölçümlerinde anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Kontrol grubunun başlangıçtaki CD, test grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.032). Buna karşın, CD açısından kontrol ve test grupları arasında 14.gün (p=0.363) ve 21.gün (p=0.434) ölçümlerinde anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Kontrol grubunun başlangıçtaki SK yüzdesi test grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.019$). Ayrıca, kontrol grubunun 21.gündeki SK yüzdesi test grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.019$). Buna karşın, SK yüzdesi açısından kontrol ve test grupları arasında 14.gün ölçümünde anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.242$). (Tablo 4.3)

Grup içi karşılaştırma

Kontrol grubunda, Pİ açısından başlangıç, 14.gün ve 21.gün ölçümlerinde anlamlı bir farklılık bulundu ($p=0.011$). Eşleştirilmiş karşılaştırma (Pairwise Comparisons) testi, 21.gündeki Pİ'nin başlangıçtaki Pİ'ye göre anlamlı olarak azaldığını gösterdi. Test grubunda, ise plak indeksi açısından başlangıç, 14.gün ve 21.gün ölçümlerinde anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.100$).

Kontrol grubunda, Gİ açısından başlangıç, 14.gün ve 21.gün ölçümlerinde anlamlı bir farklılık bulundu ($p=0.001$). Post-Hoc testi, 21.gündeki Gİ'nin başlangıçtaki Gİ'ye göre anlamlı olarak azaldığını gösterdi ($p=0.001$). Test grubunda, Gİ açısından başlangıç, 14.gün ve 21.gün ölçümlerinde anlamlı bir farklılık bulundu ($p=0.039$). Post-hoc testi, 21.gündeki Gİ'nin başlangıçtaki Gİ'ye göre anlamlı olarak azaldığını gösterdi ($p=0.004$).

Kontrol grubunda, CD açısından başlangıç, 14.gün ve 21.gün ölçümlerinde anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0.001$). Post-Hoc testi, 21.gündeki CD'nin başlangıçtaki CD'ye göre anlamlı olarak azaldığını gösterdi ($p<0.001$). (Tablo 4.3)

Ayrıca, Post-Hoc testi, 14.gündeki CD'nin başlangıçtaki CD'ye göre anlamlı olarak azaldığını gösterdi ($p<0.001$). Test grubunda, CD açısından başlangıç, 14.gün ve 21.gün ölçümlerinde anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0.001$). Post-Hoc testi, 21.gündeki CD'nin başlangıçtaki CD'ye göre anlamlı olarak azaldığını gösterdi ($p<0.001$). Ayrıca, Post-Hoc testi, 14.gündeki CD'nin başlangıçtaki CD'ye göre anlamlı olarak azaldığını gösterdi ($p<0.001$).

Kontrol grubunda, SK yüzdesi açısından başlangıç, 14.gün ve 21.gün ölçümlerinde anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0.001$). Post-Hoc testi, 21.gündeki SK yüzdesinin başlangıçtaki SK yüzdesine göre anlamlı olarak azaldığını gösterdi ($p<0.001$). Ayrıca, Post-Hoc testi, 21.gündeki SK yüzdesinin 14.gündeki SK yüzdesine göre anlamlı olarak azaldığını gösterdi ($p=0.001$). Test grubunda, SK yüzdesi açısından başlangıç, 14.gün ve 21.gün ölçümlerinde anlamlı bir farklılık bulundu ($p=0.002$).

Post-Hoc testi, 21.gündeki SK yüzdesinin başlangıçtaki SK yüzdesine göre anlamlı olarak azaldığını gösterdi ($p=0.001$). Ayrıca, Post-Hoc testi, 21.gündeki SK yüzdesinin 14.gündeki SK yüzdesine göre anlamlı olarak azaldığını gösterdi ($p=0.002$). (Tablo 4.3)

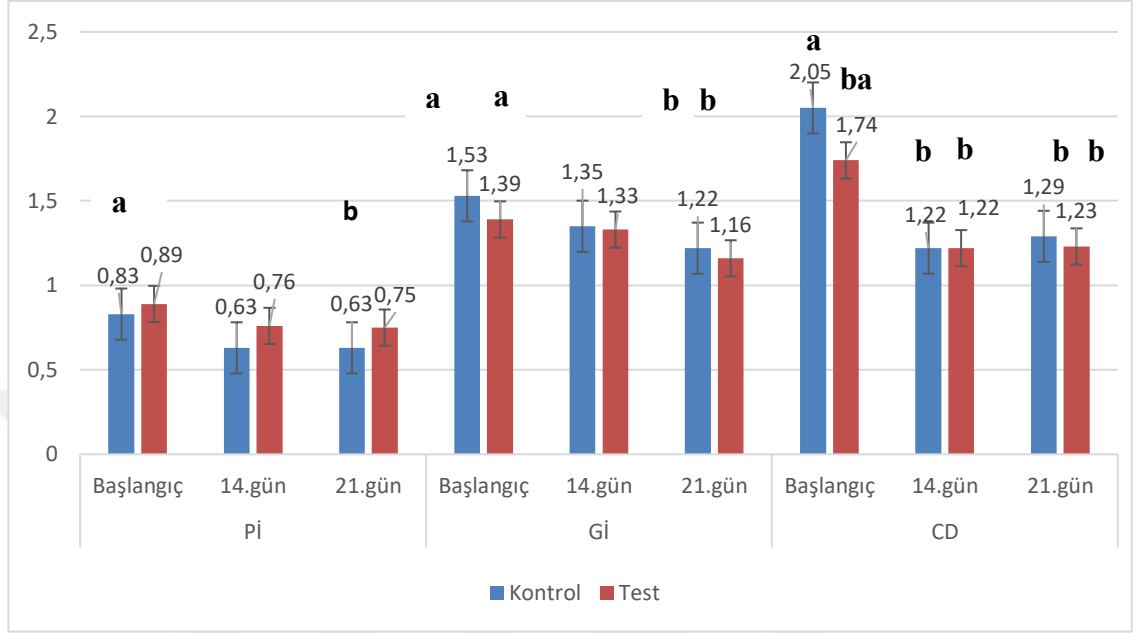


Tablo 4.3. Plak indeksi, gingival indeks, cep derinliği ve sondalamada kanamanın gruplara ve zamana göre karşılaştırılması

Parametre	Başlangıç		2. hafta		3. hafta		p
Plak indeksi	Ort. ± SS.	Medyan (Min. - Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min. - Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min. - Maks.)	
Kontrol	.83 ± .31	.86 (.36 - 1.47)	.63 ± .28	.66 (.13 - 1.30)	.63 ± .23	.63 (.19 - 1.05)	F=4.971 p=.011**
Test	.89 ± .29	.88 (.47 - 1.50)	.76 ± .23	.75 (.25 - 1.13)	.75 ± .29	.69 (.13 - 1.16)	F=2.429, p=.100**
Toplam	.86 ± .30	.86 (.36 - 1.50)	.69 ± .26	.66 (.13 - 1.30)	.69 ± .27	.68 (.13 - 1.16)	
p	t=-.653, p=.517*		t= -1.783 p=.082*		t= -1.510 p=.138*		
Gingival indeks							
Kontrol	1.53 ± .30	1.44 (1.05 - 2.27)	1.35 ± .24	1.36 (.97 - 2.00)	1.22 ± .21	1.25 (.80 - 1.58)	χ ² =14.814, p=.001****
Test	1.39 ± .23	1.36 (1.02 - 1.83)	1.33 ± .20	1.27 (.94 - 1.77)	1.16 ± .20	1.16 (.66 - 1.63)	χ ² =6.489, p=.039****
Toplam	1.46 ± .28	1.41 (1.02 - 2.27)	1.34 ± .22	1.32 (.94 - 2.00)	1.19 ± .21	1.17 (.66 - 1.63)	
p	U=190.500 p=.103***		U=249.000 p=.733***		U=226.000 p=.397***		
Cep derinliği							
Kontrol	2.05 ± .51	1.97 (1.22 - 3.02)	1.22 ± .19	1.13 (1.02 - 1.75)	1.29 ± .30	1.22 (1.00 - 2.22)	χ ² =27.022, p<.001****
Test	1.74 ± .45	1.66 (1.16 - 2.94)	1.22 ± .13	1.16 (1.11 - 1.55)	1.23 ± .25	1.13 (1.02 - 1.91)	χ ² =27.609, p<.001****
Toplam	1.90 ± .50	1.80 (1.16 - 3.02)	1.22 ± .16	1.13 (1.02 - 1.75)	1.26 ± .27	1.15 (1.00 - 2.22)	
p	U=167.000 p=.032***		U=223.500 p=.363***		U=229.000 p=.434***		
Sondalamada kanama							
Kontrol	46.19 ± 19.64	50.00 (8.33 - 80.50)	33.78 ± 15.19	30.50 (11.10 - 75.00)	21.23 ± 13.49	22.20 (2.77 - 61.10)	χ ² =16.652, p<.001****
Test	32.10 ± 20.16	30.50 (.38 - 75.00)	28.50 ± 16.90	25.00 (.72 - 77.70)	13.00 ± 6.96	13.80 (.00 - 27.70)	χ ² =12.575, p=.002****
Toplam	39.14 ± 20.93	37.45 (.38 - 80.50)	31.14 ± 16.11	27.70 (.72 - 77.70)	17.11 ± 11.40	15.20 (.00 - 61.10)	
p*	U=158.000 p=.019***		U=211.500 p=.242***		U=158.000 p=.019***		

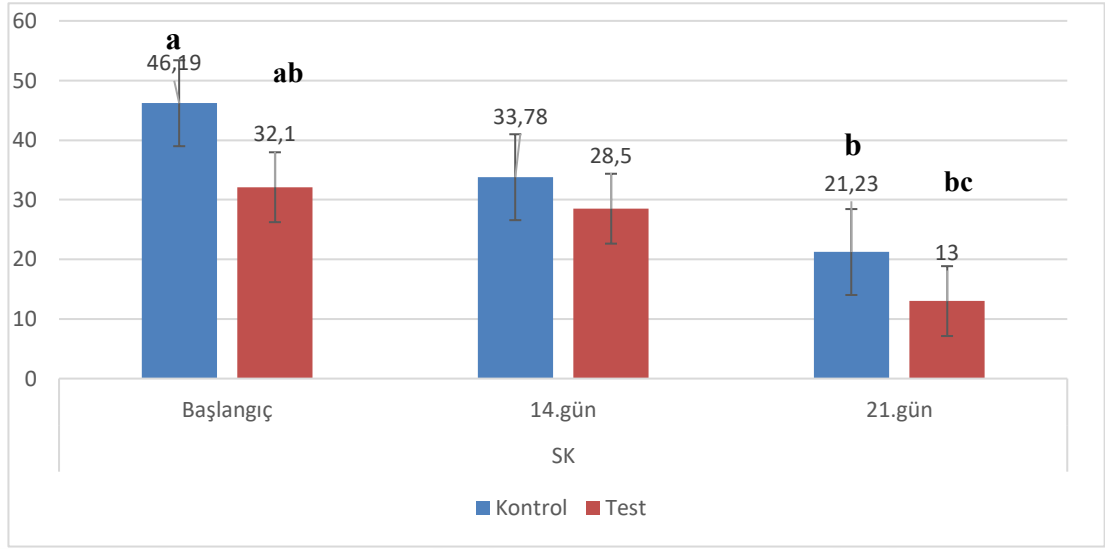
*Bağımsız örneklemelerde t test; **Tek yönlü tekrarlı varyans analizi; ***Mann Whitney U test; ****Friedman test

Pİ,Gİ VE CD'nin gruplara ve zamana göre karşılaştırılması Şekil 4.3'te gösterilmiştir. Tablolarda aynı harfle adlandırılmalar anlamlı fark olmadığını gösterirken, farklı harfle adlandırılmalar anlamlı fark olduğunu gösterir.



Şekil 4.3. Pİ,Gİ ve CD'nin gruplara ve zamana göre karşılaştırılması **Pİ:** Gruplar arası anlamlı bir fark yoktur. Grup içi karşılaştırmadaysa kontrol grubunda 21.günde başlangıca göre anlamlı bir azalma vardır. **Gİ:** Gruplar arası anlamlı bir fark yoktur. Grup içi karşılaştırmadaysa kontrol ve test grubunda 21.günde başlangıca göre anlamlı bir azalma vardır. **CD:** Gruplar arası karşılaştırmada, kontrol grubunun başlangıçtaki CD, test grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Grup içindeyse kontrol ve test grubunda 14. ve 21.günlerde başlangıca göre anlamlı azalma olmuştur.

SK'nın gruplara ve zamana göre karşılaştırılması Şekil 4.4'de gösterilmiştir.



Şekil 4.4. SK'nın gruplara ve zamana göre karşılaştırılması. Gruplar arası karşılaştırmada kontrol grubunun başlangıçtaki ve 21.gündeki SK yüzdesi test grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir. Grup içi karşılaştırmada ise kontrol ve test grubunun 21.gündeki SK yüzdeleri, başlangıca ve 14. güne göre anlamlı olarak daha düşüktür.

4.2.2 VEGF ve FGF10'nun gruplara ve zamana göre karşılaştırılması

Gruplar arası karşılaştırma

Kontrol grubunun başlangıçtaki VEGF değeri test grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$).

Kontrol grubunun 14.gündeki VEGF değeri test grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$).

Kontrol grubunun 21.gündeki VEGF değeri test grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$).

Kontrol grubunun başlangıçtaki FGF10 değeri test grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.001$).

Kontrol grubunun 14.gündeki FGF10 değeri test grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$).

Kontrol grubunun 21.gündeki FGF10 değeri test grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.001$). (tablo 4.4)

Grup içi karşılaştırma

Kontrol grubunda, VEGF değeri açısından başlangıç, 14.gün ve 21.gün ölçümlerinde anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.878$). Test grubunda, VEGF değeri açısından başlangıç, 14.gün ve 21.gün ölçümlerinde anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.260$).

Kontrol grubunda, FGF10 değeri açısından başlangıç, 14.gün ve 21.gün ölçümlerinde anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.568$). Test grubunda, FGF10 değeri açısından başlangıç, 14.gün ve 21.gün ölçümlerinde anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.568$). (tablo 4.4)

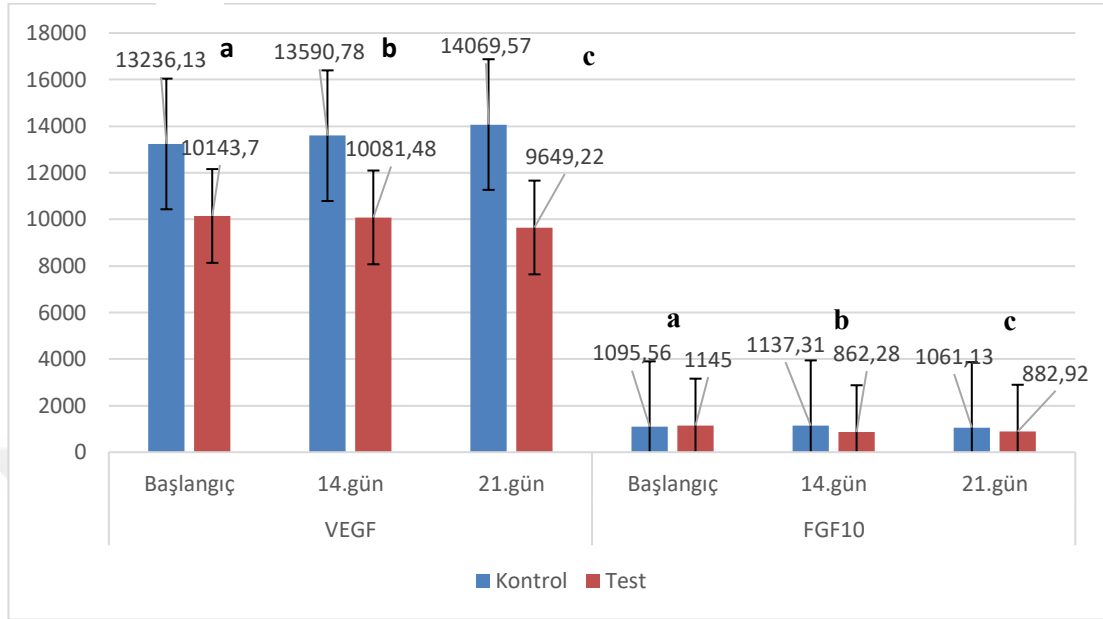


Tablo 4.4. VEGF ve FGF10'un gruplara ve zamana göre karşılaştırılması

Parametre	Başlangıç		2. hafta		3. hafta		
	Ort. ± SS.	Medyan (Min. - Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min. - Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min. - Maks.)	p
VEGF							
Kontrol	13236.13 ± 2223.54	13410.00 (6231.00 - 17240.00)	13590.78 ± 2883.74	13310.00 (4638.00 - 20120.00)	14069.57 ± 1908.60	13950.00 (10620.00 - 16790.00)	χ2=.261, p=.878**
Test	10143.70 ± 2036.89	10250.00 (3864.00 - 14240.00)	10081.48 ± 1685.56	9419.00 (7095.00 - 13050.00)	9649.22 ± 2303.02	10170.00 (1252.00 - 12680.00)	χ2=2.696, p=.260**
Toplam	11689.91 ± 2624.77	11405.00 (3864.00 - 17240.00)	11836.13 ± 2932.88	11815.00 (4638.00 - 20120.00)	11859.39 ± 3060.61	11760.00 (1252.00 - 16790.00)	
p*	U=57.500 p<.001*		U=53.500 p<.001*		U=19.000 p<.001*		
FGF10							
Kontrol	1095.56 ± 192.08	1095.00 (838.00 - 1637.00)	1137.31 ± 195.16	1169.00 (774.10 - 1456.00)	1061.13 ± 195.34	1060.00 (760.40 - 1656.00)	χ2=1.130, p=.568**
Test	1145.00 ± 1774.01	859.90 (162.80 - 9189.00)	862.28 ± 248.15	892.70 (214.60 - 1301.00)	882.92 ± 273.34	869.30 (226.10 - 1490.00)	χ2=1.130, p=.568**
Toplam	1120.28 ± 1247.90	953.90 (162.80 - 9189.00)	999.79 ± 260.87	959.30 (214.60 - 1456.00)	972.02 ± 251.59	995.25 (226.10 - 1656.00)	
p*	U=96.000 p<.001*		U=103.000 p<.001*		U=147.000 p=.010*		

*Mann Whitney test;**Friedman test.

VEGF ve FGF10'un gruplara ve zamana göre karşılaştırılması Şekil 4.5'te gösterilmiştir.



Şekil 4.5. VEGF ve FGF10'un gruplara ve zamana göre karşılaştırılması a. Kontrol grubunun başlangıçtaki VEGF değeri test grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ifade eder. ($p<0.001$). b. Kontrol grubunun 14.gündeki VEGF değeri test grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ifade eder. ($p<0.001$). c. Kontrol grubunun 21.gündeki VEGF değeri test grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$). a. Kontrol grubunun başlangıçtaki FGF10 değeri test grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu ifade eder. ($p<0.001$). b. Kontrol grubunun 14.gündeki FGF10 değeri test grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ifade eder. ($p<0.001$). c. Kontrol grubunun 21.gündeki FGF10 değeri test grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ifade eder. ($p=0.001$).

4.2.3. MMS ve LTH'nin gruplara ve zamana göre karşılaştırılması

Gruplar arası karşılaştırma

Kontrol grubunun 3. Gündeki MMS değeri test grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$).

Kontrol grubunun 7.gündeki MMS değeri test grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$).

Kontrol grubunun 14.gündeki MMS değeri test grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$).

Kontrol grubunun 21.gündeki MMS değeri test grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$).

Kontrol grubunun 3. Gündeki LTH değeri test grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.001$).

Kontrol grubunun 7.gündeki LTH değeri test grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.001$).

Kontrol grubunun 14.gündeki LTH değeri test grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.001$).

Kontrol grubunun 21.gündeki LTH değeri test grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.5).

Grup içi karşılaştırma

Kontrol grubunda, MMS değeri açısından 3. Gün, 7.gün,14.gün ve 21.gün ölçümlerinde anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0.001$). Post-Hoc testi, 21.gündeki MMS değerinin 14.güne göre ($p=0.002$), 7.güne göre ($p<0.001$) göre ve 3. Güne göre ($p<0.001$) anlamlı olarak azaldığını gösterdi ($p=0.001$). Ayrıca,14.gündeki MMS değerinin 7.güne göre ($p<0.001$) ve 3. güne göre ($p<0.001$) anlamlı olarak azaldığını gösterdi.Son olarak, 7.gündeki MMS değerinin 3. güne göre anlamlı olarak azaldığını gösterdi ($p<0.001$).

Test grubunda, MMS değeri açısından 3. Gün,7.gün,14.gün ve 21.gün ölçümlerinde anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0.001$). Post-Hoc testi, 21.gündeki MMS değerinin 14.güne göre ($p=0.002$), 7.güne ($p<0.001$) göre ve 3. Güne göre ($p<0.001$) anlamlı olarak azaldığını gösterdi ($p=0.001$). Ayrıca, 14.gündeki MMS değerinin 7.güne göre ($p=0.001$) ve 3. güne göre ($p<0.001$) anlamlı olarak azaldığını gösterdi. Son olarak, 7.gündeki MMS değerinin 3. Güne göre anlamlı olarak azaldığını gösterdi ($p<0.001$).

Kontrol grubunda, LTH değeri açısından 3. gün,7.gün,14.gün ve 21.gün ölçümlerinde anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0.001$). Post-Hoc testi, 21.gündeki LTH değerinin 14.güne göre ($p<0.001$), 7.güne ($p<0.001$) göre ve 3. Güne göre ($p<0.001$) anlamlı olarak azaldığını gösterdi ($p=0.001$). Ayrıca, 14.gündeki LTH değerinin 7.güne göre ($p=0.001$) ve 3. güne göre ($p<0.001$) anlamlı olarak azaldığını gösterdi. Son olarak, 7.gündeki LTH değerinin 3. güne göre anlamlı olarak azaldığını gösterdi ($p<0.001$).

Test grubunda, LTH değeri açısından 3.gün,7.gün,14.gün ve 21.gün ölçümlerinde anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0.001$). Post-Hoc testi,21.gündeki LTH değerinin 14.güne göre ($p<0.001$), 7.güne ($p<0.001$) göre ve 3. güne göre ($p<0.001$) anlamlı olarak azaldığını gösterdi ($p<0.001$).

Ayrıca,14.gündeki LTH değerinin 7.güne göre ($p=0.001$) ve 3. güne göre ($p<0.001$) anlamlı olarak azaldığını gösterdi. Son olarak,7.gündeki LTH değerinin 3. güne göre anlamlı olarak azaldığını gösterdi ($p<0.001$) (Tablo 4.5).

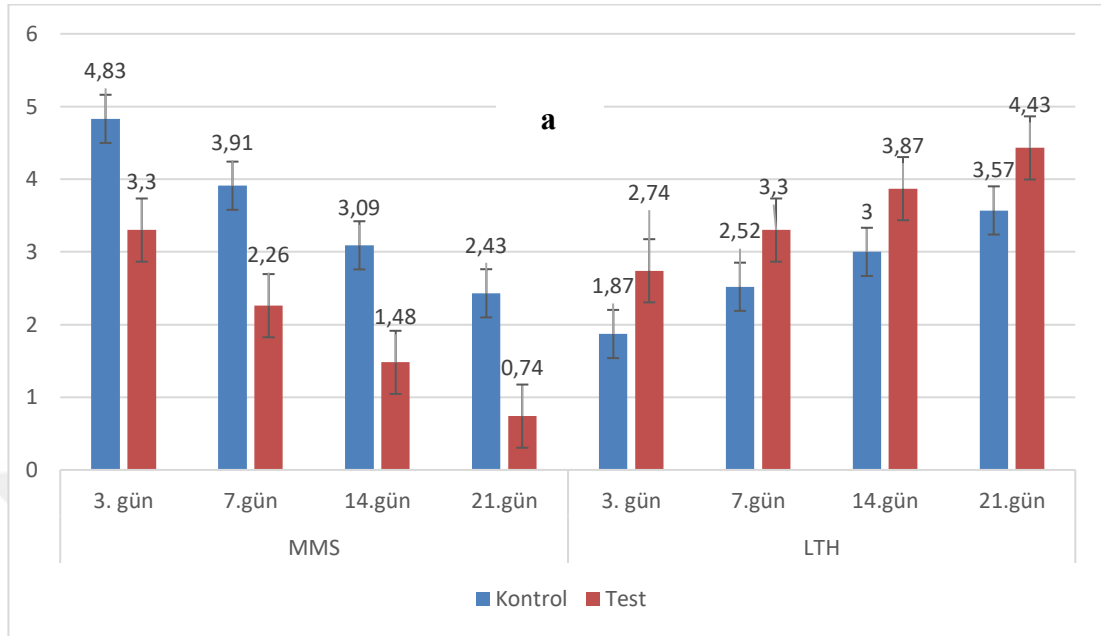


Tablo 4.5. MMS ve LTH'ın gruplara ve zamana göre karşılaştırılması

Parametre	3. gün		1. hafta		2. hafta		3. hafta		p**
	Ort. ± SS.	Medyan (Min. - Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min. - Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min. - Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min. - Maks.)	
MMS									
Kontrol	4.83 ± 1.07	5.00 (3.00 - 6.00)	3.91 ± 1.12	4.00 (2.00 - 6.00)	3.09 ± .85	3.00 (2.00 - 5.00)	2.43 ± .95	2.00 (.00 - 4.00)	$\chi^2=59.015$, p<.001
Test	3.30 ± .63	3.00 (2.00 - 4.00)	2.26 ± .75	2.00 (1.00 - 4.00)	1.48 ± .51	1.00 (1.00 - 2.00)	.74 ± .54	1.00 (.00 - 2.00)	$\chi^2=63.043$, p<.001
Toplam	4.07 ± 1.16	4.00 (2.00 - 6.00)	3.09 ± 1.26	3.00 (1.00 - 6.00)	2.28 ± 1.07	2.00 (1.00 - 5.00)	1.59 ± 1.15	1.00 (.00 - 4.00)	
p*	U=72.000 p<.001		U=63.000 p<.001		U=33.000 p<.001		U=33.500 p<.001		
LTH									
Kontrol	1.87 ± .63	2.00 (1.00 - 4.00)	2.52 ± .67	3.00 (1.00 - 4.00)	3.00 ± .67	3.00 (2.00 - 4.00)	3.57 ± .66	3.00 (3.00 - 5.00)	$\chi^2=55.573$, p<.001
Test	2.74 ± .45	3.00 (2.00 - 3.00)	3.30 ± .56	3.00 (2.00 - 4.00)	3.87 ± .34	4.00 (3.00 - 4.00)	4.43 ± .51	4.00 (4.00 - 5.00)	$\chi^2=58.345$, p<.001
Toplam	2.30 ± .70	2.00 (1.00 - 4.00)	2.91 ± .72	3.00 (1.00 - 4.00)	3.43 ± .69	4.00 (2.00 - 4.00)	4.00 ± .73	4.00 (3.00 - 5.00)	
p*	U=74.000 p<.001		U=112.000 p<.001		U=84.500 p<.001		U=94.500 p<.001		

*Mann Whitney test;**Friedman test.

MMS ve LTH'nin gruplara ve zamana göre karşılaştırılması Şekil 4.6'da gösterilmiştir.



Şekil 4.6. MMS ve LTH'nin gruplara ve zamana göre karşılaştırılması a. Kontrol ve test gruplarında tüm günlerde gruplar arası ve grup içi anlamlı fark bulunduğunu ifade eder.

4.2.4 VAS değerlerinin gruplara ve zamana göre karşılaştırılması

Gruplar arası karşılaştırma

VAS değerleri açısından kontrol ve test grupları arasında başlangıç ($p=0.226$) ve 7. gün ($p=0.538$) ölçümlerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.6).

Grup içi karşılaştırma

Kontrol grubunda, VAS değerleri açısından başlangıç, 3. gün ve 7. Gün ölçümlerinde anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0.001$). Post-Hoc testi, 7. Gün VAS değerinin 3. güne göre ($p=0.016$) ve başlangıca göre ($p=0.001$) anlamlı olarak azaldığını göstermiştir. Ayrıca, 3. gün VAS değeri başlangıca göre anlamlı olarak azaldığını göstermiştir ($p=0.004$).

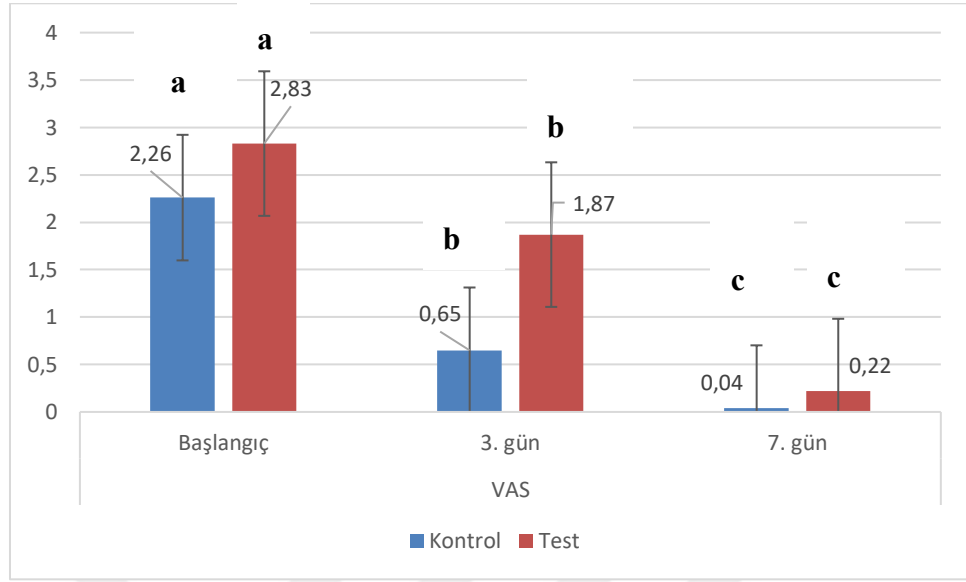
Test grubunda, VAS değerleri açısından başlangıç, 3. gün ve 7. gün ölçümlerinde anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0.001$). Post-Hoc testi, 7. Gün VAS değerinin 3. güne göre ($p=0.001$) ve başlangıca göre ($p<0.001$) anlamlı olarak azaldığını göstermiştir. Ayrıca, 3. gün VAS değeri başlangıca göre anlamlı olarak azaldığını göstermiştir ($p=0.006$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. VAS'ın gruplara ve zamana göre karşılaştırılması

Parametre	Başlangıç		3. gün		7. gün		p**
	Ort. ± SS.	Medyan (Min. - Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min. - Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min. - Maks.)	
VAS							
Kontrol	2.26 ± 3.11	1.00 (.00 - 10.00)	.65 ± 1.30	.00 (.00 - 5.00)	.04 ± .21	.00 (.00 - 1.00)	$\chi^2=21.830$, $p<.001$
Test	2.83 ± 2.81	2.00 (.00 - 10.00)	1.87 ± 2.53	1.00 (.00 - 10.00)	.22 ± .85	.00 (.00 - 4.00)	$\chi^2=29.123$, $p<.001$
Toplam	2.54 ± 2.94	2.00 (.00 - 10.00)	1.26 ± 2.08	.00 (.00 - 10.00)	.13 ± .62	.00 (.00 - 4.00)	
p*	U=210.500 p=.226		U=166.000 p=.019		U=252.500 p=.538		

*Mann Whitney test;**Friedman test.

VAS'ın gruplara ve zamana göre karşılaştırılması Şekil 4.7'de gösterilmiştir.



Şekil 4.7. VAS'ın gruplara ve zamana göre karşılaştırılması. Gruplar arası anlamlı bir fark yokken grup içi karşılaştırmada her iki grupta da 21.günde başlangıca göre anlamlı bir azalma görülmüştür.

4.2.5 Epitelize olmayan alan ölçüm'ün (mm²) gruplara ve zamana göre karşılaştırılması

Gruplar arası karşılaştırma

Kontrol grubunun başlangıçtaki epitelize olmayan alan ölçüm değeri test grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0.001$).

Kontrol grubunun 3. gün epitelize olmayan alan ölçüm değeri test grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Kontrol grubunun 7.gün epitelize olmayan alan ölçüm değeri test grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Kontrol grubunun 14.gün epitelize olmayan alan ölçüm değeri test grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Kontrol ve test grubunda ise 21.gün epitelize olmayan alan ölçüm değeri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0.111$). (Tablo 4.7)

Grup içi karşılaştırma

Kontrol grubunda, epitelize olmayan alan ölçüm değeri açısından başlangıç, 3. gün, 7.gün, 14.gün ve 21.gün ölçümlerinde anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0.001$). Post-Hoc testi, 21.gün epitelize olmayan alan ölçüm değerinin 14.güne ($p<0.001$), 7.güne ($p<0.001$), 3. güne ($p<0.001$) ve başlangıca göre ($p<0.001$) anlamlı olarak azaldığını göstermiştir.

Post-Hoc testi, 14.gün epitelize olmayan alan ölçüm değerinin 7.güne ($p<0.001$), 3. güne ($p<0.001$) ve başlangıca göre ($p<0.001$) anlamlı olarak azaldığını göstermiştir. Post-Hoc testi, 7.gün epitelize olmayan alan ölçüm değerinin 3. güne ($p<0.001$) ve başlangıca göre ($p<0.001$) anlamlı olarak azaldığını göstermiştir. Son olarak, Post-Hoc testi, 3. gün epitelize olmayan alan ölçüm değerinin başlangıca göre ($p<0.001$) anlamlı olarak azaldığını göstermiştir.

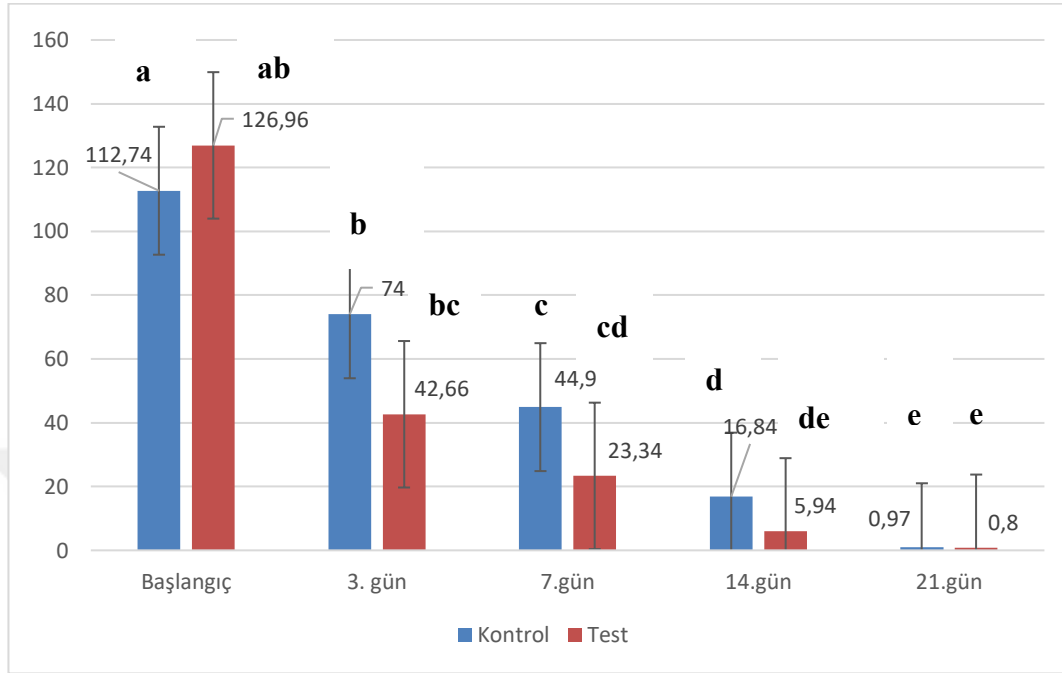
Kontrol grubunda, epitelize olmayan alan ölçüm değeri açısından başlangıç, 3.gün, 7.gün, 14.gün ve 21.gün ölçümlerinde anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0.001$). Post-Hoc testi, 21.gün epitelize olmayan alan ölçüm değerinin 14.güne ($p<0.001$), 7.güne ($p<0.001$), 3. güne ($p<0.001$) ve başlangıca göre ($p<0.001$) anlamlı olarak azaldığını göstermiştir. Post-Hoc testi, 14.gün epitelize olmayan alan ölçüm değerinin 7.güne ($p<0.001$), 3. güne ($p<0.001$) ve başlangıca göre ($p<0.001$) anlamlı olarak azaldığını göstermiştir. Post-Hoc testi, 7.gün epitelize olmayan alan ölçüm değerinin 3. güne ($p<0.001$) ve başlangıca göre ($p<0.001$) anlamlı olarak azaldığını göstermiştir. Son olarak, Post-Hoc testi, 3. gün epitelize olmayan alan ölçüm değerinin başlangıca göre ($p<0.001$) anlamlı olarak azaldığını göstermiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4. 7. Epitelize olmayan alan ölçüm (mm²)*ün gruplara ve zamana göre karşılaştırılması

Parametre Epitelize olmayan alan ölçüm	Başlangıç		3. gün		1. hafta		2. hafta		3. hafta		p**
	Ort. ± SS.	Medyan (Min. - Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min. - Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min. - Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min. - Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min. - Maks.)	
Kontrol	112.74 ± 9.21	110.00 (102.00 - 132.00)	74.00 ± 6.62	73.00 (65.00 - 90.00)	44.90 ± 6.23	45.00 (36.00 - 60.00)	16.84 ± 2.60	17.00 (12.00 - 22.00)	.97 ± .44	1.00 (.00 - 1.80)	U=92.000, p<.001
Test	126.96 ± 13.21	130.00 (102.00 - 145.00)	42.66 ± 2.57	42.70 (38.75 - 49.00)	23.34 ± 2.83	23.50 (18.50 - 28.50)	5.94 ± 1.56	6.00 (3.00 - 9.00)	.80 ± .34	.75 (.30 - 1.43)	U=92.000, p<.001
Toplam	119.85 ± 13.36	120.00 (102.00 - 145.00)	58.33 ± 16.60	57.00 (38.75 - 90.00)	34.12 ± 11.90	32.25 (18.50 - 60.00)	11.39 ± 5.90	10.50 (3.00 - 22.00)	.89 ± .40	.83 (.00 - 1.80)	
p*	U=101.000 p<.001		U=.000 p<.001		U=.000 p<.001		U=.000 p<.001		U=192.000 p=.111		

*Mann Whitney test;**Friedman test.

Epitelize olmayan alan ölçüm (mm^2)'ün gruplara ve zamana göre karşılaştırılması
Şekil 4.8'de gösterilmiştir.



Şekil 4.8. Grup içi karşılaştırmalarda her iki grupta da her günde anlamlı fark vardır. Gruplar arası karşılaştırmalarda 21.gün dışında anlamlı fark vardır.

5.TARTIŞMA

Diş eti büyümeleri akut veya enflamatuvar değişiklikler sonucu görülen, diş eti boyutlarındaki artış ile karakterize olan ve sık görülen bir diş eti hastalığıdır. Plak birikimi, kötü oral hijyen, hormonlar ve bazı ilaç kullanımları (antikonvülsanlar, immunsupresanlar, kalsiyum kanal blokerleri) başta olmak üzere diş eti büyümelerinin oluşması multifaktöriyel bir durum olarak görülmektedir. Ayrıca nadir olarak genetik faktörler de plak kaynaklı olmadan diş eti büyümesine yol açabilmektedir (1).

Kronik enflamatuvar diş eti büyümeleri; plak eliminasyonunu güçleştirebilir. Ayrıca estetik ve fonetik bozukluklar, patolojik cep oluşumuna ve daha sonrasında cep içi mikrobiyal aktivitenin artış göstermesiyle ataşman kaybı gibi durumlara neden olabilmektedir. Kronik enflamatuvar diş eti büyümelerinin tedavisinde ilk aşamada oral hijyen motivasyonunu sağlama, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesini içeren BPT uygulanmaktadır. BPT sonrası ödemin ve damarlanmanın azalması ile istenilen iyileşme gerçekleşebilir. Fakat fibrotik komponenti fazla olan kronik enflamatuvar diş eti büyümelerinde, BPT ile diş eti büzülemediği için kök yüzeyindeki eklentilere de kolay ulaşılamamaktadır. Dolayısıyla bu durum cerrahi tedaviyi gerektirir (2). Bu nedenle çalışma kriterlerimize uygun olan kişilere öncelikle BPT uygulandı; 2 hafta sonraki kontrollerinde yeterli seviyede ağız hijyenine sahip olan hastalar çalışmamıza dahil edildi.

Gingivektomi operasyonu, kronik enflamatuvar diş eti büyümelerinin fibrotik komponentini uzaklaştırmak, oral hijyen işlemlerinin yapılabilmesini kolaylaştırmak ve doğal anatomik konturları geri kazandırmak amacıyla sıklıkla uygulanmaktadır. Gingivektomi/gingivoplasti, diş eti büyümelerinin cerrahi tedavisinde altın standart olmuştur (21).

Diş eti büyümelerinin gingivektomi ile tedavisi; bistüri, lazerler, elektrocerrahi ve kemocerrahi yöntemleri kullanılarak yapılabilir (131). Waite ve ark.'ları yaptıkları çalışmada elektrocerrahi ve konvansiyonel yöntem ile yapılan gingivektominin, yara iyileşmesi üzerine olan etkisini incelemişlerdir. Elektrocerrahi ile gingivektominin komşu dokulara daha fazla hasar verdiğini, yara iyileşmesini geciktirdiğini ve daha fazla enflamatuvar yanıt oluşturduğunu bildirmişlerdir (132).

Shankar ve ark.'ları 2013 yılında yaptıkları çalışmada kronik enflamatuvar dişeti büyümelerinin ortodontik tedavi gören hastalarda sık görülen bir durum olduğunu ve diyet lazerle yapılan gingivektomi ve gingivoplasti operasyonlarının hekime kolaylık sağladığını belirtmişlerdir. Aynı zamanda diyet lazer ile gingivektomi yönteminin düşük hasta konforu, şişlik ve ağrı gibi postoperatif iyileşme problemlerini önleyebileceğini göstermişlerdir (133). Buna karşılık, Funde ve ark.'ları 2013 yılında yaptıkları çalışmada ilaca bağlı diş eti büyümesinin tedavisinde konvansiyonel yöntem, diyet lazer ve elektrokoterin etkinliğini ve iyileşme süreçlerini karşılaştırmışlar; lazer grubunda iyileşmenin elektrokotere göre daha hızlı, konvansiyonel yöntemle göre ise daha yavaş olduğunu rapor etmişlerdir (134). Taşkan ve ark. da yaptıkları çalışmada gingivektomi ve gingivoplasti için ND:YAG,ER:YAG,elektrokoter ve konvansiyonel yöntemleri kullanmışlar, konvansiyonel gruba göre ND:YAG ve elektrokoter kullanılan gruplarda daha çok ısı açığa çıktığı, iyileşmenin daha yavaş olduğu ve ağrı seviyesinin yüksek olduğu görülmüştür.Ağrı,ısı ve epitelizeasyon açısından ER:YAG ve konvansiyonel grup benzer bulunmuştur (135). Elektrocerrahi ve lazer yöntemi, hemoraji kontrolü açısından avantajlıdır. Ancak operasyon bölgesinde açığa çıkan ısı doku hasarı oluşturabilir. Konvansiyonel yöntemin maliyeti daha düşüktür, iyileşme daha hızlıdır ve kullanımı pratiktir. Bu karşılaştırmalar sonucunda çalışmamızda konvansiyonel yöntem tercih edilmesi kararlaştırıldı (135-137).

Sistemik hastalığa sahip veya buna bağlı ilaç kullanan, hamile veya laktasyon döneminde bulunan ve sigara kullanan bireylerde bu gibi durumların konağın immün yanıtını ve iyileşme sürecini etkilemesinden dolayı standardizasyonu sağlayabilmek amacıyla çalışmaya dahil edilmedi (138).

Çalışmamızda klinik periodontal parametrelerden Gİ ve Pİ, Löe-Silness gingival indeksi ve Silness-Löe plak indeksi kullanılmasıyla elde edildi. Bu indeksler günümüze kadar en çok tercih edilen ve en güvenilir indekslerdir (139.140).Ayrıca çalışmamızda SK verileri değerlendirilerek sondlama esnasında 10 sn içinde kanama görülmesi pozitif bir bulgu olarak belirlendi. Çalışmamızda ek olarak CD ölçümleri de yapıldı. Tüm klinik periodontal parametreler, her dişin 6 noktasından ölçülerek sonuçlarının yeterli hassasiyette değerlendirilmesi amaçlandı.

Pilloni ve ark.'ları diş eti büyümesi bulunan 10 hastaya BPT uygulamaları sonrası hastaları iki gruba bölerek 5 hastaya gingivektomi ve 5 hastaya flep cerrahisi operasyonu yapmışlardır. Bu cerrahi operasyonların Gİ,Pİ,SK ve CD parametreleri üzerine etkisini incelemişlerdir. Gingivoplasti operasyonunu elmas rond frez, gingivektomi operasyonunu ise Orban ve Kirkland bıçakları ile gerçekleştirerek fizyolojik diş eti konturunu yeniden oluşturulması amaçlanmıştır. Operasyon sonrası 6. haftada Gİ,Pİ,CD ve SK değerlerinde anlamlı bir azalma olduğunu belirtmişlerdir (141). Lione ve ark.'ları (142) ortodontik tedavi gören ve diş eti büyümesi görülen 60 hastaya BPT uyguladıktan sonra hastaları üç gruba ayırmışlardır. Kontrol grubuna BPT sonrası herhangi bir işlem uygulanmazken, test gruplarından birine konvansiyonel yöntemle gingivektomi ve diğer test grubuna diyet lazer ile gingivektomi operasyonu yapmışlardır. Hem konvansiyonel gingivektomi hem de lazer ile gingivektomi operasyonunun BPT'ye göre 1., 3. ve 6. ayda Pİ, Gİ, SK ve CD skorlarını azaltmada daha etkili olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızdaki iki grup arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmadı. Grup içi karşılaştırmada ise bu çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde gingivektomi operasyonu sonrası başlangıca göre 14. ve 21.günde Gİ, SK ve SD skorlarında azalmalar olduğu gözlemlendi. Kontrol grubunda da benzer şekilde azalma gözlenirken test grubunda Pİ açısından başlangıca göre bir fark gözlenmedi. Bunun sebebi hastaların operasyon sonrası oral hijyen sağlamadaki yetersizlikleri olabilir.

SK da ise kontrol grubunun başlangıçtaki sondlamada kanama yüzdesi test grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.14.gündeki gruplar arası karşılaştırmada bir fark bulunmazken, kontrol grubunun 21.gündeki sondalamada kanama yüzdesi test grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu durumun E-TZF'nin yara iyileşmesine olumlu etki etmesi sonucu enflamasyonu azaltması ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Subjektif bir kavram olan ağrı, “olası veya gerçek doku hasarı ile bağlantılı olan veya bu tür hasar açısından tanımlanan, hoş olmayan bir duygusal ve duyusal deneyim” olarak tanımlanmaktadır (143). Cerrahi operasyonlar sonrası görülen ağrı tipi akut ağrıdır. Hasta ne kadar başarılı bir operasyon geçirmiş olsa da oluşan doku hasarına bağlı olarak bölgede enflamatuvar yanıt meydana gelir, ağrı mediyatörleri ortama salınarak ağrı hissinin ortaya çıkmasına neden olur (144).

Ağrı seviyesini tanımlamanın en basit yolu, hastaya ağrısının var olup olmadığını sormaktır. Fakat her hasta ile iletişim kurulamayabileceği gibi, cevap alınan hastaların da doğru ve yeterli seviyede cevap veremediği durumlarda ağrı tanımlamasını yapmaları zor olacaktır (145). Bu nedenle değerlendirilmesi için bazı skalalardan yararlanılmaktadır.

VAS, uygulamasının kolay olması, ekonomik olması, hastaya doğru ve yeterli açıklama yapıldığında oldukça değerli sonuçlar elde edilmesi, yanıltıcı dış faktörlerden daha az etkilenmesi gibi avantajlara sahiptir (145,146). Bu avantajlarından dolayı çalışmada ağrı seviyesinin değerlendirmesi için VAS kullanılmasına karar verildi.

Klinik parametrelere ek olarak sübjektif (ağrı) değerlendirmeler de 1, 3, 7. günlerde yapılmıştır. Çalışmamızda test ve kontrol grubunda tüm zaman dilimlerine bakıldığında gruplar arası anlamlı bir farklılık yokken, grup içi karşılaştırmada operasyon sonrası ağrı seviyelerinin başlangıçta en yüksek seviyede olup zamana bağlı olarak anlamlı derecede azaldığı görüldü. Yara iyileşmesi devam ettikçe ağrının azalması beklenen bir durumdur.

Çalışmamızda gingivektomi ameliyatı sonrası LTH indeksi kullanılarak yara bölgesinin kanama durumu, granülasyon dokusu, renk ve süpürasyon varlığı değerlendirildi (129). Çalışmamızda tüm kontrol seanslarında (3.gün,7.gün,14.gün,21.gün) test grubundaki LTH değerleri daha yüksek bulundu. Benzer şekilde Bozkut E. ve ark. (147), gingivektomi ve gingivoplasti sonrası farklı trombosit konsantrasyonlarının (TZF, CGF, AFG) operasyon alanındaki yara iyileşmesi üzerine etkisini ölçerken LTH indeksinden faydalanmış ve 7.,14.,28.günlerdeki değerlendirmelerde, test gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek LTH indeks değerleri bulmuşlardır. Test grupları arasında herhangi bir kontrol seansında anlamlı bir fark bulunmadı. Kızıltoprak ve ark. ise AFG (otojen fibrin yapıştırıcı) ve E-TZF'nin serbest diş eti grefti operasyonunda verici alandaki yara iyileşmesi üzerine etkisini değerlendirirken LTH indeksinden faydalanmış ve tüm kontrol seanslarında (3.gün,7.gün,14.gün,28.gün,3.ay) AFG uygulanan yüzeylerde kontrol grubu ve E-TZF uygulanan yüzeylere göre daha yüksek LTH indeks değerleri bulmuşlardır (148).

MMS skalası yaranın konturunu, distorsiyonunu ve rengini değerlendirmek için kullanılan bir ölçektir (128). Bu üç kategoriden elde edilen değerlerin toplamı yaradaki onarım derecesini göstermekte olup toplam skor 0 ile 6 arasında değişmektedir, düşük skorlar daha iyi bir onarım olduğunu göstermektedir. Samani ve ark. yaptıkları split-mouth çalışmada, SDG operasyonu sonrası verici bölgede TZP'nin yara iyileşmesi üzerindeki etkisini araştırmışlardır. MMS skorlarının TZP grubunda tüm zaman aralıklarında ve özellikle de 7.günde anlamlı derecede daha iyi olduğu görülmüştür (149). Bu çalışmaya benzer şekilde, Kızıltoprak ve ark. yaptığı çalışmada da iyileşme sürecinin değerlendirmesini MMS skalası ile yapıldı. 3. ve 7. günlerdeki MMS skorları incelendiğinde, AFG ve E-TZF grupları arasında anlamlı farklılık görülmezken, AFG ve E-TZF gruplarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha iyi olduğu görülmüştür. 14. gün ve 28.gündeki MMS skorlarına bakıldığında, AFG grubunda görülen iyileşmenin kontrol ve E-TZF grubuna göre daha anlamlı olduğu görüldü. Kontrol ve E-TZF grupları arasında ise anlamlı farklılık bulunmadı (148). Bizim yaptığımız çalışmada ise MMS skoru tüm kontrol seanslarında (3.gün, 7.gün, 14.gün ve 21.gün) test grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

Gingivektomi operasyonu sonrasında yara yüzeyinde 7-14 gün içinde yüzey epitelizeasyonu tamamlanmaktadır. Keratinizasyonun da oluşmasıyla birlikte iyileşme 1 ay içinde tamamlanmaktadır (2,150). Gingivektomi operasyonu sonrası ilk 28 gündeki keratinizasyon derecesi, cerrahi öncesi ile karşılaştırıldığında daha düşük seviyede seyreder. İyileşmenin 4. gününden itibaren azaldığı gözlenen vazodilatasyon ve damarlanmanın 16. günde hemen hemen normal seviyeye geldiği görülür. Bağ dokusunun tamamıyla onarılması ise yaklaşık olarak 7 hafta sürmektedir (2).

Gingivektomi operasyonları sonrası oluşan yara iyileşmesinin değerlendirilmesini araştıran çalışmalarda en önemli kriterlerden biri operasyon bölgesindeki epitelizeasyon seviyeleri olmuştur.

Literatürde sekonder iyileşmeye bırakılan yaraların abrazyon alanlarını, epitelizeasyonun tamamlanmadığı bölgeleri ve operasyon sonrası iyileşme sürecinde epitelizeasyon seviyesini değerlendirmek için diğer yöntemlere göre daha objektif olan boyayıcı bir solüsyonunun kullanıldığı görülmektedir (Mira-2-tone, GMBH ve Co., Duisburg, Germany) (127,151).

Bu solüsyon; diş etindeki epitelizasyonun tamamlanmadığı alanların ve abrazyon alanlarının değerlendirilmesi amacıyla birçok çalışmada kullanılmıştır (127,152,153). Örneğin; Bozkurt ve arkadaşları, gingivektomi sonrasında farklı trombosit konsantrlerinin yara iyileşmesi üzerindeki etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında,3.,7. ile 14.günlerdeki yara yüzeyi epitelizasyonunu bu solüsyon ile kontrol etmişlerdir. Bu solüsyon diş eti epitelinin aşınmış olduğu veya olmadığı ya da keratinizasyonun yetersiz olduğu bölgelerde koyu renkte boyanmaya sebep olmuştur (147). Solüsyon uygulanması sonrası çekilen standardize fotoğrafları bir görüntü analiz programına (ImageJ 1.31o, National Institutes of Health, Bethesda, Md) aktararak bilgisayar ortamında, koyu renkte boyanan bölgelerin alan hesaplamasını yapmışlardır. Programın yaptığı hesaplamaların sonuçları uluslararası değerlendirmelerde kabul görmektedir ve kalibre edilmiştir (154). Kullanımının kolay ve ücretsiz olması bu yazılımı diğer yazılımlardan farklı kılmaktadır.Ayrıca standardize görüntülerin değerlendirilebilmesi için güvenilir bir metod olarak kabul edilebilmekte ve sübjektiviteyi minimize etmektedir (127,155,156).

Image J programının bahsedilen avantajları nedeniyle çalışmada gingivektomi ve gingivoplasti sonrası oluşan yara alanında iyileşme durumunu değerlendirmek ve diş etindeki koyu boyanan alan ölçümünün hesaplanmasında bu yazılımın kullanılması tercih edildi. Görüntü analiz sonuçlarına göre her iki grupta da gingivektomi operasyonu yapıldıktan itibaren 21. güne kadar epitelize olmayan alanlar düzenli olarak azalma gösterdi. Bu azalma her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlıydı; 14 ve 21. günlerde epitelizasyonun büyük bir çoğunluğu test ve kontrol grubunda sorunsuz bir şekilde tamamlandı. Gruplar arası karşılaştırmadaysa test grubunda ölçülen epitelize olmayan alanlar 3.gün,7.gün ve 14 günde kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşükken 21.günde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı.21.günde her iki grupta da keratinizasyonun tamamlanmış olması bu durumun nedenidir.

Cerrahi işlem sonrası dokuda meydana gelen yara, iyileşme sürecinde pıhtının oluşması, enflamatuvar hücrelerin birikmesi, granülasyon dokusunun oluşması, anjiogenezis, yara kontraksiyonu ve destek dokunun yeniden şekillenmesi basamaklarını içerir.

Gingivektomi operasyonları sonrası sekonder yara iyileşmesi görülür ve bu yara iyileşmesinde yara kenarları primer olarak kapatılmadığından dolayı iyileşme primer yara iyileşmesine göre daha geç tamamlanır (39).

Gingivektomi sonrasında iyileşme sürecini etkileyebilecek birçok çevresel faktör bulunmaktadır. Normal iyileşme sürecini etkileyebilecek bu faktörler; çığneme esnasında yiyeceklerin meydana getirdiği travma, kompleks ve heterojen ağız florası, operasyon sonrası oral hijyenin sağlanmasının zorlaşmasına bağlı olarak artan mikrobiyal dental plak seviyesidir (157). Bu nedenle yara iyileşme süresinin kısaltılması, hasta konforunun artırılması, klinik sonuçların geliştirilmesi amacıyla birçok terapötik ajan kullanılmıştır (158). Uygun yara bakımı ve antimikrobiyal tedaviyle iyileşme sürecinin hızlandırılabilceği düşünülmesine rağmen kullanılan mevcut kemoterapötik ajanlarla yara iyileşme süresini kısaltma konusunda istenilen sonuçlar elde edilememiştir (159). Yapılan çalışmalarda, sodyum hipoklorit, klorheksidin, hidrojen peroksit, povidon iyodür gibi kimyasal ajanların gingival fibroblast hücreleri ve epitelyal hücreler üzerine sitotoksik etkileri olduğu gösterilmiştir (159,160). Bununla beraber antiseptik ajanlar yerine kullanılabilecek bitkisel preparatların da antienflamatuvar, antimikrobiyal ve yara iyileşmesi üzerine etkilerini inceleyen çalışmaların sonuçlarının çelişkili olduğu bildirilmiştir (161–164).

Literatüre bakıldığında gingivektomi ve gingivoplasti operasyonlarından sonra yara iyileşmesine olumlu katkı sağlamak amacıyla birçok farklı uygulamanın gerçekleştirildiği ancak avantaj ve dezavantajlarının yanında hala altın standart olarak kabul edilen bir uygulama bulunmamaktadır. Çalışmamızda tamamen otojen olması sebebiyle herhangi bir yan etkiye ve direnç gelişmesine neden olmayacak maliyeti düşük ve kullanımı kolay trombosit konsantrinin yara iyileşmesine etkileri incelendi.

Diş hekimliğinde trombosit konsantrileri, geniş kullanım alanı bulan fibrin materyallerdir (113). Trombosit konsantrilerinin üç boyutlu fibrin yapısı içine gömülü enflamatuvar ve antienflamatuvar sitokinler ile FGF, VEGF, TGF gibi birçok büyüme faktörü iyileşme sürecini hızlandırmaktadır.

Miron ve ark.'ları (165) yayınladıkları derlemede, TZF'nin trombositler ile onların uyardığı sitokinler ve büyüme faktörlerinin doku tamiri ve anjiyogeneizde etkili olan hücreleri uyarak iyileşmeyi hızlandırdıklarını öne sürmüşlerdir.

Choukroun ve ark.'ları (111) ile Del Corso ve ark.'ları (166) çalışmalarında, TZF'nin yüzeyinin açıkta bırakıldığı ve primer kapanmanın sağlanamadığı alanlarda gingival fibroblastların yara bölgesine göçünü, fibrin yapı içine gömülü sitokinler aracılığıyla uyatarak, yumuşak doku iyileşmesi sağladığını göstermişlerdir.

Wang ve ark. pürüzlü ve pürüzsüz titanyum implant yüzeylerinden elde edilen fibroblastların hareketleri üzerinde E-TZF ve TZP'yi karşılaştırmışlardır. E-TZF'nin, TZP'ye kıyasla daha fazla TGF- β , PDGF, fibronektin, kolajen-1 ve mesajcı RNA seviyelerini indüklediğini ve daha yüksek seviyede hücre migrasyonu sağladığını gözlemlemişlerdir. Ayrıca, en yüksek kolajen-1 sentezinin E-TZF grubunda bulunduğu bildirilmiştir (95). Büyüme faktörleriyle birlikte E-TZF'de üretilen üç boyutlu fibrin, iyileşme süresi boyunca uygun biyoaktiviteyi sürdüren kontrollü bir salınma sistemi oluşturur (120). Bu özellik, ürünü uyumlu ve ülserler gibi geniş yüzey alanına sahip iyileşmeyen yaraların tedavisi için TZF pıhtısına iyi bir alternatif yapar.

Kızıltoprak ve ark. serbest diş eti grefti operasyonu yaptıkları hastalarda verici alandaki sekonder yara yeri için AFG ve E-TZF'den faydalanmışlar, 3. ve 7. günlerde hastaların hiçbirinde epitelizeasyonun tamamlandığı gözlenmezken, 14. günde test gruplarında (AFG grubu (%58,3), E-TZF (%41,7)) kontrol grubuna (%0) göre epitelizeasyonun tamamlanması açısından anlamlı fark bulunmuştur. Test grupları arasında ise anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (148).

Bozkurt ve ark ise gingivektomi/ gingivoplasti yaptıkları hastalarda işlem sonrası operasyon alanına farklı trombosit konsantrelerini uygulamışlar ve epitelizeasyon seviyeleri açısından test grupları arasında bir fark gözlenmezken kontrol grubuna göre epitelizeasyon seviyesinin daha yüksek olduğu görülmüştür (147). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla tutarlı şekilde E-TZF uygulanan grupta kontrol grubuna göre daha yüksek epitelizeasyon seviyesi görüldü.

Çalışmamızda gingivektomi operasyonu sonrası yara iyileşmesini değerlendirmek amacıyla biyokimyasal analizler de gerçekleştirildi.

Bunun için hastalardan operasyon öncesi ve sonrası 14 ve 21. günlerde DOS örnekleri alınmış; FGF-10 ve VEGF değerleri eliza yöntemiyle incelenmiştir. Kontrol grubunun başlangıçtaki, 14. ve 21.günlerdeki VEGF değerleri test grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Kontrol grubunun başlangıçtaki FGF-10 değeri test grubuna göre anlamlı olarak daha düşükken, kontrol grubunun 14. ve 21.günlerdeki FGF-10 değeri test grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Grup içi karşılaştırmalarda ise anlamlı bir fark görülmemiştir.

FGF-10 reepitelizasyon sürecindeki en önemli araçlardan birisidir (34,65). Yara (71) iyileşmesinde fibroblastların IL-6 VE KGF-2 (FGF-10) ekspresyonu, keratinositlerin çoğalmasına ve göç etmesine neden olur (34). Granülasyon dokusunda VEGF'nin artan ekspresyonu ile bağlantılı olarak FGF yeni oluşan kan damarlarının sayısını artırır (167). Jimenez ve ark. ratlarda yaptıkları bir çalışmada yara iyileşmesi için topikal olarak FGF-10'a başvurmuşlar ve başarılı sonuçlar elde etmişlerdir (65). Benzer şekilde Pan ve ark yaptıkları bir hayvan çalışmasında FGF-10'u Polisakkarit hemostaz mikroküreleri (PHM)'yle bir araya getirerek kontrollü FGF-10 salınımı gerçekleştirmişler ve yara iyileşmesinin hızlı olması adına başarılı olmuşlardır (168).

VEGF, kollajen birikimi, anjiyogenez ve epitelizasyon dahil olmak üzere birçok mekanizma yoluyla yara iyileşmesini uyarır. Klinik ortamda, VEGF'nin mitojenik, kemotaktik ve geçirgenlik etkileri, arteriyel tıkaçıcı hastalık ve diyabette iyileşmeyen yaralarda onarımın desteklenmesine potansiyel olarak yardımcı olabilir. Kontrol grubunda FGF-10 ve VEGF değerlerinin 14.ve 21.günlerde daha yüksek çıkmış olması test grubunda yara iyileşmesinin daha hızlı olmasına bağlı olarak epitelizasyonun daha önce tamamlanması ve değerlerin düşmesiyle ilgili olabilir. Grup içi karşılaştırmalarda ilk günle 21.gün arasında fark olmaması ise bu parametrelerinin enflamatuvar bir durumda artması sonrası 3.günde zirveye ulaşp,1.haftada eski değerine geri dönmesiyle ilgilidir (71,167).

Çalışmanın sınırlılıkları göz önüne alındığında, sonuçları desteklemek amacıyla operasyon bölgesinden patolojik değerlendirme amaçlı dış eti homojenatı alınamaması bir eksiklik olarak görülebilir. Ayrıca DOS örneklerinin daha sık aralıklarla alınması bölgedeki kan ve tükürükten kaynaklı sağlıklı örnekler alınmasında yaşanan zorluğa bağlı olarak gerçekleştirilememiştir.

Gingivektomi/gingivoplasti sonrası yara iyileşmesi ve reepitelizasyon sürecinde VEGF ve FGF-10 değerlerinin etkisinin daha iyi yorumlanabilmesi için, yara maturasyonunun biyokimyasal ve histolojik olarak değerlendirilmeye alındığı yeni çalışmalarda bu belirteçlerin daha sık aralıklarla değerlendirilip düzeylerinin belirlenmesi literatüre katkı sağlayacaktır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kronik enflamatuvar dişeti büyümesi bulunan 46 hastada gingivektomi operasyonu sonrasında E-TZF uygulamasının klinik periodontal parametreler (Gİ,Pİ CD ve SK), ağrı, epitelizasyon ve yara iyileşmesine olan etkileri değerlendirildiğinde;

1. Gruplar arası klinik periodontal parametrelerin (Pİ, Gİ, CD) değerlendirilmesi sonucunda test ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, kontrol grubunun başlangıçtaki ve 21.gündeki SK yüzdesi test grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

2. Grup içi klinik periodontal parametrelerin değerlendirilmesinde (Pİ,Gİ,CD,SK) test grubundaki Pİ hariç diğer tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana geldi.

3. VEGF ve FGF-10 açısından grup içi karşılaştırmalarda anlamlı bir farklılık bulunmadı. Ölçüm aralığının geniş olması sebebiyle bu sonucun bulunduğu düşünülebilir. Gruplar arası karşılaştırmalarda ise VEGF kontrol grubunda test grubuna göre tüm zaman dilimlerinde daha yüksek bulunurken; kontrol grubunun başlangıçtaki FGF-10 değeri test grubuna göre anlamlı olarak daha düşük, kontrol grubunun 14. ve 21.gündeki FGF-10 değeri test grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

4. Çalışmamızda gruplar arası değerlendirmede, MMS değeri tüm zaman dilimlerinde kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. LTH değeri ise kontrol grubunda test grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Grup içi değerlendirmede her iki grupta da MMS değeri anlamlı bir azalma,LTH değeri ise anlamlı bir artış gösterdi.

5. Test ve kontrol gruplarında grup içi değerlendirmeler yapıldığında zamana bağlı olarak ağrı seviyesindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Test ve kontrol grupları arasında operasyondan hemen sonra, 3. ve 7.günlerde VAS değerlerinde anlamlı bir istatistiksel farklılık bulunmadı.

6. Operasyon sonrası dönemdeki Image J görüntü analiz sonuçlarına bakıldığında gruplar arası karşılaştırmada 21.gün hariç epitelize olmayan alan ölçümleri kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur. Grup içi değerlendirmede ise her iki grupta da anlamlı bir azalma görülmüştür. TZF'nin iyileşme üzerine olan pozitif etkisi göz önüne alındığında bu durum öngörülmekteydi.

7. Çalışmada E-TZF'nin gingivektomi operasyonu sonrasında yara iyileşmesi ve epitelizasyon üzerine olumlu etkisi görsel skalalar yardımı ile saptandı. E-TZF'nin klinik ve biyokimyasal parametrelere etkisini daha net olarak görebilmek için bu parametrelerin daha sık zaman aralıkları ile değerlendirildiği farklı çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol.* 2018; 89:S1–8.
2. Newman, M. G., Takei, H., Klokkevold, P. R., Carranza, F. A. Carranza's Clinical Periodontology. In: Elsevier Health Sciences. 2019.
3. Newman MG TH, Klokkevold PR, Carranza FA. Carranza's Clinical Periodontology. In: Louis S, editor. 12 ed. Missouri: Elsevier. 2014.
4. Patel PV, Kumar V, Kumar S, Gd V, Patel A. Therapeutic effect of topical ozonated oil on the epithelial healing of palatal wound sites: a planimetric and cytological study. *J Investig Clin Dent.* 2011; 2(4): 248-58.
5. Femminella B, Iaconi MC, Di Tullio M, Romano L, Sinjari B, D'Arcangelo C, et al. Clinical Comparison of Platelet-Rich Fibrin and a Gelatin Sponge in the Management of Palatal Wounds After Epithelialized Free Gingival Graft Harvest: A Randomized Clinical Trial. *J Periodontol.* 2016; 87(2): 103-13.
6. Kusakci-Seker B, Demirayak-Akdemir M. The effect of non-thermal atmospheric pressure plasma application on wound healing after gingivectomy. *Int Wound J.* 2020;17(5):1376-1383.
7. Reddy SP, Koduganti RR, Panthula VR, Surya Prasanna J, Gireddy H, Dasari R, et al. Efficacy of Low-level Laser Therapy, Hyaluronic Acid Gel, and Herbal Gel as Adjunctive Tools in Gingivectomy Wound Healing: A Randomized Comparative Clinical and Histological Study. *Cureus.* 2019.;11(12).
8. Kohale BR, Agrawal AA, Raut CP. Effect of low-level laser therapy on wound healing and patients' response after scalpel gingivectomy: A randomized clinical split-mouth study. *J Indian Soc Periodontol.* 2018; 22(5): 419-426.
9. Kumar P, Rattan V, Rai S. Comparative evaluation of healing after gingivectomy with electrocautery and laser. *J Oral Biol Craniofacial Res.* 2015; 5(2): 69-74.
10. Uslu MÖ, Akgül S. Evaluation of the effects of photobiomodulation therapy and ozone applications after gingivectomy and gingivoplasty on postoperative pain and patients' oral health-related quality of life. *Lasers Med Sci.* 2020; 35(7): 1637-1647.

11. Ustaoglu G, Ercan E, Tunali M. The role of titanium-prepared platelet-rich fibrin in palatal mucosal wound healing and histoconduction. *Acta Odontol Scand.* 2016; 74(7): 558-564.
12. Marrelli M, Tatullo M. Influence of PRF in the healing of bone and gingival tissues. Clinical and histological evaluations. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17(14): 1958-62.
14. Wang X, Zhang Y, Choukroun J, Ghanaati S, Miron RJ. Effects of an injectable platelet-rich fibrin on osteoblast behavior and bone tissue formation in comparison to platelet-rich plasma. *Platelets.* 2018; 29(1): 48-55.
15. Trackman PC, Kantarci A. Connective tissue metabolism and gingival overgrowth. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine.* 2004; 15(3): 165-75.
16. Mishra M, Khan Z, Mishra S. Gingival overgrowth and drug association: A review. *Indian Journal of Medical Sciences.* 2011;65(2): 73-82.
17. Nesse W, Abbas F, Van Der Ploeg I, Spijkervet FKL, Dijkstra PU, Vissink A. Periodontal inflamed surface area: Quantifying inflammatory burden. *J Clin Periodontology.* 2008; 35(8): 668-73.
18. Üstün K ,Tosun,M. ,Çatalbaş,B. ,Duran. İ. Ortodontik braketlere ve ağız solunumuna bağlı kronik enflamatuvar dişeti büyümlerinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi'. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekim Fakültesi Derg.* 1997; 30(2): 76–9.
19. Gontiya G, Bhatnagar S, Mohandas U, Galgali SR. Laser-assisted gingivectomy in pediatric patients: A novel alternative treatment. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2011; 29(3): 264-9.
20. Lang NP, Lindhe J. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry, 2 Volume Set, 6th Edition.* Clinical Periodontology and Implant Dentistry. 2015.
21. Chesterman J, Beaumont J, Kellett M, Durey K. Gingival overgrowth: Part 2: Management strategies. *British Dental Journal.* 2017 Feb 10; 222(3): 159-165.
22. Mavrogiannis M, Ellis JS, Thomason JM, Seymour RA. The management of drug-induced gingival overgrowth. *Journal of Clinical Periodontology.* 2006 Jun; 33(6): 434-9.
23. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, Margolis DJ, Percoraro RE, Rodeheaver G, et al. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Wound Repair Regen.* 1994 Jul; 2(3): 165-70.
24. Rivera AE, Spencer JM. Clinical aspects of full-thickness wound healing. *Clin Dermatol.* Jan-Feb 2007; 25(1): 39-48.

25. Özkorkmaz Gökalp E, Özay Y. Yara İyileşmesi ve Yara İyileşmesinde Kullanılan Bazı Bitkiler. *Türk Bilim Derleme Derg.* 2009; 2(2): 63-67.
26. Enoch S, Leaper DJ. Basic science of wound healing. *Surg.* 2005; 23(2): 37-42.
27. Susin C, Fiorini T, Lee J, De Stefano JA, Dickinson DP, Wikesjö UME. Wound healing following surgical and regenerative periodontal therapy. *Periodontol 2000.* 2015; 68(1) :83-98.
28. Altındaş M. Kronik yara tedavisi ve bakımında tıbbi sorunlar. Yara bakımı ve tedavisi sempozyum dizisi. 2001; 67: 237-47.
29. Szycher M, Lee SJ. Modern Wound Dressings: A Systematic Approach to Wound Healing. *J Biomater Appl.* 1992; 7(2): 142-213.
30. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: An overview of the cellular and molecular mechanisms. *Journal of International Medical Research.* 2009; 37(5): 1528-42.
31. Gonzalez ACDO, Andrade ZDA, Costa TF, Medrado ARAP. Wound healing A literature review. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2016 ;91(5): 614-620.
32. Pool JG. Normal hemostatic mechanisms: a review. *Am J Med Technol.* 1977; 43(8): 776-80.
33. Jespersen J. Pathophysiology and clinical aspects of fibrinolysis and inhibition of coagulation. Experimental and clinical studies with special reference to women on oral contraceptives and selected groups of thrombosis prone patients. Vol. 35, *Danish Medical Bulletin.* 1988 ;35(1): 1-33.
34. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. Vol. 117, *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2006; 117(7): 12-34.
35. Lawrence WT. Physiology of the acute wound. Vol. 25, *Clinics in Plastic Surgery.* 1998; 25(3): 321-40.
36. Richardson M. Acute wounds: an overview of the physiological healing process. Vol. 100, *Nursing times.* 2004;100(4): 50-3.
37. Ferrero-Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS, Girardin SE. Chronic inflammation: Importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1 β generation. Vol. 147, *Clinical and Experimental Immunology.* 2007;147(2): 227-35.
38. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. Vol. 49, *European Surgical Research.* 2012;49(1): 35-43.

39. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surg Clin North Am.* 1997;77(3): 509-28.
40. Ennis WJ, Meneses P. Wound healing at the local level: the stunned wound. *Ostomy/wound management.* 2000;46(1A Suppl):39S-48S; quiz 49S-50S.
41. Hart J. Inflammation. 1: Its role in the healing of acute wounds. Vol. 11, *Journal of wound care.* 2002 Jun;11(6): 205-9.
42. Sieggreen MY. Healing of physical wounds. *Nurs Clin North Am.* 1987;22(2):439-47.
43. Ramasastry SS. Acute wounds. Vol. 32, *Clinics in Plastic Surgery.* W.B. Saunders; 2005. p. 195–208.
44. Leibovich SJ, Ross R. The role of the macrophage in wound repair. A study with hydrocortisone and antimacrophage serum. *Am J Pathol.* 1975;78(1): 71-100
45. Bullard KM, Longaker MT, Lorenz HP, Lorenz HP. Fetal Wound Healing: Current Biology. 2003;27:54–61.
46. Meszaros AJ, Reichner JS, Albina JE. Macrophage-Induced Neutrophil Apoptosis. *J Immunol.* 2000; 165(1): 435-441.
47. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nature Reviews Immunology.* 2008; 8(12): 958-69.
48. Harper D, Young A, McNaught CE. The physiology of wound healing. *Surgery (United Kingdom).* 2014; 32: 445-450.
49. Yang J, Weinberg RA. Epithelial-Mesenchymal Transition: At the Crossroads of Development and Tumor Metastasis. *Developmental Cell.* 2008;14(6): 818-29.
50. De Donatis A, Ranaldi F, Cirri P. Reciprocal control of cell proliferation and migration. Vol. 8, *Cell Communication and Signaling.* 2010;8(1): 20.
51. Hinz B. Masters and servants of the force: The role of matrix adhesions in myofibroblast force perception and transmission. *European Journal of Cell Biology.* 2006; 85(3-4): 175-81.
52. Greenhalgh DG. The role of apoptosis in wound healing. Vol. 30, *International Journal of Biochemistry and Cell Biology.* 1998; 30(9): 1019-30.
53. Hart J. Inflammation. 2: Its role in the healing of chronic wounds. *Journal of wound care.* 2002; 11(7): 245-9.

54. Riwaldt S, Corydon TJ, Pantalone D, Sahana J, Wise P, Wehland M, et al. Role of Apoptosis in Wound Healing and Apoptosis Alterations in Microgravity. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2021; 9: 1-22.
55. Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *Am J Surg*. 1998; 176(2): 26S-38S.
56. Kuru L. Periodontal Rejenerasyonda Büyüme ve Farklılaşma Faktörleri'. *J Periodontol-Special Topics. Türkiye Klin J Periodontol-Special Top*. 2015; 1(2): 45–52.
57. Cığır S. Yara İyileşmesi ve Büyüme Faktörleri'. *Tüm Yönleriyle Yara İyileşmesi Kitabı (Online)*. 2015: 20-25.
58. Bennett SP, Griffiths GD, Schor AM, Leese GP, Schor SL. Growth factors in the treatment of diabetic foot ulcers. Vol. 90, *British Journal of Surgery*. 2003; 90(2): 133-46.
59. Wu L, Pierce GF, Galiano RD, Mustoe TA. Keratinocyte growth factor induces granulation tissue in ischemic dermal wounds: Importance of epithelial-mesenchymal cell interactions. *Arch Surg*. 1996; 131(6): 660-6.
60. Ceccarelli S, Cardinali G, Aspite N, Picardo M, Marchese C, Torrisi MR, et al. Cortactin involvement in the keratinocyte growth factor and fibroblast growth factor 10 promotion of migration and cortical actin assembly in human keratinocytes. *Exp Cell Res*. 2007;313(9):1758-77.
61. Gallucci RM, Sloan DK, Heck JM, Murray AR, O'Dell SJ. Interleukin 6 indirectly induces keratinocyte migration. *J Invest Dermatol*. 2004; 122(3): 764-72.
62. Sato M, Sawamura D, Shinsuke I, Yaguchi T, Hanada K, Hashimoto I. In vivo introduction of the interleukin 6 gene into human keratinocytes: Induction of epidermal proliferation by the fully spliced form of interleukin 6, but not by the alternatively spliced form. *Arch Dermatol Res*. 1999;291(7–8): 400-4.
63. Emoto H, Tagashira S, Mattei MG, Yamasaki M, Hashimoto G, Katsumata T, et al. Structure and expression of human fibroblast growth factor-10. *J Biol Chem*. 1997; 272(37): 23191-4.
64. Werner S, Krieg T, Smola H. Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing. *J Invest Dermatol*. 2007 ;127(5): 998-1008.
65. Jimenez PA, Rampy MA. Keratinocyte growth factor-2 accelerates wound healing in incisional wounds. *J Surg Res*. 1999; 81(2): 238-42.

66. Marchese C, Felici A, Visco V, Lucania G, Igarashi M, Picardo M, et al. Fibroblast growth factor 10 induces proliferation and differentiation of human primary cultured keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2001; 116(4):623-8.
67. Yang Y, Fu X, Li J. Effect of keratinocyte growth factor-2 on proliferation of human adult keratinocytes. *Chinese J Traumatol - English Ed.* 2002; 5(6): 342-5.
68. Wathoni N, Rusdiana T, Nur Hasanah A, Muhtadi A, Pratiwi ED, Mahmudah R, et al. Sacran hydrogel film containing keratinocyte growth factor accelerates wound healing by stimulating fibroblast migration and re-epithelization. *Chem Pharm Bull.* 2019;67(8):849-854.
69. Connolly DT, Heuvelman DM, Nelson R, Olander J V., Eppley BL, Delfino JJ, et al. Tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis. *J Clin Invest.* 1989; 84(5): 1470–8.
70. Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: Biochemical properties of growth factors and their receptors. *Am J Surg.* 1993; 165(6): 728–37.
71. Frank S, Hubner G, Breier G, Longaker MT, Greenhalgh DG, Werner S. Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Cultured Keratinocytes.: Implications for normal and impaired wound healing. *J Biol Chem.* 1995; 270(21): 12607–13.
72. Galiano RD, Tepper OM, Pelo CR, Bhatt KA, Callaghan M, Bastidas N, et al. Topical Vascular Endothelial Growth Factor Accelerates Diabetic Wound Healing through Increased Angiogenesis and by Mobilizing and Recruiting Bone Marrow-Derived Cells. *Am J Pathol.* 2004 ;164(6): 1935–47.
73. Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, Golinko MS, Ehrlich HP, Brem H. The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Wound Healing. *Journal of Surgical Research.* 2009; 153(2): 347-58.
74. Hubert E. Schroeder. *The Periodontium.* 2012; 5(5): 418.
75. Sculean A, Gruber R, Bosshardt DD. Soft tissue wound healing around teeth and dental implants. *Journal of Clinical Periodontology.* 2014; 41 Suppl 15: S6-22.
76. Taylor JJ, Preshaw PM. Gingival crevicular fluid and saliva. *Periodontology* 2000. 2016 ;70(1): 7-10.
77. Barros SP, Williams R, Offenbacher S, Morelli T. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. Vol. 70, *Periodontology* 2000. 2016; 70(1): 53-64.

78. Subbarao K, Nattuthurai G, Sundararajan S, Sujith I, Joseph J, Syedshah Y. Gingival crevicular fluid: An overview. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2019; 11(Suppl 2): S135-S139.
79. Theml H, Diem H, Haferlach T. *Color Atlas of Hematology*. 2004; 2: 140.
80. Harmon K, Hanson R, Bowen J, Greenberg S, Magaziner E, Vandenbosch J, et al. Guidelines for the Use of Platelet Rich Plasma. *Int Cell Med Soc*. 2013; 41(2): 11.
81. Agrawal AA. Evolution, current status and advances in application of platelet concentrate in periodontics and implantology. *World J Clin Cases*. 2017; 5(5): 159-171.
82. Nevins M, Giannobile W V., McGuire MK, Kao RT, Mellonig JT, Hinrichs JE, et al. Platelet-Derived Growth Factor Stimulates Bone Fill and Rate of Attachment Level Gain: Results of a Large Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Periodontol*. 2005; 76(12): 2205-15.
83. Ridgway HK, Mellonig JT, Cochran DL. Human histologic and clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor and beta-tricalcium phosphate for the treatment of periodontal intraosseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2008; 28(2): 171-9.
84. Kaigler D, Avila G, Wisner-Lynch L, Nevins ML, Nevins M, Rasperini G, et al. Platelet-derived growth factor applications in periodontal and peri-implant bone regeneration. *Expert Opin Biol Ther*. 2011; 11(3): 375-85.
85. Andia I, Abate M. Platelet-rich plasma: Underlying biology and clinical correlates. *Regenerative Medicine*. 2013; 8(5): 645-58.
86. Andia I. Platelet-rich plasma biology. In: Alves R GR, *Clinical Indications and Treatment Protocols with Platelet-Rich Plasma in Dermatology*. 2016: 3–15.
87. Kim DH, Je YJ, Kim CD, Li YH, Seo YJ, Lee JH, et al. Can platelet-rich plasma be used for skin rejuvenation? Evaluation of effects of platelet-rich plasma on human dermal fibroblast. *Ann Dermatol*. 2011; 23(4): 424-31.
88. Conde Montero E. PRP in wound healing. In: Alves R GR, *Clinical Indications and Treatment Protocols with Platelet-Rich Plasma in Dermatology*. 2016: 59–72.
89. Jameson CA. Autologous platelet concentrate for the production of platelet gel. *Laboratory Medicine*. 2007; 38(1): 39-42.
90. Marx RE. Platelet-Rich Plasma: Evidence to Support Its Use. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 62(4): 489-96.

91. V Sunitha Raja , E Munirathnam Naidu. Platelet-rich fibrin: evolution of a second-generation platelet concentrate. *Indian J Dent Res.* 2008; 19(1): 42-6.
92. Xu J, Gou L, Zhang P, Li H, Qiu S. Platelet-rich plasma and regenerative dentistry. *Australian Dental Journal.* 2020; 65(2): 131-142.
93. Croisé B, Paré A, Joly A, Louisy A, Laure B, Goga D. Optimized centrifugation preparation of the platelet rich plasma: Literature review. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery.* 2020; 121(2): 150-154.
94. Freire MO, Van Dyke TE. Natural resolution of inflammation. *Periodontol 2000.* 2013; 63(1): 149-64.
95. Wang X, Zhang Y, Choukroun J, Ghanaati S, Miron RJ. Behavior of gingival fibroblasts on titanium implant surfaces in combination with either injectable-PRF or PRP. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(2): 331.
96. Karp JM, Sarraf F, Shoichet MS, Davies JE. Fibrin-filled scaffolds for bone-tissue engineering: An in vivo study. *J Biomed Mater Res - Part A.* 2004; 71(1): 162-71.
97. Choukroun J, Adda F, C Schoeffler, A Vervelles. An opportunity in paro-implantology: PRF. *Implantodontie.* 2001; 42: 55–62.
98. Toffler M, Toscano DDSN, Holtzclaw MSD, Corso M Del, David DIU, Ehrenfest D. Introducing Choukroun's Platelet Rich Fibrin (PRF) to the Reconstructive Surgery Milieu. *Journal Implant Clin Dent.* 2009; 1(6): 32
99. Soloviev DA Hazen SL, Szpak D, Bledzka KM, Ballantyne CM, Plow EF, et al. Dual Role of the Leukocyte Integrin α M β 2 in Angiogenesis . *J Immunol.* 2014; 193(9): 4712-21.
100. Tsay RC, Vo J, Burke A, Eisig SB, Lu HH, Landesberg R. Differential growth factor retention by platelet-rich plasma composites. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 63(4): 521-8.
101. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part III: Leucocyte activation: A new feature for platelet concentrates? *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2006; 101(3): e51-5.
102. Carlson NE, Roach RB. Platelet-rich plasma: Clinical applications in dentistry. *J Am Dent Assoc.* 2002; 133(10): 1383-6.
103. Andrades JA, Han B, Becerra J, Sorgente N, Hall FL, Nimni ME. A Recombinant Human TGF- β 1 Fusion Protein with Collagen-Binding Domain Promotes Migration, Growth, and Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Cells. *Exp Cell Res.* 1999; 250(2): 485–98.

104. Lind M, Deleuran B, Thestrup-Pedersen K, Søballe K, Eriksen EF, Bünger C. Chemotaxis of human osteoblasts: Effects of osteotropic growth factors. *APMIS*. 1995; 103(2): 140-6.
105. Grando Mattuella L, de Figueiredo JAP, Nör JE de Araujo FB, Fossati ACM. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 Expression in the Pulp of Human Primary and Young Permanent Teeth. *J Endod*. 2007; 33(12): 1408-12.
106. Troost E, Hold GL, Smith MG, Chow WH, Rabkin CS, McColl KEL, et al. The role of interleukin-1beta and other potential genetic markers as indicators of gastric cancer risk. *Canadian journal of gastroenterology*. 2003; 17 Suppl B: 8B-12B.
107. Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, Taga T. Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood*. 1995; 86(4): 1243-54.
108. Waters JP, Poher JS, Bradley JR. Tumour necrosis factor in infectious disease. *Journal of Pathology*. 2013; 230(2): 132-47.
109. Murtaugh MP, Johnson CR, Xiao Z, Scamurra RW, Zhou Y. Species specialization in cytokine biology: Is interleukin-4 central to the TH1–TH2 paradigm in swine? *Dev Comp Immunol*. 2009; 33(3): 344–52.
110. Li Z, Zhang Y, Sun B. Current understanding of Th2 cell differentiation and function. *Protein Cell*. 2011; 2(8): 604-11.
111. Choukroun J. Advanced PRF & i-PRF: Platelet Concentrates or Blood Concentrates. *J Periodontal Med Clin Pract*. 2014; 1(1): 3
112. Peck M, Hiss D, Stephen L. Factors affecting the preparation, constituents, and clinical efficacy of leukocyte- and platelet- rich fibrin (L-PRF) :Research. *J Dent Assoc South Africa* 2016; 71(7).
113. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2006; 101(3): 37-44.
114. Pluemsakunthai W, Kuroda S, Shimokawa H, Kasugai S. A basic analysis of platelet-rich fibrin: distribution and release of platelet-derived growth factor-BB. *Inflammation and Regeneration*. 2013; 33(3): 164-72.
115. Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier J-B. Three-Dimensional Architecture and Cell Composition of a Choukroun's Platelet-Rich Fibrin Clot and Membrane. *J Periodontol*. 2010; 81(4): 546-55.

116. Haghighat K. Modified Semilunar Coronally Advanced Flap. *J Periodontol.* 2006; 77(7): 1274-9.
117. Ehrenfest DMD, Sammartino G, Shibli JA, Wang H, Zou D, Bernard J. Guidelines for the publication of articles related to platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma - PRP , or Platelet-Rich Fibrin - PRF): the international classification of the POSEIDO. *POSEIDO J.* 2013; 1(1): (17-27).
118. Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, et al. Advanced platelet-rich fibrin: A new concept for cell- Based tissue engineering by means of inflammatory cells. *J Oral Implantol.* 2014; 40(6): 679-89.
119. Kim TH, Kim SH, Sádor GK, Kim YD. Comparison of platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), and concentrated growth factor (CGF) in rabbit-skull defect healing. *Arch Oral Biol.* 2014; 59(5): 550-8.
120. Choukroun J. Advanced PRF & i-PRF: Platelet Concentrates or Blood Concentrates. *J Periodontal Med Clin Pract.* 2014; 1(1): 3
121. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, Kandam U, Zhang Y, Ghanaati S, et al. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clin Oral Investig.* 2017; 21(8): 2619-2627.
122. Wend S, Kubesch A, Orlowska A, Al-Maawi S, Zender N, Dias A, et al. Reduction of the relative centrifugal force influences cell number and growth factor release within injectable PRF-based matrices. *J Mater Sci Mater Med.* 2017; 28(12): 188.
123. Almeida Varela H, Souza JCM, Nascimento RM, Araújo RF, Vasconcelos RC, Cavalcante RS, et al. Injectable platelet rich fibrin: cell content, morphological, and protein characterization. *Clin Oral Investig.* 2019; 23(3): 1309-1318.
124. Özsağır ZB, Tunalı M. Injectable platelet-rich fibrin: a new material in medicine and dentistry. *Mucosa.* 2020; 3(2): 27-33.
125. Loe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol.* 1967; 38(6): 610-6.
126. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J.* 1975; 25(4): 229-35.
127. Özcelik O, Cenk Haytac M, Kunin A, Seydaoglu G. Improved wound healing by low-level laser irradiation after gingivectomy operations: A controlled clinical pilot study. *J Clin Periodontol.* 2008; 35(3): 250-4.

128. Beausang E, Floyd H, Dunn KW, Orton CI, Ferguson MWJ. A new quantitative scale for clinical scar assessment. *Plast Reconstr Surg*. 1998; 102(6): 1954-61.
129. Pippi R. Post-surgical clinical monitoring of soft tissue wound healing in periodontal and implant surgery. *Int J Med Sci*. 2017; 14(8): 721-728.
130. Bijur PE, Silver W, John Gallagher E. Reliability of the Visual Analog Scale for Measurement of Acute Pain. *Acad Emerg Med*. 2001; 8(12): 1153-7.
131. Fornaini C, Rocca JP, Bertrand MF, Merigo E, Nammour S, Vescovi P. Nd:YAG and diode laser in the surgical management of soft tissues related to orthodontic treatment. *Photomed Laser Surg*. 2007 Oct; 25(5): 381-92.
132. Waite IM. The present status of the gingivectomy procedure. *Journal of Clinical Periodontology*. 1975; 2(4): 241-9.
133. Shiva Shankar GB, S NM, Sunil Kumar Reddy P, Saritha G, Muralinath Reddy J. Chronic Inflammatory Gingival Overgrowths. Shankar BS et al Chronic Inflammatory Gingival Overgrowths: Laser Gingivectomy & Introduction. *J Int Oral Health*. 2013; 5(1): 83-7.
134. Funde S, Baburaj M, Pimpale S. Comparison between laser, electrocautery and scalpel in the treatment of drug-induced gingival overgrowth: A case report. *IJSS Case Rep Rev*. 2015; 1(10): 27-30.
135. Taşkan MM, Keskiner İ, Aydoğdu A. Evaluation of temperature and healing in treatment of gingival enlargement using different gingivectomy techniques: A randomized controlled clinical study. *Ann Med Res* 2020; 27(4): 1043-50.
136. Taşkan MM. Kronik enflamatuvar dişeti büyümelerinin tedavisinde lazer ile gingivektomi teknikleri: Derleme. *Cumhuriyet Dental Journal*. 2015; 18(4): 370-9.
137. Çelik-Bağcı E, Bağcı A, Tezcan S. Application of Electrocautery in Prosthodontic Dentistry – I Electrocauters and Technical Properties. *Journal of Hacettepe Faculty of Dentistry*. 2007; 31(3): 52-62.
138. Yue D. Effects of experimental diabetes, uremia, and malnutrition on wound healing. *Diabetes*. 1987; 36(3): 295-9.
139. Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy: III. Response to local treatment. *Acta Odontol Scand*. 1966; 24(6): 747-59.
140. Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. 1. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand*. 1963; 21: 533-51.

141. Pilloni A, Camargo PM, Carere M, Carranza FA. Surgical Treatment of Cyclosporine A-and Nifedipine-Induced Gingival Enlargement: Gingivectomy Versus Periodontal Flap. *J Periodontol*. 1998 Jul; 69(7): 791-7.
142. Lione R, Pavoni C, Noviello A, Clementini M, Danesi C, Cozza P. Conventional versus laser gingivectomy in the management of gingival enlargement during orthodontic treatment: a randomized controlled trial. *Eur J Orthod*. 2020 ;42(1): 78-85.
143. Merskey H Bogduk N. Classification of chronic pain, IASP Task Force on Taxonomy. WA Int Assoc Study Pain Press. 1994.
144. Cole E.B. Pain Management: Classifying, Understanding, and Treating Pain. *Hospital Physician*. 2002: 23-30.
145. Güzeldemir M. Ağrı değerlendirme yöntemleri. *Sendrom*. 1995; 7(6):1 1–21.
146. Yentür EA. Ağrılı hastanın ve ağrı tedavisinin değerlendirilmesi. *Türkiye Klin Cerrahi Tıp Bilim Derg*. 2007; 3(45): 9–16.
147. Bozkurt. E,Uslu M. Evaluation of the effects of platelet-rich fibrin, concentrated growth factors, and autologous fibrin glue application on wound healing following gingivectomy and gingivoplasty operations: a randomized controlled clinical trial. *Quintessence Int (Berl)*. 2022; 53(4): 328–41.
148. Kızıltoprak M, Uslu MÖ. Comparison of the effects of injectable platelet-rich fibrin and autologous fibrin glue applications on palatal wound healing: a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2020; 24(12): 4549–61.
149. Samani MK, Saberi BV, Tabatabaei SMA, Moghadam MG. The clinical evaluation of platelet-rich plasma on free gingival graft's donor site wound healing. *Eur J Dent*. 2017 ; 11(4): 447–54.
150. Barclay S, Thomason JM, Idle JR, Seymour RA. The incidence and severity of nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*. 1992; 19(5): 311-4.
151. Ojha A, Srivastava V. Gingival depigmentation with diode laser, electrosurgery and scalpel. 2015: 34-7.
152. Danser MM , Timmerman MF, IJzerman Y, Velden U , Warren PR, Weijden FA. A comparison of electric toothbrushes in their potential to cause gingival abrasion of oral soft tissues .*Am J Dent*. 1998; 11: 35–9.

153. Van Der Weijden GA, Timmerman MF. A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2002; 29: 55–71.
154. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Method*. 2012; 9(7): 671-5.
155. Taşdemir Z, Köy Ö, Oskaybaş MN, Soydan D. The effects of ozone therapy on wound healing after gingivectomy operations: a controlled clinical study. *Journal of Ege University School of Dentistry*. 2019; 40(2): 133-140.
156. Esen E, Haytac MC, Öz IA, Erdoğan Ö, Karsli ED. Gingival melanin pigmentation and its treatment with the CO₂ laser. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2004; 98(5): 522–7.
157. Kozlovsky A, Artzi Z, Hirshberg A, Israeli-Tobias C, Reich L. Effect of local antimicrobial agents on excisional palatal wound healing: A clinical and histomorphometric study in rats. *J Clin Periodontol*. 2007; 34(2): 164–71.
158. Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ. *Wound Healing: Biochemical & Clinical Aspects*. 1992: 656.
159. Thomas GW, Rael LT, Bar-Or R, Shimonkevitz R, Mains CW, Slone DS, et al. Mechanisms of delayed wound healing by commonly used antiseptics. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 2009; 66(1): 82–90.
160. Huth KC, Jakob FM, Saugel B, Cappello C, Paschos E, Hollweck R, et al. Effect of ozone on oral cells compared with established antimicrobials. *Eur J Oral Sci*. 2006; 114(5): 435-40.
161. Hassan KA, Deogratus O, Nyafuono JF, Francis O, Engeu OP. Wound healing potential of the ethanolic extracts of *Bidens pilosa* and *Ocimum suave*. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2011; 5(2): 132-136.
162. Turgut M, Tutkun F, Celebi N, Muglali M, Haznedaroglu IC, Goker H. Topical Ankaferd Bloodstopper in the management of critical bleedings due to hemorrhagic diathesis. *UHOD - Uluslararası Hematol Derg*. 2011; 21(3): 160–5.
163. Kotry GS, Taalab MR. Clinical evaluation of *ribes nigrum* and *vaccinium myrtillus* extract on the healing of gingivectomy wounds. *Egyptian Dental Journal*. 2018; 64: 2361:2369.
164. Shivananda Nayak B, Sandiford S, Maxwell A. Evaluation of the wound-healing activity of ethanolic extract of *morinda citrifolia* l.leaf. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2009; 6(3): 351-6.

165. Miron RJ, Zucchelli G, Pikos MA, Salama M, Lee S, Guillemette V, et al. Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. *Clinical Oral Investigations*. 2017; 21(6): 1913-27.
166. Del Corso M, Toffler M, Ehrenfest DM. Use of an autologous leukocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF) membrane in post-avulsion sites: an overview of Choukroun's PRF. *Jr Implant Adv Clin Dent*. 2010; 1(9): 27–35.
167. Jeschke MG, Herndon DN. The combination of IGF-I and KGF cDNA improves dermal and epidermal regeneration by increased VEGF expression and neovascularization. *Gene Therapy*. 2007; 12:35-42.
168. Pan H, Shi C, Yang R, Xi G, Lu C, Yang X, Chen J, Wang X, Chen L, Pan J. Controlled release of KGF-2 for regulation of wound healing by KGF-2 complexed with ‘‘lotus seed pod surface-like’’ porous microspheres. *Journal of Materials Chemistry B*, (2021); 9(19): 4039-4049.

8. EKLER

EK-1 ETİK KURUL ONAYI

KLINİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gingivektomi Operasyonu Yapılan Hastalarda Enjekte Edilebilen Trombositten Zengin Fibrin Uygulamasının Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Klinik ve Biyokimyasal Olarak Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi TIP FAKÜLTESİ Zafer Sağlık Külliyesi B Blok, Dörtüol Mah. 2078 Sok. No:3 AFYONKARAHISAR
	TELEFON	0 272 246 33 04
	FAKS	0 272 246 2707
	E-POSTA	klirikarastirmalar@afsu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Nebi Cansın KARAKAN			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI				
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dış Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı			
VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ	Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi (BAP)			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alırlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi (BAP)			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirmeye çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☒		
	Diğer ise belirtiniz			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Dağistan Tolga ARİÖZ
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gingivektomi Operasyonu Yapılan Hastalarda Enjekte Edilebilen Trombositten Zengin Fibrin Uygulamasının Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Klinik ve Biyokimyasal Olarak Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi TIP FAKÜLTESİ Zafer Sağlık Külliyesi B Blok, Dörtüol Mah. 2078 Sok. No:3 AFYONKARAHİSAR
	TELEFON	0 272 246 33 04
	FAKS	0 272 246 2707
	E-POSTA	klirikarastirmalar@afsu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Nebi Cansın KARAKAN			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI				
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dış Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı			
VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ	Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi (BAP)			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi (BAP)			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözetimsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
İlaç dışı klinik araştırma	☒			
Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Dağstan Tolga ARIÖZ
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gingivektomi Operasyonu Yapılan Hastalarda Enjekte Edilebilen Trombositten Zengin Fibrin Uygulamasının Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Klinik ve Biyokimyasal Olarak Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Dağstan Tolga ARIÖZ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *	
Prof. Dr. Dağstan Tolga ARIÖZ	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Nuzan ERENOĞLU SON	Tıp Tarihi ve Etik	Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Evrim Sına ARIKAN	Tıbbi Biyoloji	Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Hasan TOKTAŞ	Fizik Tedavi ve Reh.	Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Kadriye AVCI	Halk Sağlığı	Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Jale AKGÖL	Tıbbi Farmakoloji	Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Aytegin BÜKÜLMEZ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Ömer EKİCİ	Diş Hekimi	Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Arzu KESKİN AKTAN	Fizyoloji	Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Gür Emre GÜRAKSIN	Bilgisayar Mühendisi	Afyon Kocatepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Avukat Sultan AKSEKİ BOZOK	Hukuk	Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Üye Esra KELEŞ	Sağlık Mensubu Olmayan Üye	Mecidiye İmam Hatip Ortaokulu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Üye Özgür KANIK	İKTİSAT	---	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Dağstan Tolga ARIÖZ
İmza:

İmza atmalıdır.

EK-2 ETİK KURUL BAŞLIK DEĞİŞİKLİĞİ KARARI

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Tarihi	07.05.2021	Toplantı Numarası	2021/6	Toplantı Saati	09:00	Etik Kurul Kodu	2011-KAEK-2
338- Dr. Öğr. Üyesi Nebi Cansın KARAKAN' ın 29.04.2021 tarihli dilekçesi incelendi. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2021/2 sayılı kararı ile etik onay almış olan "Gingivektomi Operasyonu Yapılan Hastalarda Enjekte Edilebilir Trombositten Zengin Fibrin Uygulamasının Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Klinik ve Biyokimyasal Olarak Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma isminin "Dişeti Büyümesi Tedavisinde Enjekte Edilebilir Trombositten Zengin Fibrin Kullanılarak Yara İyileşmesindeki Etkinliğini Değerlendirmek" olarak değiştirilmesine Araştırma protokolüne uyularak, Sağlık Bakanlığı'nın 13.04.2013 tarih 28617 sayılı Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmeliği ve yayımlanan kılavuzlarında belirtilen hususlar dikkate alınarak, sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere etik sakınca olmadığına toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verildi.							

**EK-3 SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK HİZMETLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
ONAYI**



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü**

Sayı: 56733164/203
Konu: TZF Proje Hk.

**AFYONKARAHİSAR S.B.Ü ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜNE
(Diş Hekimliği Fakültesi)**

20.01.2021 tarihli yazınız ile göndermiş olduğunuz Dr. Öğr. Üyesi. Nebi Cansın KARAKAN sorumluluğunda ve uygulayıcı Araş. Gör. Dt. Şeyma ÇARDAKÇI tarafından yürütülecek olan “dişeti büyümesi tedavisinde enjekte edilebilir trombositten zengin fibrin kullanılarak yara iyileşmesindeki etkinliğini değerlendirmek” başlıklı proje başvuru dosyası Bakanlığımızca incelenmiştir. Bahse konu başvuru dosyası Hücrel Tedaviler Bilimsel Danışma Kurulu Üyeleri tarafından elektronik ortamda değerlendirilmiş olup; sonuçlarının Bakanlığımıza bildirilmesi şartıyla uygun bulunduğu hususunda, Gereğini bilgilerinize rica ederim.

**Prof. Dr. Ahmet TEKİN
Bakan a.
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürü**

EK-4 İNTİHAL YAZILIM PROGRAMI RAPORU

Şeyma tez

ORIJİNALLIK RAPORU

% **19**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **18**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **4**

YAYINLAR

% **3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

% **11**

2

acikerisim.akdeniz.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

% **2**

3

openaccess.bezmialem.edu.tr

İnternet Kaynağı

% **1**

4

Submitted to The Scientific & Technological
Research Council of Turkey (TUBITAK)

Öğrenci Ödevi

<% **1**

5

www.hurriyet.com.tr

İnternet Kaynağı

<% **1**

6

www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<% **1**

7

doczz.biz.tr

İnternet Kaynağı

<% **1**

8

Temel Bilici, Nermin Topaloglu, Ozgur
Tabakoglu, Hamit Kalaycioglu, Adnan Kurt,
Alphan Sennaroglu, Murat Gulsoy. "Welding
by Thulium laser system: Tensile strength

<% **1**

tests", 2010 15th National Biomedical
Engineering Meeting, 2010

Yayın

- | | | |
|----|---|------|
| 9 | Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi
Öğrenci Ödevi | <% 1 |
| 10 | kbb-forum.net
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 11 | "Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish
Journal of Biochemistry, 2015
Yayın | <% 1 |
| 12 | acikerisim.medipol.edu.tr
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 13 | www.ado.org.tr
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 14 | doczz.net
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 15 | Submitted to Hacettepe University
Öğrenci Ödevi | <% 1 |
| 16 | Submitted to Harran Üniversitesi
Öğrenci Ödevi | <% 1 |
| 17 | docplayer.biz.tr
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 18 | Mustafa Gürkan YENİCE, Serdar KARADAĞ,
Ubeyd SUNGUR, Fatih Gökhan AKBAY et al.
"Renal Transplantasyon Sonrası Erken | <% 1 |

Dönemde İnflamatuvar Marker Olarak B-2
Mikroglobulin ve Pentraksinin Kullanımı", Yeni
Üroloji Dergisi, 2020

Yayın

19	www.diclemedj.org İnternet Kaynağı	<% 1
20	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
21	docs.neu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
22	Hala Samir Abou-ElWafa, Sohair Fouad El-Bestar, Abdel-Hady El-Gilany, Ehab El-Sayed Awad El-Toraby. "Respiratory Disorders Among Municipal Solid Waste Collectors in Mansoura, Egypt: A Comparative Study", Archives of Environmental & Occupational Health, 2013 Yayın	<% 1
23	Submitted to Izmir Katip Ėelebi Ėniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
24	Submitted to Altinbas University Öğrenci Ödevi	<% 1
25	Submitted to Dicle University Öğrenci Ödevi	<% 1
26	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1

27	www.selcukmedj.org İnternet Kaynağı	<% 1
28	www.turkperio.org İnternet Kaynağı	<% 1
29	Irem Yildirim Capraz, Erhan Bilir, Atilla Erdem. "Surgical Treatment of Temporal Lobe Epilepsy Before and After Depression, Anxiety and Quality of Life Evaluation", Journal of the Turkish Epilepsi Society, 2011 Yayın	<% 1
30	acikerisim.afsu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
31	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<% 1
32	www.acarindex.com İnternet Kaynağı	<% 1
33	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
34	www.utsakcongress.com İnternet Kaynağı	<% 1
35	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	<% 1
36	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
	app.trdizin.gov.tr	

37

İnternet Kaynağı

<% 1

38

haber.kursistem.com

İnternet Kaynağı

<% 1

39

AÇIKGÖZ, Nusret, ERMiŞ, Necip, YAĞMUR, Jülide, CANSEL, Mehmet, ATAŞ, Halil, PEKDEMİR, Hasan and ÖZDEMİR, Ramazan. "The evaluation of mean platelet volume levels in patients with idiopathic and ischemic cardiomyopathy: An observational study", TUBİTAK, 2011.

Yayın

<% 1

EK-5 BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Tarih:27.12.2019

Versiyon No: 1.0.0

	T.C. AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU	
---	--	---

ÇALIŞMANIN ADI: Gingivektomi operasyonu yapılan hastalarda enjekte edilebilen trombositten zengin fibrin uygulamasının yara iyileşmesi üzerine etkilerinin klinik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesi

ÇALIŞMANIN AMACI:

Diş hekimliği alanında görülen bilimsel gelişmeler ışığında yapmış olduğumuz tez çalışmasında konvansiyonel (bistüri) yöntem ile diş eti büyümelerinin tedavi edilmesi,periodontal parametreler, operasyon sonrası operasyon alanının üzerine yerleştirilen materyallerin yara iyileşmesi ve epitelizeasyon seviyeleri üzerine etkisi, diş eti oluğu sıvısındaki keratinizasyonu,yara iyileşmesini ve anjiyogenezi etkileyen moleküller olan VEGF ve FGF-10 seviyeleri ile ağrı seviyeleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesini amaçladık.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için 15-50 yaşları arasında bulunmak, ağız hijyeninin iyi olması, sistemik bir hastalığa sahip olmamak,çalışmaya koopere olması,gebelik yada laktasyon (emzirme) dönemlerinde bulunmamak, son 2 ay içinde antibiyotik kullanmamış olmak, düzenli olarak antiinflamatuar ilaç kullanmıyor olmak,sigara kullanmıyor olmak ve üst veya alt çene ön bölgede dişeti büyümesine sahip olmak gibi koşullar aranmaktadır.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Çalışma kriterlerine uyan hastalara diş taşı temizliği yapılarak ağız hijyen eğitimi verilecek ve hastalar kontrol seansları ile takip edilecektir. Yeterli plak kontrolünün sağlanmasının ardından hastalara lokal anestezi altında, daha derin periodontal dokuları kapsayan diş taşı temizlikleri ve kök yüzey düzleştirme işlemleri uygulanacaktır. Başlangıç periodontal tedaviniz bittikten sonra cerrahi işlemler başlayacaktır. Çalışmamız tek kör olarak planlanmıştır.

Gingivektomi diş etinin kesilip çıkarılarak normal fizyolojik konturlar elde etmek için kullanılan cerrahi işlemdir. Operasyon bölgesine (üst veya alt ön diş bölgesi) lokal anestezi yapıldıktan sonra büyümüş ve/veya düzensiz olan diş eti bistüri yardımıyla uzaklaştırılır ve olması gereken formda şekillendirilir.

Cerrahi işlem bittikten sonra operasyon alanına hastanın kendi kanından elde edilen e -tzf (enjekte edilebilen trombositten zengin fibrin) uygulanacaktır.

Tedavi başlangıcında ve tedaviden sonra 14. gün ve 21. günlerde klinik ölçümler yapılacak, diş eti oluğu sıvısı örnekleri alınacak; tedavi öncesi ve tedaviden sonra aynı gün, 3. ,7. ,14. ve 21. günlerde olmak üzere ağız içi fotoğraflar alınacaktır. İşlem sonrası ağrı düzeylerini değerlendirmeniz için size verilen anketleri doldurmanız istenecektir.

KARŞILAŞILABİLECEK PROBLEMLER:

Cerrahi işlem sırasında veya sonrasında bu kadarla sınırlandırılmamakla birlikte şu sorunlarla karşılaşılabilir; enfeksiyon, ağrı, kanama, şişlik, yavaş iyileşme, dudak köşelerinde irritasyon, dişlerde sıcak soğuk hassasiyeti, diş eti büyümelerinin tekrarlaması.

DİĞER TEDAVİ SEÇENEKLERİ NELERDİR?

Alternatif tedavi seçeneği olarak lazer yöntem ile tedavi uygulanabilir veya hiçbir tedavi uygulanmayabilir.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak çalışma doktorunuzun size söylemiş olduğu ziyaret tarihlerine/kurallara uymaya istekli olmalısınız. Araştırma süresi boyunca herhangi bir sıkıntıyla karşılaşırsanız hekiminize bildirmeniz gereklidir.

GÖNÜLLÜ SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 46'dır.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre ortalama 2 aydır.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05547119956 no'lu telefondan Arş. Gör. Şeyma ÇARDAKCI'ya başvurabilirsiniz.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?

Çalışmayı destekleyen kurum Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Koordinasyon Birimi'dir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMACILARIN ADLARI, KURUMLARI VE İLETİŞİM NUMARALARI:

Dr. Öğr. Üyesi Nebi Cansın KARAKAN Tel: 05338144296

Arş. Gör. Şeyma ÇARDAKCI Tel: 05547119956

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ / PERİODONTOLOJİ ANA BİLİM DALI

GÖNÜLLÜ OLURU

Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “gönüllü” olarak davet edildim. Hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında büyük özen ile yaklaşılacağına inanıyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Yukarıda, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum (veya bu metin bana okundu). Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı olmaksızın katılmayı kabul ediyorum. Kendim hakkında verdiğim her türlü bilginin doğruluğunu teyit ediyorum.

Aşağıdaki boşluğa el yazısıyla ‘OKUDUM, ANLADIM VE KABUL EDİYORUM’ yazınız.

Gönüllünün (ya da Vasinin):

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Açıklama Yapan Araştırmacının:

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Rıza Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tamkılık Eden Kurum Görevlisinin:

Adı-Soyadı:

Görevi:

İmzası:

Tarih:

	T.C. AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK KLİNİK ARAŞTIRMALAR İÇİN “EBEVEYN” BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (İLAÇ VE İLAÇ DIŞI KLİNİK ÇALIŞMALAR İÇİN)	
---	--	---

Araştırma Projesinin Adı: Gingivektomi operasyonu yapılan hastalarda enjekte edilebilen trombositten zengin fibrin uygulamasının yara iyileşmesi üzerine etkilerinin klinik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Dr.Öğretim Üyesi Nebi Cansın KARAKAN

Diğer Araştırmacıların Adı: Doç Dr. Ayhan VURMAZ, Arş. Gör. Şeyma ÇARDAKCI

Destekleyici (varsa):

Değerli anne ve babalar;

Çocuğumuzun, kliniğimizde yapılması planlanan “Gingivektomi operasyonu yapılan hastalarda enjekte edilebilen trombositten zengin fibrin uygulamasının yara iyileşmesi üzerine etkilerinin klinik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesi” isimli bir çalışmada yer alabilmesi için sizden izin istiyoruz. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Çocuğumuzun çalışmaya katılması konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, çocuğumuzla ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle, çocuğumuzla ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma hakkında çocuğumuza da bilgi vereceğiz ve ondan da bu çalışmaya katılımı için izin isteyeceğiz.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, çocuğundan başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?
 Diş eti şişlikleri öncelikle ağız ve genel vücut sağlığı açısından olumsuz bir durumdur. Bir iltihap belirtisi veya bir hastalık bulgusu olabilir. Doğru bir teşhisle sebep olan faktör belirlenmeli ve gerekli olan tedavi yapılmalıdır. Fibrotik (Lastik kıvrımlı) diş eti büyümeleri veya dişetlerindeki kalınlaşma zamanla ilerleyebilir ve bu durum çiğneme veya konuşma fonksiyonlarında bozukluklara yol açabilir. Ayrıca yemek yemeyi de güçleştirdiklerinden beslenme problemlerine ve ileri durumlarda ağız enfeksiyonlarına, çürüklerin ve diş eti hastalıklarının gelişmesine zemin hazırlar. Diş eti büyümeleri ağız bakımını ve plak kontrolünü zorlaştırmanın yanında estetik bozukluklara da neden olmaktadır.

Özellikle ergenlik döneminde meydana gelen hormonal denge değişiklikleri sonucu diş etlerinde şişlik ve büyümeler izlenebilir. Diş etlerindeki kabarıklık çocuklarda ağız bakımını zorlaştıran bir sorun yaratmaktadır. Ayrıca bazı ortodontik tedaviler sırasında diş eti şişlikleri ile karşılaşılabilir. Bütün bu sebeplerden dolayı çalışmamıza çocuk hastaları dahil ettik.

Çalışmamızın amacı;

Diş hekimliği alanında görülen bilimsel gelişmeler ışığında yapmış olduğumuz tez çalışmasında konvansiyonel (bistüri) yöntem ile diş eti büyümelerinin tedavi edilmesi, periodontal parametreler, operasyon sonrası operasyon alanının üzerine yerleştirilen materyalin yara iyileşmesi ve epitelizasyon seviyeleri üzerine etkisi, diş eti oluşu sıvısındaki keratinizasyonu, yara iyileşmesini ve anjiyogenezi etkileyen moleküller olan VEGF ve FGF-10 seviyeleri ile ağrı seviyeleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesini amaçladık.

Çalışmamız tek merkezli olarak planlanmıştır. Bu konuda yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Çalışmamıza 46 kişi katılacaktır.

BGOF-Ebeveyn

Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
29.05.2013/01	1/3

Çocuğum bu çalışmaya katılmak mı?

Çocuğumuzun bu çalışmada yer alıp alınması tamamen size ve çocuğumuza bağlıdır. Eğer katılmasına izin verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda çocuğumuzu çalışmadan çekebilirsiniz. Eğer katılmasını istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorumuz tarafından çocuğumuz için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çocuğumuzun çalışmaya devam etmesinin yararlı olmayacağına karar verebilir ve onu çalışma dışı bırakabilir.

Çocuğum için önerilen araştırma yöntemi/ilacı dışında başka alternatif tedaviler var mı?

Alternatif tedavi seçeneği olarak lazer yöntem ile tedavi uygulanabilir veya hiçbir tedavi uygulanmayabilir.

Çocuğum bu çalışmaya katılırsa onu neler bekliyor?

Çalışma kriterlerine uyan hastalara diş taşı temizliği yapılarak ağız hijyen eğitimi verilecek ve hastalar kontrol seansları ile takip edilecektir. Yeterli plak kontrolünün sağlanmasının ardından hastalara lokal anestezi altında, daha derin periodontal dokuları kapsayan diş taşı temizlikleri ve kök yüzey düzeltmesi işlemleri uygulanacaktır. Başlangıç periodontal tedaviniz bittikten sonra cerrahi işlemler başlayacaktır. Çalışmamız tek kör olarak planlanmıştır.

Gingivektomi diş etinin kesilip çıkarılarak normal fizyolojik konturlar elde etmek için kullanılan cerrahi işlemdir. Operasyon bölgesine (üst veya alt ön diş bölgesi) lokal anestezi yapıldıktan sonra büyümüş ve/veya düzensiz olan diş eti bistüri yardımıyla uzaklaştırılır ve olması gereken formda şekillendirilir.

Cerrahi işlem bittikten sonra operasyon alanına hastanın kendi kanını alarak elde ettiğimiz e -tzff(enjekte edilebilen trombositten zengin fibrin) uygulanacaktır.

Tedavi başlangıcında ve tedaviden sonra 14. gün ve 21. günlerde klinik ölçümler yapılacaktır, diş eti oluğu sıvısı örnekleri alınacaktır; tedavi öncesi ve tedaviden sonra aynı gün, 3. ,7. ,14. ve 21. günlerde olmak üzere ağız içi fotoğraflar alınacaktır. İşlem sonrası ağrı düzeylerinizi değerlendirmeniz için size verilen anketleri doldurmanız istenecektir.

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre ortalama 2 aydır

Çocuğumun ne yapması gerekiyor?

- 1-Doktorun istediği tarihlerde kliniğimizdeki kontrol randevularına gelmesi gerekir.
- 2-Doktorun vereceği bazı formları eksiksiz doldurmalı ve kontrole gelirken yanında getirmelidir.
- 3-Araştırma süresi boyunca herhangi bir sıkıntıyla karşılaşırsanız hekiminize bildirmeniz gereklidir.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları nelerdir, çocuğumun görebileceği olası bir zarar durumunda ne yapılacaktır?

Cerrahi işlem sırasında veya sonrasında bu kadarla sınırlanılmamakla birlikte şu sorunlarla karşılaşılabilir; enfeksiyon, ağrı, kanama, şişlik, yavaş iyileşme, dudak köşelerinde irritasyon, dişlerde sıcak soğuk hassasiyeti, diş eti büyümelerinin tekrarlaması.

Araştırmadan dolayı katılımcının göreceği olası bir zararda bunun sorumluluğunun ve giderilmesi için gerekli her türlü tıbbi müdahalenin yapılacağı; bu konudaki tüm harcamalar üstlenilecektir.

Çalışma hakkında yeni bilgiler elde edilirse ne olacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek, araştırma konusuyla ilgili yeni bilgiler elde edildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz.

Çocuğumun bu çalışmaya katılmasının maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Varsa, gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler hakkındaki bilgiler burada verilmelidir.

BGOF-Ebeveyn	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	29.05.2013/01	2/3

Çocuğumun kişisel bilgileri nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışma doktorumuz çocuğunuz ile ilgili kişisel bilgileri, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır. Çalışmamın sonunda, bu bilgiler hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak çocuğunuzun kimliği açıklanmayacaktır.

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Sağlık Bakanlığı ve diğer ilgili sağlık otoriteleri orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişebilir. Bu yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formumu imzalayarak yalnızca adı geçen kişi ve kurumlara erişim izni vermiş olacaksınız. Ancak kimlik bilgileri gizli tutulacak, kanıyamaya açıklanamayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimlik gizli kalacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma ilacı ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğumuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Şeyma ÇARDAKCI
GÖREVİ : Araştırma Görevlisi
TELEFON : 05547119956

(Katılımcı çocuğun ebeveyninin beyanı)

AFSÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim dalında, Dr.Öğretim Üyesi Nebi Cansın KARAKAN tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum.

Çocuğumun araştırmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çocuğumun çalışmaya katılmasını reddedersem, bu durumun çocuğumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden çocuğumun araştırmadan çekilebilirim.

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

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

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımızda; herhangi bir saatte, Arş.Gör. Şeyma ÇARDAKCI 05547119956 nolu telefondan, ve Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, İnönü Bulvarı Güvenevler Mah. No:4 Merkez / Afyonkarahisar adresten arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla, çocuğumun söz konusu klinik araştırmaya katılmasını gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Araştırmacının adı-soyadı, ünvanı: Dr Öğretim Üyesi Nebi Cansın KARAKAN

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Tarih:

AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER ALMAYACAKTIR.

BGOF-Ebeveyn

Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
29.05.2013/01	3/3



T.C. AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
OKUL ÇAĞINDAKİ ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK
İLAC VE İLAC DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALAR İÇİN
“ÇOCUK HASTA” BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU



Araştırma Projesinin Adı: **Gingivektomi operasyonu yapılan hastalarda enjekte edilebilen trombosit zengin fibrin uygulamasının yara iyileşmesi üzerine etkilerinin klinik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesi**

Sorumlu Araştırmacının Adı: **Dr.Öğretim Üyesi Nebi Cansın KARAKAN**

Diğer Araştırmacıların Adı: **Doç Dr. Ayhan VURMAZ, Arş. Gör. Şeyma ÇARDAKCI**

Destekleyici (varsa):

Sevgili.....

Benim adım Dr.Cansın. Senin şu andaki hastalığın olan, **dişeti büyümesi konusunda** bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, dişetlerinin olması gerektiği şekilde düzenlenmesi işlemi sonrası yara iyileşmesini hızlandırmak ve hasta konforunu arttırmak ve senin gibi bu bu probleme sahip olan çocukların kısa sürede tedavi edilmesini sağlamayı istiyoruz.

Araştırmaya ben, Dr Şeyma ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer sen de bu araştırmaya katılmayı istersen büyüyen dişetlerini biraz küçültüp sağlıklı hale gelmelerini sağlayacağız. İşlemden sonra çok az kanını alarak elde ettiğimiz maddeyi işlem bölgesine yerleştirerek macun benzeri bir maddeyle üzerini örteceğiz.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adın ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılımın konusunda onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez. Doktorlar sana önceden olduğu gibi iyi davranacak, tedavini aynen sürdürecektir.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı-soyadı, ünvanı: **Dr. Öğretim Üyesi Nebi Cansın KARAKAN**

Adres:

Tel:

İmza:

EK-6 DEĞERLENDİRİLEN SKALALAR



**T.C. AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ DIŞ HEKİMLİĞİ
FAKÜLTESİ
MODİFİYE MANCHESTER SKAR (MMS) SKALASI**



Modifiye Machester Skar Skalası (Yaranın rengini, konturunu ve distorsiyonunu değerlendirmek için)

Hastanın Adı- Soyadı:

	3.gün	7.gün	14.gün	21.gün
Renk				
Kontur				
Distorsiyon				

Modifiye Manchester Skar Skalası

Renk	Yaranın rengi komşu mukoza ile karşılaştırıldığında; • Mükemmel (skor 0) • Hafif uyumsuzluk (skor 1) • Bariz uyumsuzluk (skor 2)
Kontur	Yaranın konturu, çevre dokularla karşılaştırıldığında; • Benzer (skor 0) • Hafifçe kabarık veya girintili (skor 1) • Hipertrofik (skor 2)
Distorsiyon	• Distorsiyon yok (skor 0), • Hafif distorsiyon (skor 1) • Bariz distorsiyon (skor 2)

	T.C. AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ VAS AĞRI SKALASI	
---	---	---

Hastanın Adı- Soyadı:

Ağrı şiddetinize göre şekil üstündeki değerleri işaretleyiniz.

Operasyon günü işlem bölgesi

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ağrı
Yok

Ağrı
En Şiddetli

1.gün işlem bölgesi

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ağrı
Yok

Ağrı
En Şiddetli

2.gün işlem bölgesi

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ağrı
Yok

Ağrı
En Şiddetli



**T.C. AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ DIŞ HEKİMLİĞİ
FAKÜLTESİ
LANDRY, TURNBULL, HOWLEY İNDEKSİ**



Landry, Turnbull, Howley İndeksi (İyileşme sürecini kızarıklık, kanama varlığı, granülasyon dokusu, epitelizeasyon ve süpürasyona göre değerlendirme)

Hastanın Adı- Soyadı:

	LTH YARA İYİLEŞME İNDEKSİ
3.gün	
7.gün	
14.gün	
21.gün	

LTH YARA İYİLEŞME İNDEKSİ	
1- ÇOK KÖTÜ	• Doku rengi grişim kanamadan %50 veya daha fazla • Pulpasyonda kanama • Granülasyon dokusu varlığı • İnciryon aşamasında epitel kayna • Süpürasyon varlığı
2- KÖTÜ	• Doku rengi grişim kanamadan %50 veya daha fazla • Pulpasyonda kanama • Granülasyon dokusu varlığı • Konduktif doku ekspozit ve inciryon aşamasında epitelizasyon • Süpürasyon yok
3- İYİ	• Doku rengi %25-50 arası grişim kanama • Pulpasyonda kanama yok • Granülasyon dokusu yok • İnciryon aşamasında konduktif doku ekspozit değil • Süpürasyon yok
4- ÇOK İYİ	• Doku rengi grişim kanamadan %25 daha az • Pulpasyonda kanama yok • Granülasyon dokusu yok • İnciryon aşamasında konduktif doku ekspozit değil • Süpürasyon yok
5- MÜKEMMEL	• Tüm doku rengi pembe • Pulpasyonda kanama yok • Granülasyon dokusu yok • İnciryon aşamasında konduktif doku ekspozit değil • Süpürasyon yok

