

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**SERBEST DİŞETİ GREFTİ CERRAHİSİ SONRASI DONÖR
BÖLGEDE YARA İYİLEŞMESİNE
TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN'İN ETKİSİ:
KLİNİK DEĞERLENDİRME VE HASTA MEMNUNİYETİ**

Gözde KOŞUN VURAL

UZMANLIK TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Tamer ATAÖĞLU

KONYA-2019

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**SERBEST DİŞETİ GREFTİ CERRAHİSİ SONRASI DONÖR
BÖLGEDE YARA İYİLEŞMESİNE
TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN'İN ETKİSİ:
KLİNİK DEĞERLENDİRME VE HASTA MEMNUNİYETİ**

Gözde KOŞUN VURAL

UZMANLIK TEZİ


PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Tamer ATAÖĞLU

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından
18102037 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2019

 SELÇUK ÜNİVERSİTESİ DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ	UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI	Dok.Kodu	KU.FR.57
		Yürürlüğe Gir. Tar.	Haziran 2015
		Revizyon No	00
		Revizyon Tarihi	
		Sayfa No	1 / 1

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı : Dt.Gözde KOŞUN VURAL

Uzmanlık Dalı : Periodontoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı :Prof.Dr.Tamer ATAÖĞLU

Tezin Adı :Serbest Dişeti Gretfi Cerrahisi Sonrası Donör bölgede
Yara İyileşmesine Trombositten Zengin Fibrin'in Etkisi: Klinik Değerlendirme ve Hasta
Memnuniyeti

Dt.Gözde KOŞUN VURAL hazırlamış olduğu tezini 12/06/2019 tarihinde aşağıda isimleri yazılı olan jüri huzurunda savunmuştur.

SONUÇ: TEZ BAŞARILI TEZ YETERSİZ ()

Jüri Prof.Dr. Tamer Ataöğlü Danışman
Jüri Doç.Dr. Elif Öncü
Jüri Prof.Dr. Serkan Haluk

i. ÖNSÖZ

Periodontoloji uzmanlık eğitimimde ilk günden tez çalışmamın tamamlanmasına kadar olan süre boyunca, engin mesleki bilgisi ve tecrübesine ve eşsiz öğretme azmine hayranlık duyduğum, desteğini benden esirgemeyen, mesleki açıdan kendisine borcumu asla ödeyemeyeceğim çok değerli hocam ve tez danışmanım Prof.Dr.Tamer ATAÖĞLU'na,

Periodontoloji alanındaki uzmanlık eğitimim süresince, hem pratik hem de teorik olarak tecrübe ve deneyimlerini benimle paylaşan, üzerimde büyük emekleri olan, her zaman saygı ve hayranlık duyacağım, çok değerli hocalarım Prof.Dr.Mihtikar Gürsel'e, Prof.Dr.İsmail Marakoğlu'na ve Prof.Dr.Sema Hakkı'ya,

Birlikte çalıştığım bölüm arkadaşlarıma, ameliyathane hemşiremize ve bölümümüz personellerine ayrı ayrı,

İstatistiksel yöntem ve analizlerin belirlenmesinde değerli katkılarından dolayı Prof.Dr.Mehmet Emin Tekin'e,

Tüm eğitim hayatım boyunca bana her zaman maddi ve manevi destek olan, sevgi ve duydukları güven ile benim bu günlere gelmemi sağlayan kıymetli annem Türkan KOŞUN'a ve babam Ekrem KOŞUN'a ve canım abilerim Ali KOŞUN'a ve Cenk KOŞUN'a,

Her zaman yanımda olan sevgili eşim Ahmet VURAL'a

sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

i. ÖNSÖZ	i
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
1. GİRİŞ	1
1.1. Dişeti Anatomisi	1
1.1.1. Serbest dişeti	1
1.1.2. İnterdental dişeti (dişeti papili)	1
1.1.3. Yapışık dişeti	2
1.2. Dişeti Çekilmesi	2
1.2.1. Dişeti çekilmelerinin tanımı ve etyolojisi	2
1.2.2. Dişeti çekilmelerinin sınıflandırılması.....	3
1.3. Serbest Dişeti Grefti	4
1.3.1. Serbest dişeti grefti operasyon tekniği	5
1.3.2. Yara iyileşmesi.....	6
1.3.3. Serbest dişeti grefti iyileşmesi	6
1.3.4. Verici bölge yara iyileşmesi.....	7
1.4. Trombositten Zengin Fibrin (TZF).....	9
2. GEREÇ VE YÖNTEM	19
2.1. Çalışma Grubu	19
2.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	19
2.1.2. Çalışmadan çıkarılma kriterleri.....	19
2.2. Araştırma Planı	21
2.3. Cerrahi Uygulama.....	21
2.3.1. Alıcı bölge hazırlığı	21
2.3.2. Verici bölgenin hazırlığı	22
2.3.3. Verici bölgede yara alanının kapatılması.....	22
2.4. Operasyon Sonrası Bakım	26
2.5. Araştırmada Kullanılan Ölçümler	26
2.5.1. Görsel analog skala (VAS)	26
2.5.2. Oral sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (OHRQoL).....	27
2.5.3. Cerrahi sonrası analjezik tablet kullanımı.....	27
2.5.4. Yara iyileşmesinin fotografik değerlendirilmesi	27

2.6. İstatistiksel Analiz	28
3. BULGULAR	29
3.1. Çalışma Grupları - Demografik Özellikler	29
4. TARTIŞMA	35
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	42
6.KAYNAKLAR.....	43
7. EKLER.....	49
EK-A. Selçuk Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı.....	50
EK-C. Çalışmamızda Kullanılan Anket	55
8. ÖZGEÇMİŞ.....	56



SİMGELER VE KISALTMALAR

%: Yüzde

°: Derece

cTZP: Konsantre Trombositten Zengin Plazma

EGF: Epidermal growth factor

FGF: Fibroblast growth factor

HCl: Hidroklorür

IGF: Insulin-like growth factor

Maks: Maksimum

Min: Minimum

mL: Mililitre

mm: Milimetre

MMP: Matriks metalloproteinaz

MSS: Mine sement sınırı

OHRQoL: Oral Health Related Quality of Life

PDGF: Platelet-derived growth factor

Std hata: Standart hata

SDG: Serbest Dişeti Grefti

TGF- β : Transforming growth factor beta

TZF: Trombositten Zengin Fibrin

TZP: Trombositten Zengin Plazma

VAS: Görsel Analog Skala

VEGF: Vascular endothelial growth factor

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

Serbest Dişeti Grefti Cerrahisi Sonrası Donör Bölgede Yara İyileşmesine Trombositten Zengin Fibrin'in Etkisi: Klinik Değerlendirme ve Hasta Memnuniyeti

Gözde KOŞUN VURAL
Periodontoloji Anabilim Dalı

UZMANLIK TEZİ / KONYA-2019

Bu çalışmanın amacı, serbest dişeti grefti cerrahisi (SDG) sonrası Trombositten Zengin Fibrin'in (TZF) verici palatal bölgede yara iyileşmesi üzerine etkisini klinik olarak araştırmaktır.

Çalışma grubuna 20-60 yaş arası, sistemik olarak sağlıklı, sigara kullanmayan ve SDG cerrahisi endikasyonu konmuş toplam 30 gönüllü dahil edildi. Test ve kontrol grubuna 15'er hasta rastgele ayrıldı. Her iki gruba da SDG cerrahisi uygulandıktan sonra, TZF grubunda verici bölgeye TZF membran uygulandı, kontrol grubunda ise yara periodontal pat ile örtüldü. Post-operatif 1.haftanın sonunda, hastalar iyileşmenin ilk 7 günü boyunca hissettikleri ağrı seviyesini (VAS:Görsel Analog Skala) işaretlediler, analjezik tablet tüketim miktarını belirttiler ve yaşam kalitesi anketlerini (OHRQoL) doldurdular. Palatal mukozadaki yara iyileşmesi, yara alanına bitişik komşu dokudaki renk ve kontur uyumuna göre elde edilen fotoğraflarla 1., 2. hafta ve 1. ayda değerlendirildi.

Bu çalışmanın sonucu, TZF uygulanmasının palatal verici bölge yara iyileşmesinde, hastalarca hissedilen ağrı, tüketilen analjezik tablet miktarı, post-operatif hasta yaşam kalitesi, doku renk ve kontur uyumu açısından klinik ve istatistiksel olarak farklılık yaratmadığı gözlemlendi($p>0,05$).

Çalışmanın sınırları dahilinde, SDG cerrahisi sonrası palatal verici bölgeye TZF uygulanması periodontal pat ile karşılaştırıldığında bir aylık yara iyileşmesi sürecine anlamlı bir katkı sağlamamıştır.

Anahtar Sözcükler: trombositten-zengin fibrin, yara iyileşmesi, hasta memnuniyeti, cerrahi prosedür

SUMMARY

T.C.
SELCUK UNIVERSITY
FACULTY OF DENTISTRY

**Effect of Platelet Rich Fibrin on Wound Healing of Palatal Donor Site
Following Free Gingival Graft Surgery:
Clinical Evaluation and Patient Satisfaction**

Gözde KOŞUN VURAL
Department of Periodontology

SPECIALIST THESIS/KONYA-2019

The aim of this study was to investigate clinically the effect of platelet rich fibrin (PRF) on wound healing of palatal donor site following free gingival graft (FGG) surgery.

Thirty volunteers, systemically healthy, non-smoker, in whom for FGG surgery planned, comprised the study group and their ages ranged between 20-60 years. Patients were randomly allocated into test and control groups, 15 patients in each. While a PRF membrane was placed over the palatal wound in test group, the wounds were packed with periodontal dressing in control group patients. At post-operative 1st week, patients marked their pain levels they felt during the first 7 days of healing on visual analog scale (VAS), record the number of analgesic tablet consumption and filled patient satisfaction questionnaire (Oral Health Related Quality of Life:OHRQoL). Tissue color and contour match with the adjacent palatal mucosa were evaluated on photographs obtained at 1, 2 weeks and 1 month after surgery.

The results of present study revealed that palatal donor site wound healing was not clinically and statistically different when packed with PRF membrane, in terms of self-reported pain, the number of analgesic tablet consumed, postoperative patient satisfaction and tissue color and contour match ($p>0.05$).

Within the limitations of present study, we concluded that PRF application in palatal donor site following FGG surgery has no any additional benefit during one-month wound healing period when compared with periodontal dressing coverage.

Key Words: platelet-rich fibrin, wound healing, patient satisfaction, surgical procedures

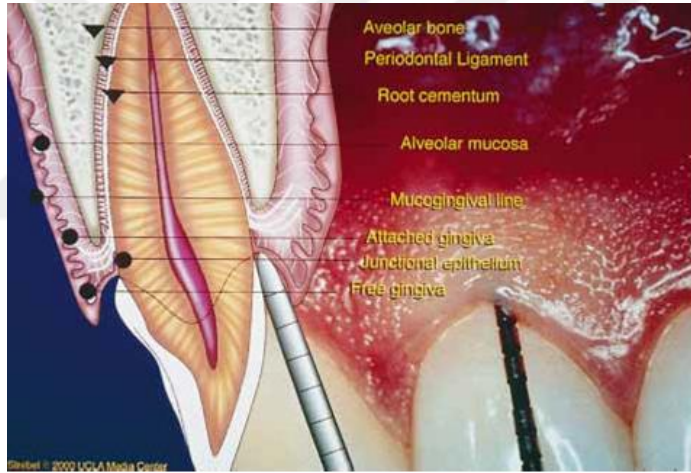
1. GİRİŞ

1.1. Dişeti Anatomisi

Klinik olarak dişeti; çenelerin alveolar çıkıntılarını örten ve dişlerin boyun kısmını saran ağız mukozasının ve periodonsiyumun bir parçasıdır. Topografik olarak serbest, yapışık ve interdental kısımlara ayrılır (Şekil 1.1.). Dişin sürmesini takiben dişeti kenarı, mine-sement sınırının (MSS) 0,5-2 mm krunalinde konumlanır.

Histolojik olarak epitel ve bağ dokusundan oluşmuştur. Dişeti anatomik ve klinik özellikleri bakımından üç farklı bölgeden oluşur (Lang ve Lindhe 2015).

- Serbest dişeti
- İnterdental dişeti
- Yapışık dişeti



Şekil 1.1 Dişeti bölgeleri (Camargo ve ark 2001)

1.1.1. Serbest dişeti

Sıkı bir yüzeye sahip olan serbest dişeti, mercan pembesi rengindedir. Dişeti kenarından MSS seviyesine karşılık gelen bir seviyede serbest dişeti oluşuna kadar uzanır. Serbest dişeti oluğu, serbest dişeti kenarından 0.5-1.5 mm mesafede sığ “V” şekilli bir oluk olarak tanımlanır (Orban 1948). Serbest dişeti ile yapışık dişetini birbirinden serbest dişeti oluğu ayırır (Lang ve Lindhe 2015).

1.1.2. İnterdental dişeti (dişeti papili)

Dişler arasındaki temas ilişkisi, temas noktasının yüzeyinin genişliği interdental dişeti şeklini belirleyen etkenlerdendir. Anterior bölgelerde piramit,

posterior bölgelerde ise daha düz bir şekle sahiptir. Molar ve premolar bölgelerinde vestibül ve ağız içine bakan yüzeylerinde bir iç bükeylik vardır ve ‘col’ olarak isimlendirilir. Col bölgesi keratinize olmayan epitel ile örtülüdür (Cohen 1959).

1.1.3. Yapışık dişeti

Yapışık dişeti, serbest dişeti ile mukogingival birleşim arasındaki sıkı yapıda ve mercan pembesi renkte olan kısımdır. Yüzeyinde küçük çukurcuklar vardır ve “stippling” olarak adlandırılır. Bu çukurcuklar portakal kabuğu görünümü verir. Yapışık dişeti alveolar kemiğe ve semente bağ dokusu lifleriyle sıkıca bağlandığı için hareketsizdir. Genellikle kesici diş bölgesinde en geniştir ve molar diş bölgelerine doğru gidildikçe genişliği azalmaktadır (Goldstein ve ark 1996, Camargo ve ark 2001)

Yapışık Dişeti Neden Gereklidir?

Mukogingival sorunlar, yapışık dişetinin yetersizliği sonucu meydana gelmektedir (Wennström 1987). Çiğneme sırasındaki travmalardan korunmak için kalın bir keratinize yapışık dişeti gereklidir. Azalmış bir yapışık dişeti varlığında plak kontrolü zorlaşır ve bölge enflamasyona yatkın hale gelir (Prato 1999, Camargo ve ark 2001). Periodontal sağlık için 2-mm dişeti gereklidir (Lang ve Løe 1972). Yapışık dişeti 2-mm'den az olan alanların, dişeti çekilmesi riskinin daha yüksek olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (Camargo ve ark 2001). Yapışık dişetinin bariyer olarak koruyucu görevi, yapışık dişeti eksikliği durumunda perioral kasların etkisine maruz kalarak serbest dişeti kenarında bir hareketlenmeye neden olur (Lang ve Løe 1972). Dişeti kenarının hareketlenmesi, enflamasyonun ilerlemesi ve dişeti çekilmesi için risk oluşturur (Camargo ve ark 2001).

1.2. Dişeti Çekilmesi

1.2.1. Dişeti çekilmelerinin tanımı ve etyolojisi

Dişeti çekilmesi, dişeti kenarının MSS'den daha apikale doğru yer değiştirmesi sonucu kök yüzeyinin açığa çıkmasına denir (Sangnes ve Gjermo 1976). Dişeti çekilmesi oral hijyeni kötü olan popülasyonlarda görülebildiği gibi (Sangnes ve Gjermo 1976), oral hijyen standardı yüksek olan popülasyonlarda da görülebilir (Baelum ve ark 1986, Serino ve ark 1994).

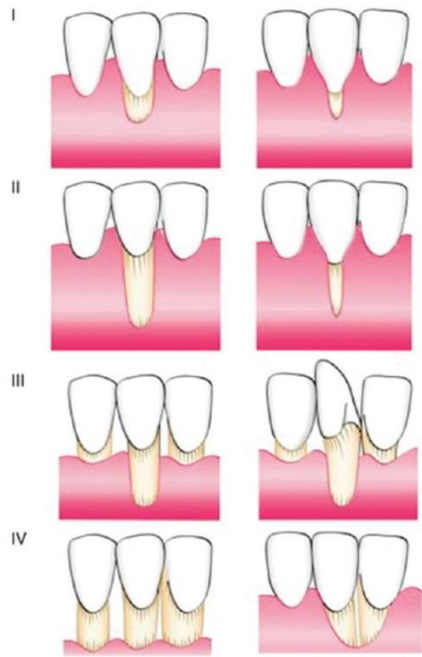
Dişeti çekilmelerinin etyolojisinde, birçok çeşitli etken rol oynamaktadır. Bunlar;

- Hatalı-travmatik diş fırçalama

- Periodontal hastalık varlığı
- Alveol kemik dehisensleri
- Ortodontik tedavi sonrası
- Travmatik oklüzyon
- Yüksek frenulum ataşmanı
- İatrojenik faktörler
- Periodontal biyotip
- Diş malpozisyonları
- Ağız hijyeninin yetersiz olması
- Plak ve diş taşı (Goldstein ve ark 1996, Camargo ve ark 2001)

1.2.2. Dişeti çekilmelerinin sınıflandırılması

Dişeti çekilmelerinin miktarının tanımlanabilmesi ve ona uygun tedavi planı oluşturabilmek için birçok sınıflandırma yapılmıştır. Ariaudo (1966), dişeti çekilmelerini “dar-sığ”, “geniş-sığ”, “dar-derin”, “geniş-derin” olmak üzere 4 grupta sınıflandırmıştır. Günümüzde klinikte en sık kullanılan sınıflama ise Miller’ın yaptığı sınıflamadır (Patel ve ark 2011). Miller’ın sınıflamasında (Şekil 1.2.) dişeti çekilmesinin mukogingival birleşime göre konumuna ve interproksimal bölgedeki periodontal doku kaybına göre sınıflandırılmıştır (Miller Jr 1985).



Şekil 1.2. Miller sınıflaması (Pini-Prato 2011)

Sınıf I : Dişeti çekilmesi mukogingival birleşime kadar uzanmamıştır. İnterproksimal bölgede periodontal doku kaybı yoktur.

Sınıf II : Dişeti çekilmesi mukogingival birleşime kadar veya ilerisine uzanmıştır. İnterdental bölgede periodontal doku kaybı yoktur

Sınıf III : Dişeti çekilmesi mukogingival birleşime veya ilerisine uzanmıştır. interdental periodontal doku kaybı vardır. İlgili dişte malpozisyon olabilir.

Sınıf IV : Dişeti çekilmesi mukogingival birleşime veya ilerisine uzanmıştır. interdental periodontal doku kaybı çok fazladır. İlgili dişte şiddetli malpozisyon, rotasyon görülür.

1.3. Serbest Dişeti Grefti

Serbest dişeti grefti (SDG), tekniğinin uygulanmasına ve detaylandırılmasına ilişkin ilk rapor 1963 yılında Björn tarafından tanımlanmış, 1968’de ise Sullivan ve Atkins tarafından yayınlanmıştır. Teknik, Sugarman (1969) ve Staffileno ve Levy (1969) tarafından daha da geliştirildi. Livingston (1975) tarafından ise çoklu dişeti çekilmesi olan bölgelere uygulandı. SDG, yapışık dişeti miktarını artırmak, lokalize dişeti çekilmelerinde açık kök yüzeylerini kapatmak, vestibuler derinliği artırmak, frenulum ve kas atışmanlarını elimine etmek için mukogingival cerrahide kullanılan işlemlerdendir (Ibbott ve ark 1985). Elde edilen doku keratinize yapışık dişetidir (Duarte ve de Castro 2011). SDG işlemi sırasında vestibuler derinlik artmaktadır (Nabers 1966). Artan vestibuler derinlik sonrası hasta fırçalama işlemi daha rahat bir şekilde gerçekleştirmektedir (Miller 1993). Dişeti çekilmesi olan ve yeterli vestibuler derinliğin olmadığı dişlerde subgingival marjinlerle restorasyon yapılmadan önce kök kapaması için ve yapışık dişeti miktarını artırmak için SDG en iyi tedavi alternatifi olarak gözükmektedir. Uygun vaka seçimi ile, tam kök kapaması elde edilebilir. Tüber bölgesi, dişsiz alveoler kret bölgesi ve ulaşımın kolay olması nedeniyle en sık damak bölgesi greft alınan bölgeler olarak tercih edilmektedir (Pennel ve ark 1969).

SDG cerrahisinden sonra, meydana gelebilecek olan komplikasyonlar genellikle verici bölge ile ilgilidir (Camargo ve ark 2001, Remya ve ark 2008). Post-operatif kanama, rekürrent herpetik lezyon, gecikmiş iyileşme, parestezi, mukosel, arteriovenöz şant, post-operatif ağrı SDG cerrahisi sonrasında bildirilen komplikasyonlardır (Brasher ve ark 1975, Wang ve ark 2001, Keceli ve ark 2015).

Palatinal bölgeden alınan greft daha keratinize ve açık renkli olduğundan, estetik sorun oluşturabilmesi en büyük dezavantajdır (Wolf ve ark 2007). Palatal alandan grefti alırken, alıcı bölgede iyileşirken estetiği bozabileceğinden ruga bölgelerinden kaçınılmalıdır (Camargo ve ark 2001, Remya ve ark 2008). Nadir olarak belirtilen bir durum da, SDG işleminden sonra periostun altında bir ekzostoz ilginç bir şekilde meydana gelebilir. Cerrahi travmanın kemik ekzostoz yanıtını uyardığı düşünülmektedir (Pack ve ark 1991, Otero-Cagide ve ark 1996).

SDG'nin endikasyonları;

- Vestibuler derinliğin artırılması
- Yapışık dişeti genişliğinin artırılması
- Açık kök yüzeyinin kısmen veya tamamen kapatılması
- Protetik tedavi öncesi dişsiz bölgelerdeki yapışık dişeti miktarının artırılması
- Çekim soketlerinin kapatılması amaçları yer almaktadır (Agudio ve ark 2008).

SDG tek aşamalı ya da greft yerleştirildikten sonra koronale kaydırılan flep ile birlikte çift aşamalı olarak kök yüzeyini kapamaya yönelik uygulanabilir (Sullivan ve Atkins 1968). Tek aşamalı tekniğin başarı oranı %100'e kadar değişik oranlarda verilmiştir (McGuire ve Scheyer 2010).

1.3.1. Serbest dişeti grefti operasyon tekniği

SDG işlemi, damaktan, tüber bölgesinden veya dişsiz bir kretten alınan, keratinize epitel içeren, dişeti greftinin çekilme olan bölgeye yerleştirilmesidir. Tek yada çoklu dişeti çekilmelerinde endikedir. Alıcı yatak hazırlanır ve donör bölgeden epitel ve bağ dokusunu içeren 1.5-2.0-mm kalınlığında greft alınır. Alınan greft alıcı bölgeye suture edilir. Revaskularizasyonun desteklenmesi için dikiş prosedürü ile greftin hareketsizliği ve çok iyi adaptasyonu sağlanmalıdır (Holbrook ve Ochsenbein 1983, Goldstein ve ark 1996). Uygulama sonrası oluşan skar dokusu estetik başarıyı düşürür. Saplı yumuşak doku greftlerinden farklı olarak SDG, iyileşmenin erken aşamalarında tabandaki vasküler yapıdan beslenemez. SDG'nin beslenmesi ileriki aşamalarda alıcı bölgedeki vasküler yapıyla kurduğu bağlantıdan sağlanır. Bu bağlantıyı ve greftin beslenmesini engelleyen bir olumsuzluk başarıyı olumsuz etkiler (Camargo ve ark 2001). Birçok çalışmada tamamen kök kapanması %70-90 oranında bulunmuş (Tolmie ve ark 1991). SDG ile elde edilen kök kapanmasının bir kısmı "creeping attachment" ile desteklenmektedir (Matter ve Cimasoni 1976). SDG

işleminin başarı oranının yüksek olması mukogingival cerrahide kullanımını artırmaktadır (Saglam ve Köseoglu 2012).

1.3.2. Yara iyileşmesi

İntraoral yaralarda, yara iyileşme süreci genellikle derideki yara iyileşmelerinden daha hızlıdır ve daha az skar dokusu oluşmaktadır (Okazaki ve ark 2002). Bu durumun, mukozal yaralarda proenflamatuar ve profibrotik sitokin düzeylerinin daha düşük seviyelerde olması nedeniyle gerçekleştiği düşünülmektedir (Szpaderska ve ark 2003). İntraoral yara iyileşme süreci tükrük ve çok sayıda bakteri varlığından etkilenir (Adzick ve Longaker 1991). Tükrük, epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi birçok büyüme faktörü içerir. Bu görüşler, palatal mukozadan farklı bir morfolojiye sahip olan bukkal mukoza için geçerlidir (Von den Hoff ve ark 2006). SDG işleminde iki farklı yara yüzeyi, alıcı ve verici sahada oluşmaktadır. Alıcı ve verici sahanın yara iyileşme süreleri oldukça farklıdır (Oliver ve ark 1968).

1.3.3. Serbest dişeti grefti iyileşmesi

Serbest dişeti greftlerinin başlangıç, revaskülerizasyon ve maturasyon olmak üzere 3 safhada iyileştiği belirtilmiştir (Oliver ve ark 1968).

Başlangıç Safhası (0-3 gün)

Başlangıç fazı plazmik dolaşım olarak da isimlendirilmektedir (Popova ve Boyarova 2007). Kan dolaşımı kesildiği için dişeti grefti başlangıçta beyaz renktedir. Greft ve yatak arasında olan eksuda ve pıhtıdan oluşan avasküler dolaşım meydana gelmektedir. Greft alıcı yataktan beslenmektedir. İlk iki günde enflamasyon belirgin olmasına rağmen greftte herhangi bir damarlanma gözlenmemektedir. Greft ile yatak arasındaki kan pıhtısı ince olmalıdır çünkü greft ile alıcı yatak arasındaki temas sıkı olmalıdır ve greftin hareketsiz olması bu safhada çok önemlidir. Eğer arada kalın bir eksuda ya da pıhtı tabakası oluşursa beslenmeyi bozarak greftin nekroz olmasına neden olabilir. Greftin başlangıçtaki beslenmesi alıcı yataktan, çevre dişeti dokusundan ve alveolar mukozadan difüzyon yoluyla olmaktadır ve kalın olan greftlerin beslenmesi daha zor gerçekleşmektedir (Oliver ve ark 1968).

Revaskülerizasyon Safhası (3-11.gün)

Bu safhada artık greft ile yatak arasında damar anastomozları başlamaktadır. Greftteki kan dolaşımı kapiller proliferasyonla sağlanmaktadır. Greftin başarısı alıcı yataktaki bağ dokusuna ve periosta bağlıdır. Greft altındaki bağ dokusu ile fibriler bağlantı başlamıştır (Oliver ve ark 1968).

Maturasyon Safhası (11-42.gün)

Olgunlaşma safhası olarak da isimlendirilen son safhadır. Kan damarlarının sayısı azaldığı için greft bu safhada normal görünüm kazanmıştır. Epitelizasyon tamamlanmış keratin tabakası olgunlaşmıştır (Oliver ve ark 1968).

1.3.4. Verici bölge yara iyileşmesi

Verici bölgedeki yara, uç uca iyileşmeyen bir yara olduğu için, çevredeki epitelin bölgeye migrasyonu ile sekonder olarak gerçekleşir (Camargo ve ark 2001). Yara iyileşmesi derideki iyileşmeye benzer (Lepekkin ve ark 2002). Enflamatuvar faz, doku formasyonu ve dokunun yeniden şekillenmesi aşamalarıyla gerçekleşir. Ağız içi yaralar, derideki yaralara göre daha hızlı iyileşme gösterir ve iyileşirken daha az skar dokusu görülür. Ağız içi yaralarda pro-enflamatuvar ve pro-fibrotik sitokinlerin daha az olması bu durumu açıklayabilir (Szpaderska ve ark 2003). İntraoral yara iyileşme sürecinde tükrük ve çok sayıda bakteri varlığından etkilenir (Zelles ve ark 1995). Tükrük, epidermal growth factor (EGF) gibi bir çok büyüme faktörünü içermektedir. Ek olarak da, deri ve mukoza fibroblastlarının fenotipleri birbirinden farklıdır (Lepekkin ve ark 2002). Dermal fibroblastlara göre gingival fibroblastların, büyüme ve migrasyon özellikleri daha fazladır (HAeKKINEN ve ark 2000).

Palatal mukoza ise, bukkal mukozadan farklı olarak, periost ile birleşip sıkıca palatinal kemiğe tutunmaktadır. Palatinal mukoza, daha serttir, daha kalın keratinize dişeti dokusu ve daha az sayıda elastin lif içerir (Bourke ve ark 2000). Ayrıca, palatal mukozanın epiteli genellikle bukkal mukozadan daha kalındır. Bütün bunlar, yara iyileşme sürecindeki farklılıklara neden olmaktadır (Von den Hoff ve ark 2006).

Enflamatuvar faz

Damak bölgesinden greft alınırken yapılan kesi ile kan damarlarının bütünlüğü kesintiye uğrar ve kanama başlar. Saniyeler içinde, trombosit içeriği çok yüksek, fibrinden zengin kan pıhtısı oluşur ve koagülasyon kaskadı başlar. Trombositler, enflamatuvar hücreleri, özellikle nötrofil ve makrofajları yara bölgesine çeken sitokin ve transforming growth factor (TGF) ve platelet derived growth factor (PDGF) gibi büyüme faktörleri için rezervuar görevi görür. Kan pıhtısı hücrelerin göçü için makriks görevi görür. Transmembran hücre yüzey reseptörlerinden integrinler ile etkileşen fibronektin, fibrinojen ve vitronektin gibi proteinler, hücre yapışmasına ve migrasyonuna izin verirler. Nötrofiller ve makrofajlar daha sonra yara yatağı debrislerini ve bakterileri temizler. Hasar bölgesindeki kan hacmi, çevre dokudaki kılcal damarların genişlemesiyle artar ve ayrıca damar geçirgenliklerinin artması kızarıklığa ve ödeme yol açar. Bu faz, enflamatuvar faz olarak adlandırılır ve genellikle yaralanmadan birkaç gün sonra azalır (Von den Hoff ve ark 2006).

Doku formasyonu

Bu fazda, yara kenarındaki keratinosit, fibroblast ve endotel hücreler çoğalmaya başlar ve yara yatağına göç ederler ve yeni epiteli ve altındaki granülasyon dokusunu oluşturmaya başlarlar. Bu faz, yaralanmadan birkaç gün sonra başlar. Keratinositlerin, yara kenarlarında hücre-hücre kontaklarının kısmi kaybı ve epidermal growth factor (EGF) ve fibroblast growth factor (FGF) gibi lokal olarak üretilen büyüme faktörleri ile aktive olduğu görünmektedir. Fibroblast, endotel hücresi ve daha fazla makrofaj yara alanına göç eder. İntegrin, hücreler arası ve hücre dışı matriks için önemli bir rol oynar. Matriks proteinlerinin integrinlere bağlanması, bağlantı ve göç için gereklidir. Ayrıca ek düzenleyici sinyallerin hücrelere aktarılmasını da sağlar. Hücre göçü bundan başka, matriks metalloproteinazların (MMP'lerin) aktivasyonunu sağlar. Fibroblastlar, fazla miktarda kollajen üretmeye başlar, baskın olarak tip III kollajen üretir. Elastin ise sentezlenmez. Kapiller damar oluşumu yeni oluşan dokuda fazlaca görülür ve bu süreç anjiyogenezis olarak adlandırılır. Yara yüzeyi granülasyon dokusuyla doldurulur doldurulmaz ve yeni epidermis oluşur oluşmaz kollajen üretimi azalır.

Kollajen birikiminin artması sonucu da kollajen sentezi negatif feedback yoluyla azalır (Von den Hoff ve ark 2006).

Dokunun yeniden şekillenmesi

Bu faz, yaralanmadan bir hafta sonra başlar ve skar dokusunun oluşmasına neden olur. Hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesi esas olarak fibroblastlar tarafından gerçekleştirilir. MMP'ler tarafından Tip III kollajenin parçalanması ve fibroblastlar tarafından Tip I kollajenin eşzamanlı olarak yıkımı gerçekleşir. Yaralanmadan iki hafta sonrası, fibroblastlar proteoglikan üretmeye başlar. Dokunun mekanik özellikleri sadece kollajenler tarafından değil, fazla miktarlarda su bağlayabildikleri için büyük ölçüde proteoglikanlar tarafından belirlenir. Ek olarak, birçok proteoglikanın, hücre fonksiyonunu ya hücre adezyonu ve proliferasyonun doğrudan modülasyonu veya büyüme faktörlerinin bağlanması veya salınımıyla dolaylı olarak düzenlediği gösterilmiştir. Yeniden şekillenme fazının başlangıcında, granülasyon dokusu içindeki fibroblastların bir kısmı, kasılma özelliğine sahip olan myofibroblastlara dönüşür. Bu özelleşmiş hücreler, yara bölgesinin kontraksiyonunda güçlü bir şekilde rol oynar. Kontraksiyon yaranın yüzey alanının hızlı bir şekilde küçülmesine ve kollajen liflerin eş zamanlı olarak yeniden düzenlenmesine neden olur. Bu süreçte yeni oluşan epitel tamamen farklılaşmış çok katlı epitele dönüşür. Miyofibroblastlar, 1-2 hafta sonra, muhtemelen apoptosis sonucu ortadan kalktığı için daha fazla kontraksiyon gerçekleşmez. Apoptosisin nasıl başladığı tam olarak anlaşılamamıştır, ancak süreci yöneten bazı genler bilinmektedir. Sonraki birkaç ay içinde fibroblastların çoğu, ama aynı zamanda endotelial hücreler, apoptosis sonucu yok olurlar, bu da yavaş yavaş dokuyu daha az vaskülarize ve daha az hücreli hale getirir. Kalan fibroblastlarca kollajen liflerinin yavaş olan yeniden şekillendirilmesi süreci, skar dokusuna geçişin bir parçası olarak, uzun zaman alabilir (Von den Hoff ve ark 2006).

1.4. Trombositten Zengin Fibrin (TZF)

Serbest dişeti grefti operasyonu, keratinize dokuyu artırmak için sık olarak kullanılmaktadır (Silva ve ark 2010). Palatal bölgedeki donör yara alanı ise, operasyon sonrası iyileşme sürecinde hastaya daha fazla rahatsızlık ve ağrı vermektedir. Bu nedenle, iyileşmeye yardımcı olmak için palatal bölgeye yönelik çeşitli maddeler uygulanmıştır (Tomar ve ark 2016). SDG sonrası palatal bölgeyi

örtmesi için Trombositten Zengin Fibrin (TZF) kullanımı da önerilmiştir (Tomar ve ark 2016). TZF, bir kan örneğinden elde edilen, iyileşme ve bağışıklık için uygun tüm bileşenleri fibrin içinde toplayan immün sistem hücreleri ve trombosit konsantresidir. Zengin bir büyüme faktörü kaynağıdır ve uygulandığında doku yanıtını ve rejenerasyonunu başlatan etkili bir yol olduğu bildirilmiştir. Çalışmalar, TZF'nin “anjyogenez”, “bağışıklık” ve “epitelyal proliferasyon” olan üç yara iyileşme mekanizmasını desteklediğini ve böylece açık yaraları korumak ve iyileşmeyi hızlandırmak için kullanımını desteklediğini göstermiştir (Choukroun ve ark 2006).

Trombositten Zengin Plazma (TZP)'nın bir modifikasyonu olan TZF oral ve maksillofasial cerrahide kullanılmak üzere geliştirilmiştir (Choukroun ve ark 2001). TZF biyokimyasal işlemlere gerek kalmadan basit işlemlerle otolog kandan elde edilen ikinci jenerasyon bir trombosit konsantresidir (Dohan ve ark 2006). Bununla birlikte, uzun bir zaman zarfında, fibrin yapıştırıcıları, kandan türetilen ürünler olmaları nedeniyle eleştirilmiştir. Otolog fibrin yapıştırıcıların üretimine özgü daha basitleştirilmiş araçlar, cTZP (konsantre TZP) tipi trombosit konsantreleri gibi benzer teknolojilerle birlikte geliştirilmiştir (Dohan ve ark 2006).

TZF hazırlanması sürecinde yavaş bir polimerizasyon gerçekleşir ve doğal olana çok benzer bir fibrin ağı oluşur. Böylesi bir fibrin ağı da, daha etkili bir hücre göçüne, çoğalmasına ve dolayısıyla daha etkili bir iyileşmeye yol açar (Dohan ve ark 2006).

TZF'nin TZP'den Farkları (Çizelge 1.1.)

TZF, TZP'ya göre daha kısa sürede elde edilir, herhangi bir kimyasal madde içermez, uygulaması kolay ve ucuzdur, tek aşamalı bir işlemle elde edilir. TZF'nin üç boyutlu yapısı ve fiziksel stabilitesi TZP ve diğer fibrin yapıştırıcılardan ayıran en önemli özelliğidir (Dohan ve ark 2006).

Çizelge 1.1. TZF ve TZP'nin farkları (Giannini ve ark 2015)

KAN ÜRÜNLERİ	TZF	TZP
Protokol	Kolay	Kompleks
Santrifüj hızı	Yavaş	Hızlı
Tekrarlanabilirliği	Yok	Mümkün
Antikoagülan kullanımı	Yok	Var
Elde edilen miktarı	İyi	Yeterli
Maliyeti	Düşük	Orta
Elde edilen fibrin miktarı	Fazla	Az
Fibrin formasyonunun hızı	Fizyolojik	Hızlı
Fibrin morfolojisi	Trimoleküler	Tetramoleküler
Lökosit miktarı	%65	%0-50
İmmünomodülatör özelliği	Yüksek	Az
Neo-anjiyojenik potansiyeli	+++++	+
Osteokondüktif potansiyeli	Fazla	Zayıf
Mekanik özelliği	İyi	Yeterli
Mezenşimal kök hücresi varlığı	Evet	Evet

TZF'nin Avantajları

Sert ve yumuşak doku iyileşmesinin daha hızlı olması, toksik olmaması, büyüme faktörlerini içermesi, hemostatik özelliğinin olması, membran haline getirildikten sonra yönlendirilmiş doku rejenerasyonunda kullanılması, kemik greft materyalleriyle karıştırılarak kullanılabilmesi, alerjik reaksiyonlara neden olmaması, hazırlanma süresinin kısa olması, ekonomik olması, enflamasyonu kontrol etmesi TZF'nin avantajlarıdır (Choukroun ve ark 2006, Dohan ve ark 2006)

Diş hekimliğinde kullanıldığı yerler

- a) Çoklu dişeti çekilmelerinde koronale pozisyone flep ile birlikte (Aroca ve ark 2009)
- b) İmplant cerrahisinde, kemik iyileşmesini hızlandırmak için (Mazor ve ark 2009)
- c) Donör bölgelerde yara iyileşmesini hızlandırmak için
- d) Çekim soketinin korunmasında
- e) Kemik içi ceplerde
- f) Kemik arttırma cerrahisinde
- g) Sinüs lifting cerrahisinde (Jain ve ark 2012).

TZF'de Trombositler

Kanın en küçük hücresel elemanı olan trombositler, 2-4 µm çapındadır. Trombositler, kemik iliğinden köken alan megakaryosit dev hücrelerin parçalanmasıyla oluşur. Yaşam süreleri 8 ile 10 gün arasındadır. Sitoplazmaları, aktivasyon ile salgılanan birçok granül içerir (Dohan ve ark 2006). Yara iyileşmesi sürecinde degranülasyon, anjiyogenezin uyarılması, hücre çoğalması ve matriks remodelasyonunda etkin büyüme faktörleri ve sitokinlerin kaynağını oluşturur (Ehrenfest ve ark 2009). Alfa-granüller birçok proteini, trombositte spesifik olanları (örneğin, β-tromboglobulin) veya trombositte spesifik olmayanları (fibronektin, trombospondin, fibrinojen ve diğer koagülasyon faktörleri, büyüme düzenleyicileri, fibrinoliz inhibitörleri, immunoglobulinler, vb.) içerir. Yoğun (dens) granüller ise, kalsiyum, serotonin vb. içerir. Ayrıca, trombosit membranı, üzerinde birçok molekülün reseptörlerinin olduğu (kollajen, trombin, vb.) çift katlı fosfolipid tabakasından oluşur. Aktivasyon, hemostazın başlatılması ve desteklenmesi için gereklidir. Çünkü, hasarlı bölgedeki agregasyon ve koagülasyon mekanizmaları birbirinden etkilenir. Bununla birlikte, degranülasyon ayrıca, fibrin matriksi içinde hücre göçünü ve proliferasyonu uyarabilen ve iyileşmenin ilk aşamalarını başlatan sitokinlerin salınması da anlamına gelir (Dohan ve ark 2006). Trombositlerin asıl görevi, hemostazı sağlamak amacıyla kesintiye uğramış, hasarlı damar duvarına yapışmaktır. Lokal kan ve lenf kaybını pıhtıyı şekillendirerek engeller (Marx ve Garg , SEZGİN ve TANER 2012). Trombositlerin granüllerinden salgılanan, büyüme faktörleri ve sitokinlerle yara iyileşmesi sırasında anjiyogenezis, hücre

proliferasyonu ve matriks remodelasyonunda önemli rol oynarlar (Marx ve Garg , Marx ve ark 1998, SEZGİN ve TANER 2012).

Fibrin nedir?

Fibrin, fibrinojen olarak adlandırılan bir plazmatik molekülün aktive edilmiş şeklidir (Mosesson ve ark 2001). Bu çözünür fibril yapıdaki molekül, hem plazmada hem de platelet α -granüllerinde büyük ölçüde bulunur ve hemostaz boyunca trombosit agregasyonunda belirleyici bir rol oynar. Başlangıçta trombosit kümelenmesini birleştiren ve koagülasyon sırasında vasküler yarık boyunca koruyucu bir duvar oluşturan bir tür biyolojik yapıştırıcıya dönüşür. Aslında, fibrinojen tüm pıhtılaşma reaksiyonlarının son substratıdır. Çözünür bir protein olan fibrinojen, trombin tarafından çözünmez fibrine dönüşürken, polimerize fibrin jeli, yaralanmış bölgenin ilk sikatrisyel matriksini oluşturur (Collen ve ark 1998, Clark 2001, Van Hinsbergh ve ark 2001).

Trombosit kaynaklı Büyüme faktörleri

Transforming growth factor beta (TGF- β): Fibrozis ajanıdır ve 30'dan fazla üyeden oluşan geniş bir süper familyadır. TGF- β 'den bahsederken referans molekül aslında TGF- β 1 olacaktır. Sadece trombosit α -granüllerinde değil, aynı zamanda genel olarak hücre içi iletişim boyunca en çok üretilen izoformdur (Schliephake 2002). Osteoblastların proliferasyonunu uyarabildiği gibi aynı zamanda inhibisyonlarına da neden olabilmektedir (Giannobile ve ark 1996). Proliferasyon etkileri oldukça değişik olmasına rağmen, tüm sitokinler arasında en güçlü fibrozis ajanıdır (Border ve Noble 1994). Başka bir deyişle, osteoblastlar ya da fibroblastlar tarafından fazla miktarda tip-I kollajen ve fibronektin gibi matriks moleküllerinin sentezini başlatacaktır. Dolayısıyla, düzenleme mekanizmaları özellikle karmaşık olmasına rağmen, TGF β -1, fibröz sikatrizasyonu indüklemeye kapasitesiyle bir enflamasyon düzenleyicisi olarak düşünülebilir (Dohan ve ark 2006).

Platelet-derived growth factor (PDGF): Yara iyileşmesinde çok önemli role sahip büyüme faktörüdür. Bağ doku ve kemik iyileşme hücrelerinin mitogenezini uyarmak başlıca fonksiyonlarından (Schmitz ve Hollinger 2001, Sánchez ve ark 2003). Mezenkimatöz farklılaşma süreç uyarıcıdır. Mezenkimal hücre neslinin migrasyonu, proliferasyonu ve yaşamı için gerekli düzenleyicilerdir (Rosenkranz ve Kazlauskas 1999, Lucarelli ve ark 2003). Spesifik reseptörlerinin dağılımına göre, bu

hücrelerin gelişiminin inhibisyonu kadar stimülasyonu uyarabilmektedirler (Heldin 1997). Embriyonik gelişim ve tüm doku remodelasyon mekanizmalarında temel bir rol oynar. Bu nedenle, PDGF'ler, fizyolojik sikatrizasyon mekanizmalarında ve ateroskleroz ve diğer birçok fibroproliferatif hastalığın (örn., neoplazi ve pulmoner ve renal fibrozis) patogenezinde kritik bir rol oynarlar (Yu ve ark 2003). Osteoblastların kemotaksisini ve hücre bölünmesini aktive eder (SEZGİN ve TANER 2012). Aynı zamanda osteoklast sayısını artırarak kemik rezorpsiyonunu uyarırlar. Bu sayede kemiğin yeniden şekillenmesi hızlanır. Anjiyogenezis ile yeni kapillerin oluşmasını sağlarlar (Sánchez ve ark 2003). PDGF, kapillerin etrafında perisitlerin toplanmasını ve damar bütünlüğünün sağlanmasında oldukça önemli rol oynamaktadır (Lindahl ve ark 1997, Sundberg ve ark 1997). Damar oluşumundaki bu etkisi FGF ve VEGF'e göre daha azdır (Uutela ve ark 2004). PDGF, reepitelizasyonu trombospondin-1 ve IGF-1 sentezini artırarak sağlamaktadır (Rabhi-Sabile ve ark 1996).

PDGF, enflamasyon sırasında yara bölgesine nötrofillerin, makrofajların ve fibroblastların proliferasyonunu uyarmaktadır. Bununla birlikte, makrofajların TGF- β sentezlemesini ve salgılamasını da uyarmaktadır. TGF- β ve PDGF, granülasyon dokusunun proliferasyonunu benzer olarak sağlamaktadır (Heldin ve Westermarck 1999).

Insulin-like growth factor (IGF): Hücre koruyucu ajandır. İnsülin büyüme faktörü I ve II, çoğu hücre tipi için proliferasyonu ve farklılaşmayı, malesef tümör hücreleri de dahil olmak üzere (IGF sistemini hayatta kalma potansiyellerin arttırmak için kullanırlar) olumlu etkilerler (Winkler ve ark 2000). Bu sitokinler, hücre çoğaltma mediatörleri olmakla birlikte, birçok apoptik uyarandan hücreleri koruyan hayatta kalma sinyallerini indükleyerek, temelde programlanmış hücre ölümü (apoptoz), regülasyonunun ana eksenini oluştururlar (Butt ve ark 1999). Ayrıca, trombosit degranülasyonu sırasında ortama IGF'ler salınsa da, öncesinde kan dolaşımında fazla miktarda bulunmaktadır (Dohan ve ark 2006). Yara iyileşmesinde IGF'ler, keratinositlerin çoğalmasını sağlarken, trombospondin ise proteolitik yıkımı geciktirir böylece proliferatif cevap oluşur (Krishnaswami ve ark 2002). Fibroblastlara etki ederek tip-I kollajen sentezini artırır ve pre-osteoblastların osteositlere farklılaşmasını sağlar (Baylink ve ark 1993). Vaskülerizasyona ise

herhangi bir etkileri yoktur (Cochran ve Wozney 1999). TGF β -1 ile birlikte kullanıldığında daha etkili olduğu gösterilmiş (Dereka ve ark 2006).

Trombositlerdeki bu 3 ana sitokin, hücre göçü ve proliferasyonunu uyarma (özellikle PDGF'ler) ve fibrin matriksin yeniden şekillenmesinin yanı sıra sikatriyel kollajen matriksinin sekresyonunu (özellikle TGF- β) indüklemeye kapasiteleri sayesinde başlangıç iyileşme mekanizmalarında temel bir rol oynar (Dohan ve ark 2006).

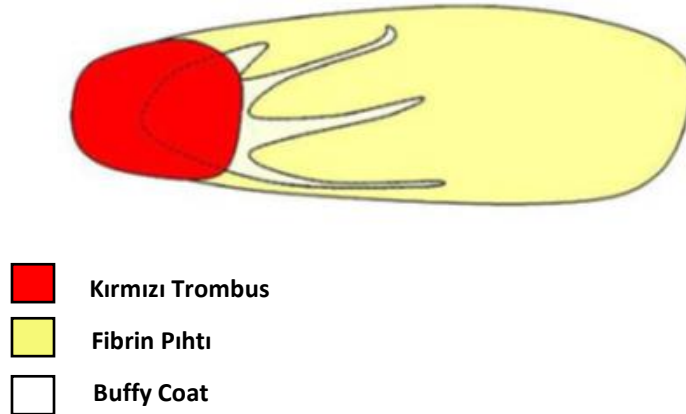
Vascular endothelial growth factor (VEGF): Yara iyileşmesinde, enflamasyonda aynı zamanda tümör oluşumunda anjiyogenezi desteklemektedir. VEGF sinyalleri diğer hücelere tirozin kinaz reseptörleriyle (VEGF-1,2,3) iletilir. VEGF'in ana reseptörü olan VEGFR-2 anjiyojenik ve vaskülojenik etkilidir ve birçok hücrede bulunmaktadır. VEGF anjiyogenezis için çok önemlidir ve etkisini endotelial hücre üzerinde gösterir (Ferrara 2004). Enflamasyonda da etkili olduğu bildirilmiştir. VEGF, hücre proliferasyonunu, migrasyonunu artırır ve mikrovasküler geçirgenliği artırır. Güçlü bir vazodilatördür (Ferrara ve ark 2003, Bao ve ark 2009). En büyük uyarıcı ise yara bölgesindeki hipoksi durumudur. Bunun sonucunda, anjiyogenezi hızlanır ve doku perfüzyonunu yeniden sağlamış olur. (Ribatti ve ark 2000). Trombosit, lökosit, makrofaj, epitelial hücreler ve damar düz kas hücreleri tarafından da sentezlenir ve salgılanır (Werner ve Grose 2003, Bao ve ark 2009).

Fibroblast growth factor (FGF): Mast hücresi, endotelial hücre, kondrosit ve fibroblastlar tarafından üretilir. Endotelial hücrede güçlü bir mitojenik etkiye sahiptir (Li ve ark 2003). Asidik-bazik FGF gibi 20'den fazla büyüme faktörünü içeren bir aileden oluşmaktadır. Yara iyileşmesinde 10-14. günde artar ve yeni damar oluşumunda, kan hücrelerinin farklılaşmasında ve yeni kemik iliği stroması oluşumunda (hematopoez), iskelet ve kardiyak kasların gelişiminde ve akciğer matürasyonunda etkilidir (Rifkin ve Moscatelli 1989, Okada-Ban ve ark 2000).

Epidermal growth factor (EGF): Periodontal tamir ve rejenerasyon gerçekleşirken proliferasyonu düzenlediği düşünülmektedir. Ancak, etkisi deri ve müköz membranların bazal hücreleri ile sınırlı kalmaktadır. Bazal hücrelerin replikasyonunu ve migrasyonunu uyarmaktadır (Fujita ve ark 2004).

Trombositten Zengin Fibrinin elde edilmesi

TZF protokolü çok basittir; antikoagülan içermeyen 10 mL'lik tüplere kan alınır ve hemen 10 dakika boyunca 3000 rpm'de santrifüj edilir. Bu teknik, ne antikoagülan, ne de sığır trombini (veya başka bir jelleştirici madde) gerektirmez. Herhangi bir ilave olmadan sadece santrifüj edilir. Bu teknik bir masa santrifüj cihazı ve kan toplama kiti gerektirmektedir. Antikoagülanın olmaması, tüp duvarları ile temas halinde olan kandaki birçok trombositin, birkaç dakikada aktivasyonu ve pıhtılaşma sürecinin başlaması anlamına gelir. Dolaşımdaki trombin fibrinojeni fibrine dönüştürmeden önce başlangıçta tüpün üst kısımlarında yer alır. Fibrin pıhtı tüpün orta kısmından elde edilir, altta kırmızı kan hücreleri, üstte ise hücresiz plazma yer alır. Bu tekniğin başarısı ise, tamamen kan alma ve santrifüje aktarım hızına bağlıdır. Antikoagülan olmadığı için, kan, tüp camı ile temas ettiğinde hemen pıhtılaşmaya başlar. Kan alma ve santrifüjlemeyi başlatmak için gereken süre uzarsa, başarısız olunur ve tüpte diffüz bir şekilde fibrin polimerize olur ve kıvamı olmayan sadece küçük bir kan pıhtısı elde edilir. Sonuç olarak, TZF protokolü serum ve trombositler ile yüklü bir fibrin pıhtı toplanmasını mümkün kılmaktadır. Fibrin matriksinde sıkışan sıvılar uzaklaştırıldığında, çok dirençli otolog bir fibrin membran elde edilecektir (Dohan ve ark 2006).



Şekil 1.3. TZF elde edilmesi (Dohan ve ark 2006)

Elde edilen TZF pıhtıya çıplak gözle bakıldığında (Şekil 1.3.), sarı fibrin kısım esas gövdeyi oluşturmaktadır ve sarımsı pıhtının altında yer alan kırmızı bölge

ve iki tabaka arasında bulunan, ‘buffy coat’ olarak adlandırılan kısımdan oluşmaktadır (Dohan ve ark 2006). TZF içerisindeki trombosit ve lökositlerin dağılımları homojen değildir. Öncü hematolojik çalışmalar, trombositten fakir plazmada veya kırmızı kan hücre kümesi tabanında trombositlerin bulunmadığını göstermiştir. Kırmızı kan hücreleri ve “buffy coat” olarak adlandırılan bölgede, trombosit ve lökositler en yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Bu nedenle, cerrahi uygulama sırasında, membran elde edilirken bir miktar kırmızı tabakanın da üzerinde bırakılması önerilmiştir (Dohan ve ark 2006, Dohan Ehrenfest ve ark 2010). Ayrıca TZF matriksinin, kan ve trombosit kaynaklı glikozaminoglikanları (heparin, hyaluronik asit) içermesi oldukça önemlidir. Glikozaminoglikanlar, dolaşımdaki peptitler (trombosit sitokinleri gibi) için güçlü bir afiniteye, hücre migrasyonu ve iyileşme sürecini de olumlu destekleme kapasitesine sahiptirler (Clark 2001).

Santrifüjleme işlemi ile TZF üretimi sürecinde, trombositler aktive olur ve degranülasyon sonrası önemli miktarda sitokin salınımı gerçekleşir. TZF işlemi sırasında yavaş fibrin polimerizasyonunun, fibrin ağlarında trombosit sitokinlerinin ve glikanik zincirlerin birleşmesine yol açtığı görülmüştür. Diğer trombosit konsantrelerinden farklı olarak, fibrin matriksin remodelasyonu sürecinde, TZF sitokinleri aşamalı olarak serbest bırakır ve bu mekanizma TZF’nin klinik iyileşmeye katkısını açıklayabilir. TZF’deki trombosit sitokin miktarı, enflamasyon ve iyileşme mediatörlerinin anahtarıdır (Dohan ve ark 2006). TZF’nin 3 boyutlu fibrin ağ yapısı içindeki sitokinler 7-21 gün boyunca kontrollü bir şekilde ortama yayılır, bu özelliği de TZF’nin etkinlik süresinin uzamasını ve anjiyogenezi sağlar (Van Hinsbergh ve ark 2001, Dohan ve ark 2006). TZF, yapısında taşıdığı glikozaminoglikanlar (heparin ve hyalüronik asit) aracılığıyla iyileşme sürecinde hücre migrasyonunu ve adezyonunu sağlar (Dohan ve ark 2006). Büyüme faktörlerinin ve matriks glikoproteinlerinin yavaş salınımı da 7 gün boyunca sürmektedir (Dohan Ehrenfest ve ark 2010).

TZF’nin Üç Boyutlu Yapısı ve Hücrel Birleşimi

Yavaş bir polimerizasyon sonucu oluşan TZF’nin membran haline getirilmesi, iyileşme sürecini destekleyici fiziksel yapı olma özelliği de kazandırır (Dohan ve ark 2006). TZF membran içerisinde yer alan lökositlerin yaklaşık %50’sinin, trombositlerin ise yaklaşık %97’sinin hasar görmeden kalabildiği

görülmüştür (Dohan Ehrenfest ve ark 2010). TZF'deki lökosit içeriğinde en çok lenfositler bulunmaktadır. Lenfositler, enflamatuvar reaksiyonların düzenlenmesinde, enflamatuvar yanıtta etkilidir (Gamal ve ark 2016). Trombosit konsantrlerinde kemotaksis, proliferasyon ve farklılaşma, anjiyogenez, ekstrasellüler matriks birikimi, immün modülasyon, antimikrobiyal aktiviteyi ve remodelasyon gibi doku tamir mekanizmalarında etkili, yaklaşık 60 farklı biyolojik olarak aktif madde bulunduğu bildirilmiştir (Jain ve ark 2012). Araştırmalar, TZF'nin, "anjyogenez", "bağışıklık" ve "epitelyal proliferasyon" gibi üç temel yara iyileşme mekanizmasını desteklediğini ve bu nedenle açık yaraları korumak ve iyileşmeyi hızlandırmak için kullanılması gerekliliğini ortaya koymaktadır (Choukroun ve ark 2006).

Yüksek büyütmeye incelendiğinde, TZF'nin normal kan pıhtısından ya da TZP'den daha kalın ve yoğun, paralel şeritler halinde organize fibrin yapı olduğu görülmektedir. Bu yapısının rezorpsiyon süresini uzattığı ve iyileşmeye olan katkısını olumlu yönde etkileyebileceği düşünülmektedir (Choukroun ve ark 2006).

TZF'nin biyolojisiyle ilgili halen bilinmeyenler

Bu yöntemin temel özelliği antikoagülan yokluğundan kaynaklanmaktadır. Toplanan fazla miktarda trombositin aktivasyonu ve içerdikleri birçok sitokin salgınımı gerçekleşecektir. Gelecekteki makalelerin amacı TZF ile ilişkili biyolojik mekanizmalar, bu mekanizmaların klinik verilerle ilişkilendirilmesi ve bu umut verici biyomateryalin kullanımı için yeni beklentileri öngörmek olacaktır (Simonpieri ve ark 2004, Dohan ve ark 2006).

Bu çalışmanın amacı; serbest dişeti grefti cerrahisi sonrası verici bölgeye uygulanan TZF membranının klinik yara iyileşmesine ve post-operatif hasta konforuna etkisinin incelenip karşılaştırılmasıdır. Araştırmada sıfır hipotezi(H₀): "Serbest dişeti grefti cerrahisinde verici bölgeye uygulanan TZF membranının klinik yara iyileşmesine ve post-operatif hasta konforuna ek bir katkısı yoktur" şeklinde kurulmuştur.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma Grubu

Çalışmada yer alan bireyler Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne 2018-2019 yıllarında başvuran 20-60 yaş arasında olan hastalar arasından seçildi.

2.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. Sistemik açıdan sağlıklı olması,
2. Herhangi bir ilaç kullanmıyor olması,
3. Daha önce damak bölgesinde cerrahi işlem yapılmamış, greft alınmamış olması,
4. Sigara kullanmıyor olması,
5. Oral hijyenin iyi olması,
6. Yapışık dişeti yetersizliği nedeniyle SDG cerrahisi endikasyonunun bulunması olarak belirlenmiştir.

2.1.2. Çalışmadan çıkarılma kriterleri

1. Çalışma sürecinde ağız hijyeninde görülen kötüleşme
2. Çalışma sürecine uyum gösteremeyen, kontrol randevularına gelmeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Bu çalışma dizaynı, tek merkezli, prospektif, randomize kontrollü, klinik bir araştırma olarak planlanmıştır. Protokol, Selçuk Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunda 28.06.2018 tarihli 2018/27 sayılı karar ile uygun bulunmuş, ancak İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan da izin alınması belirtilmiştir. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından da değerlendirilme sonrası, 02.07.2018 tarihli E.187216 sayılı kararı ile onaylanmıştır (Proje no: 18102037). Çalışmaya dahil edilen bütün hastalara çalışmayı ve yapılacak olan işlemleri açıklayan "bilgilendirilmiş gönüllü onayı formu" okutularak, bütün hastalardan yazılı onamları alınmıştır.

Çizelge 2.1. TZF ve kontrol grubuna uygulanan protokoller

Zaman	TZF grubu	KONTROL grubu
Operasyon öncesi	<ul style="list-style-type: none">• Cerrahi plak hazırlığı• Ağız içi fotoğrafların alınması• Klinik kayıtların alınması	<ul style="list-style-type: none">• Cerrahi plak hazırlığı• Ağız içi fotoğrafların çekimi• Klinik kayıtların alınması
Operasyon günü	<ul style="list-style-type: none">• SDG cerrahisi yapılması• Damak bölgesinin fotoğrafının çekilmesi• Damak bölgesine TZF dikilip, palatal pat ile kapatılması	<ul style="list-style-type: none">• SDG cerrahisinin yapılması• Damak bölgesinin fotoğrafının çekilmesi• Damak bölgesinin periodontal pat ve palatal plak ile kapatılması
Operasyon sonrası 7.gün	<ul style="list-style-type: none">• Damak bölgesinden palatal plak çıkarılması ve dikişin alınması• Damak bölgesinin fotoğraflarının çekilmesi	<ul style="list-style-type: none">• Damak bölgesinden palatal plak ve periodontal patın çıkartılması• Damak bölgesinin fotoğraflarının çekilmesi
Operasyon sonrası 14.gün	<ul style="list-style-type: none">• Damak bölgesinin fotoğraflarının çekilmesi	<ul style="list-style-type: none">• Damak bölgesinin fotoğraflarının çekilmesi
Operasyon sonrası 1.ay	<ul style="list-style-type: none">• Damak bölgesinin fotoğraflarının çekilmesi	<ul style="list-style-type: none">• Damak bölgesinin fotoğraflarının çekilmesi

2.2. Araştırma Planı

Çalışma için 15'er kişilik 2 grup oluşturuldu (TZF ve Kontrol grubu). Hastaların gruplara dağılımı rastgele olarak, grup isimleri yazılmış ve katlanmış kağıtlar torba içinden çekilerek, kura ile belirlendi. Verici bölge olarak palatinal mukoza seçildi. Her 2 gruptaki hastaların üst çene ölçüleri alındı ve cerrahi sonrası verici bölgeyi korumak ve kistanın konforunu artırmak için palatal plak hazırlandı. TZF grubunda, SDG cerrahisi işlemi yapıldı ve damak bölgesine elde edilen TZF dikilerek üzeri palatal plak ile kapatıldı. Kontrol grubunda ise, yine SDG cerrahisi işlemi yapıldı ve palatal plağın yara bölgesine gelecek yüzeyine periodontal pat sürülerek damak bölgesi kapatıldı. Her iki grupta da palatal plak 1 hafta süre ile kullanıldı. TZF grubunda, palatal plakla birlikte damak bölgesine atılan dikişler de alındı.

2.3. Cerrahi Uygulama

Çalışma öncesi hastalara başlangıç periodontal tedavi uygulandı ve oral hijyen eğitimi ve motivasyonu verildi. Hastalara yapılan tüm cerrahi uygulamalar ise, %4 artikain Hidroklorür (HCl) ve %0,001 epinefrin HCl içeren lokal anesteziik solüsyon* kullanılarak lokal anestezi altında yapıldı.

2.3.1. Alıcı bölge hazırlığı

Dişeti çekilmesinin olduğu, serbest dişeti grefti planlanan bölgeye, dudağı aşağı ve ileri çekerek, mukogingival birleşim hattından 15 numaralı bistüri ile mezial ve distal yönde periosta zarar vermemek için kemik yüzeyine paralel tutularak derinleştirme işlemi gerçekleştirildi. Greft yatağı hazırlandıktan sonra dişeti çekilmesi olan dişin kök yüzeyinde Gracey küretle[†] kök yüzeyi düzleştirme işlemi yapıldı ve sonrasında steril serum fizyolojik ile yıkandı. Alıcı bölgeye uygulanacak greft şablonu steril alüminyum folyo kullanarak oluşturuldu. Miller (1983)'in önerileri doğrultusunda açık kök yüzeyine komşu olan bütün yönlerde en az 3 mm'lik alanı içerecek büyüklükte bir greft alınması tasarlandı. Hazırlanan alana greft elde edilmesi esnasında nemli gaz tampon yerleştirildi.

* Ultracain® D-S Forte, Sanofi-Aventis, Türkiye

† Hu-Friedy®, Chicago, Illinois, ABD

2.3.2. Verici bölgenin hazırlığı

Çalışmada karşılaştırmanın objektif olabilmesi, palatal bölgeden alınan greftin standart olması adına, dokunun minimum 10x5mm boyutlarında ve 1.5 mm kalınlıkta, maksimum 15x10mm boyut ve 2mm kalınlıkta olması öngörülmüştür. Daha büyük veya küçük greft ihtiyacı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Graft alınacak alan, üst çenede kanin dişin distali ile 1.molar dişin distaline kadar olan mesafede, ruga içermeyen palatal bölge olarak belirlenmiştir. Verici bölgenin infiltratif anestezisi yapıldıktan sonra şablon, greft alınması planlanan bölgeye yerleştirildi. Şablonun kenarlarının etrafından bistüri ucu ile sınırlar çizildi. Epitelle birlikte ince bir tabaka da bağ dokusu içeren homojen kalınlıkta, gerekli boyut ve kalınlıkta greft alındıktan sonra, damakta açıkta kalan yaraya nemli bir gazlı bez ile tampon yapıldı ve kanama kontrol altına alındı.

Alıcı bölgedeki nemli gazlı bez çıkarıldı ve tekrar steril fizyolojik serum ile yıkandı. Graft alıcı sahaya 5/0 rezorbe olmayan, sentetik, monofilament[‡] dikiş materyali ile suture edildi ve yaklaşık 5 dakika nemli gaz tampon ile basınç uygulandı. Periodontal patın süturlara yapışmaması için greft üzerine steril alüminyum folyo yerleştirildi ve periodontal pat ile alıcı bölge örtüldü.

2.3.3. Verici bölgede yara alanının kapatılması

TZF grubunda, damak bölgesinden greft alınmadan önce steril tek kullanımlık[§] 21 gauge'luk steril enjektör ile venöz kan alındı. Antikoagülan içermeyen 2 cam tüp^{**} içine elde edilen 10 ml'lik kan örneği konuldu ve hemen 3000 rpm 10 dk süre boyunca tezgah üstü santrifüj cihazında^{††} (Şekil 2.1.) santrifüj edildi.

[‡] Propilen®,Doğsan,Trabzon,Türkiye

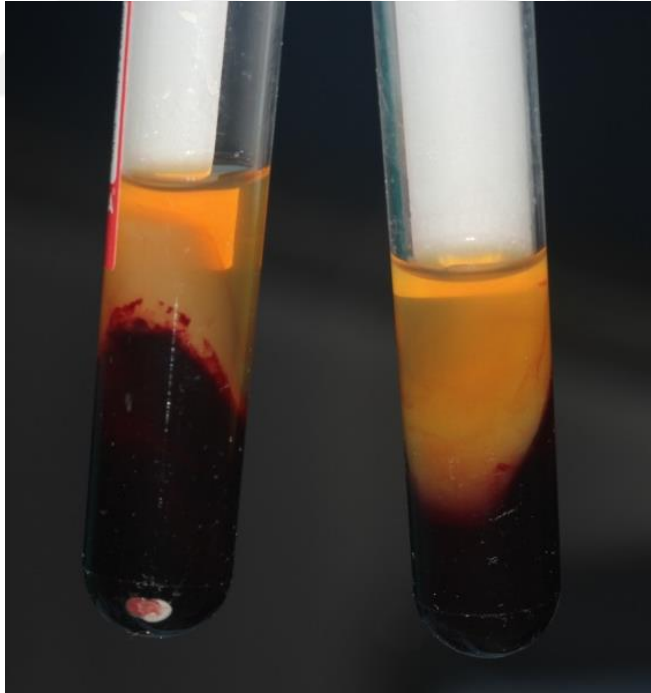
[§] 10 ml 21Gx1 ½'' (0,80x38mm) steril enjektör,Beybi®,İstanbul,Türkiye

^{**} Vacusera 10ml, Z serum, Pıhtı aktivatörü, DİSERA A.Ş. İzmir,Türkiye

^{††} M 815 P Bench Top Centrifuge, Dijital Sanrifüj, Elektro-Mag



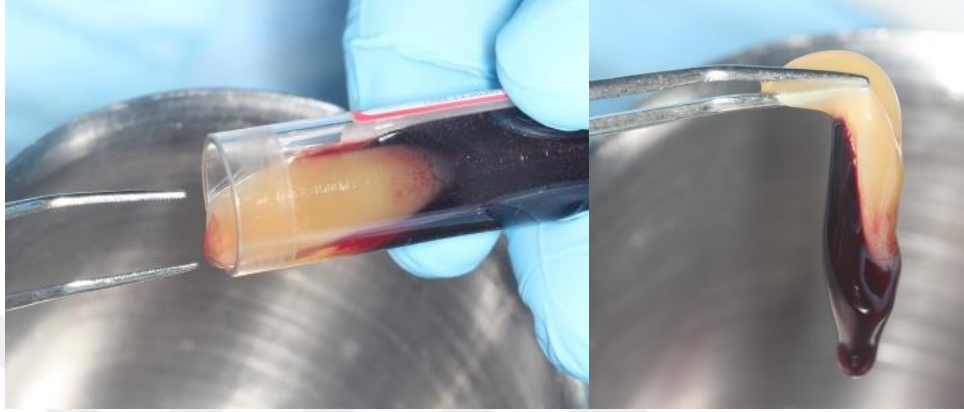
Şekil 2.1. Santrifüj cihazı



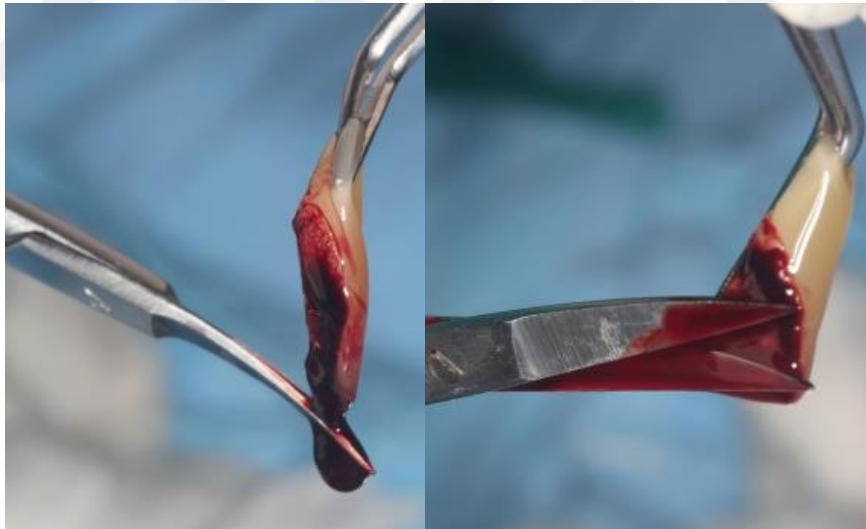
Şekil 2.2. Kanın santrifüj edilmesiyle TZF elde edilmesi

Santrifüj işlemi sonrası tüpün alt kısmında kırmızı kan hücreleri, orta bölümde TZF, üst kısmında ise trombositten fakir, hücresiz plazma olmak üzere 3 tabaka oluştu. TZF, preselle tutularak alındı (Şekil 2.3.). Kırmızı pıhtı kısmından

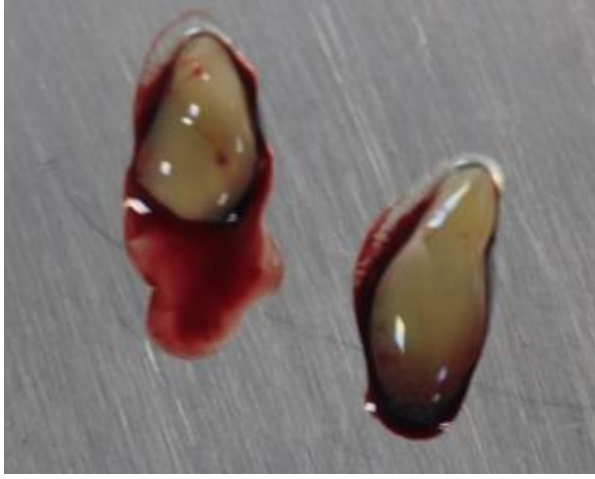
makasla kesilerek (Şekil 2.4.) steril nemli bez üzerine koyuldu ve basınç uygulayarak membran (Şekil 2.6.) haline getirildi. Membran greft alınırken kullanılan şablona göre kesildi. Palatal bölgeye, 5/0 rezorbe olmayan, sentetik, monofilament dikiş materyali ile askı süturlar gevşek olarak atıldıktan sonra TZF membran, süturların altından geçirildi ve sonrasında sütur iyice sıkılarak kilitlendi (Şekil 2.7.). Palatal plak, periodontal pat kullanılmadan hasta ağzına yerleştirildi.



Şekil 2.3. TZF'nin preselle tutulması



Şekil 2.4. Kırmızı pıhtı kısmının TZF'den makasla kesilerek ayrılması



Şekil 2.5. TZF'nin mebran haline getirmeden önceki görünümü



Şekil 2.6. TZF'nin membran haline getirilmesi



Şekil 2.7. TZF membranının damak bölgesine suture edilmesi

Kontrol grubunda ise, damak bölgesindeki yara bölgesini korumak için ameliyat öncesinde hazırlanmış olan kişiye özel palatal plak, yaranın geleceği bölgeye periodontal pat^{††} sürülerek yerleştirildi.

2.4. Operasyon Sonrası Bakım

Her iki grupta da palatal plak hastalara 7 gün süreyle kullanıldı. Operasyon sonrası hastaların plaklarını çıkarmadan yumuşak ve ılık gıdalarla beslenmeleri, baharatlı, asitli yiyecek ve içeceklerden kaçınmaları ve operasyon bölgeleri hariç diğer bölgeleri günde 2 kez fırçalamaları önerildi. Fırçalamadan yarım saat sonra da %0,12'lik klorheksidin glukonat içeren gargara^{§§} ile 14 gün boyunca günde 3 kere 30sn süre ile gargara yapmaları ve tükürdükten sonra su dahil bir şey yiyip içmemeleri tavsiye edildi. Hastalara, sadece ağrı hissettiklerinde analjezik olarak parasetamol^{***} kullanmaları önerildi.

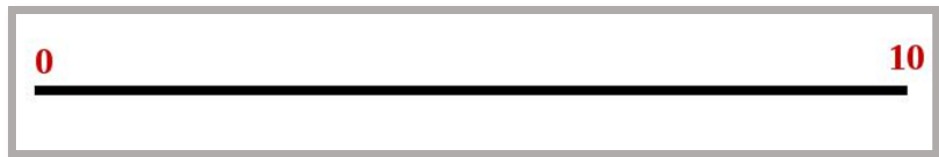
Tüm hastalardan 7.günde alıcı bölgeden periodontal pat, verici bölgeden ise palatal plak çıkarıldı. TZF grubunda ise ayrıca damak bölgesindeki dikişler de alındı. Yara yüzeyindeki eklentiler, %0,12'lik klorheksidin glukonat içeren antiseptik gargara ile yıkanarak uzaklaştırıldı. Tüm hastaların damak bölgesindeki yaranın ameliyat anında, 7.günde, 14.günde ve 1.aydaki fotoğrafları çekildi.

2.5. Araştırmada Kullanılan Ölçümler

2.5.1. Görsel analog skala (VAS)

VAS, klinikte ağrı şiddetinin ölçülmesinde ve değerlendirilmesinde güvenilir basit bir yöntemdir. Üzerinde sadece "0" ve "10" skorları yazan, arasında birimlerin yazılı olmadığı, 10 cm'lik cetvelde, hastaların cerrahi sonrası 7 gün boyunca hissettikleri ortalama ağrı şiddetini işaretlemeleri istendi.

Çizelge 2.2. VAS ölçümü için kullanılan çizelge



†† COE-PAK periodontal dressing, GC, Illinois, ABD

§§ Andorex 200 ml gargara, Pharmactive İlaç San. Ve Tic. A.Ş., Bağcılar, İstanbul

*** Parol 500 mg 20 tablet, Atabay İlaç Fabrikası A.Ş., Kadıköy, İstanbul

2.5.2. Oral sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (OHRQoL)

Bu çalışmada kullanılan, cerrahi sonrası hasta memnuniyeti anketi, 13 sorudan (S1-S13) oluşmaktadır; (S1-S6) fiziksel rahatsızlığa, (S7-S11) sosyal rahatsızlığa, (S12,S13) psikolojik rahatsızlıklara yönelik sorulardır. Her bir soru 5 puanlı Likert ölçeği ile skorlandı. Cerrahi sonrası 7.günde hastaların bu anketi doldurmaları istendi.

Çizelge 2.3. Cerrahi sonrası 7.günde doldurmaları için verilen hasta memnuniyeti anketi

Damak Bölgenizdeki Yara Olumsuz Etkiledi mi?					
	ETKİLEMEDİ	ÇOK AZ ETKİLEDİ	AZ ETKİLEDİ	ETKİLEDİ	ÇOK ETKİLEDİ
RAHATLIğINIZI					
NEFES KOKUNUZU					
BESLENMENİZİ					
GRNşNşZ					
GENEL SAğLIğINIZI					
KONUşMANIZI					
GLşNşZ					
EKONOMİK DURUMUNUZU					
DAVRANIşLARINIZI					
SOSYAL YAşAMINIZI					
EşİNİZ/ARKADAşINIZLA ÖZEL HAYATINIZI					
İş/GNLK YAşANTINIZI					
UYUMANIZI					

2.5.3. Cerrahi sonrası analjezik tablet kullanımı

Cerrahi sonrası hastalara sadece ağrı hissettiklerinde analjezik olarak parasetamol tablet kullanmaları önerildi ve hastalardan kullandıkları tablet sayısını 7 gün boyunca not etmeleri istendi.

2.5.4. Yara iyileşmesinin fotografik değerlendirilmesi

SDG cerrahisi sırasında palatal bölgenin hemostazı sağlandıktan hemen sonra ve cerrahi sonrası ise 7.günde, 14.günde ve 1.ayda bölgenin fotoğrafı çekilmiştir. Palatal bölgenin fotoğraf çekimleri, standardizasyonu sağlamak amaçlı, hastanın kafa

pozisyonu aynı konumda ve aynı açı ile olacak şekilde aynı hekim tarafından yapılmıştır. Damak bölgesindeki iyileşme renk ve kontur değişiklikleri açısından, Selçuk Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitiminde 3 yılını tamamlamış, çalışmadan habersiz, fotoğrafların hangi gruba ait olduğunu bilmeyen iki kişi tarafından değerlendirildi. Cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası 7, 14.günlerde ve 1.ayda çekilen fotoğraflarda, önerilen bir skala (Modified Scar Scale) rehberliğinde (Beausang ve ark 1998), iyileşmenin skorlanması istendi. Yara iyileşme kriterleri, bitişik dokuya kıyasla renk uyumu derecesine ve cerrahi alanın doku konturuna dayanıyordu. Değerlendiriciler, fotoğrafları ikişer kez, farklı iki zamanda, aşağıda verilen Likert ölçeği kriterleri ile puanladı. Sonrasında skorların ağırlıklı ortalaması hesaplandı:

Doku renk uyumu analizi

1. Ameliyat öncesi fotoğrafa tam olarak benzer
2. Ameliyat öncesi fotoğraftan biraz daha kırmızı
3. Çok kırmızı ve enflamasyonlu doku
4. Son derece kötü renk uyumsuzluğu

Doku kontur uyumu analizi

1. Ameliyat öncesi fotoğrafa tam olarak benzer
2. Hafif doku düzensizlikleri
3. Cerrahi bölge bitişik dokudan daha çökük görünüm
4. Şiddetli çökük görünüm

2.6. İstatistiksel Analiz

Çalışma sonunda elde edilen verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics V21.0 programı kullanıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile kontrol edildi. Normal dağılım gösteren Oral Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi (OHRQoL) skorları ve cerrahi sonrası analjezik tablet kullanımı verilerinin gruplar arası karşılaştırmalarında “bağımsız örneklem t testi” kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen diğer verilerin gruplar arası karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile gerçekleştirildi.

3. BULGULAR

3.1. Çalışma Grupları - Demografik Özellikler

Çalışmamıza dahil edilen 30 birey 20-60 yaş aralığındaydı ve hepsi 1.ay kontrolleri ile çalışmayı tamamladı. TZF grubu 13 kadın 2 erkek, kontrol grubu ise, 11 kadın, 4 erkek bireyden oluşmaktaydı. TZF grubunda yaş ortalaması 35,33 (yaş aralığı 20- 60), kontrol grubunda yaş ortalaması ise 36 (yaş aralığı 20-53) olarak belirlendi.

Çizelge 3.1. Demografik Özellikler

	TZF (n:15)	KONTROL (n=15)	
Cinsiyet	K	13	11
	E	2	4
Yaş Ortalaması (yıl)	35,33	36	

Çizelge 3.2. İstatistiksel veriler

	TZF (n=15)	KONTROL (n=15)	p
	Median (Min-Maks)	Median (Min-Maks)	
Post-op ağrı (VAS, mm)	20,0 (0-50)	16,0 (0-80)	0,454
Manchester Skar Skalası			
Renk 7.gün	4 (3,5-4)	4 (4-4)	>0,05
Renk 14.gün	3,0 (2-3)	2,5 (2-3)	0,253
Renk 1.ay	1,5 (1-2)	1,0 (1-2,5)	0,677
Kontur 7.gün	3,5 (3-4)	3,5 (3,5-4)	0,876
Kontur 14.gün	2,5 (1,5-3)	2,0 (2-3,5)	0,928
Kontur 1.ay	1,5 (1-2)	1,0 (1-2)	0,454
	Ortalama±Std hata	Ortalama±Std hata	
OHRQoL skoru	4,00±0,69	4,93±1,17	0,754
Analjezik kullanımı (Tablet adeti)	2,4±0,41	3,9±0,80	0,102

SDG cerrahisi sonrası verici bölgedeki post-operatif 7 gün boyunca ağrı skalası (VAS) sonuçları, gruplar arasında istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,454$).

Palatal bölgedeki yara alanı bitişik doku ile renk ve kontur açısından 7.gün, 14.gün ve 1.ayda çekilen fotoğraflarla değerlendirilmiştir. TZF ve Kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$).

Operasyon sonrası hasta konforları OHRQoL anketi ile değerlendirildiğinde TZF uygulanan grupta sonuçlar daha iyi bulunsa da, istatistiksel olarak ek bir katkı sağlamadı ($p=0,754$).

Post-operatif 7 gün boyunca analjezik tablet kullanım miktarı kontrol grubunda daha fazla bulunmuş olsa da istatistiksel olarak önemli değildi ($p=0,102$).

Çizelge 3.3. OHRQoL anketi sorularına göre sonuçları

	TZF (n=15)	Etkilemedi	Çok Az Etkiledi	Az Etkiledi	Etkiledi	Çok Etkiledi
	KONTROL (n=15)					
RAHATLIĞINIZI	TZF	7	8	-	-	-
	K	7	4	4	-	-
NEFES KOKUNUZU		10	3	2	-	-
		5	5	5	-	-
BESLENMENİZİ		5	10	-	-	-
		3	9	3	-	-
GÖRÜNÜŞÜNÜZÜ		12	3	-	-	-
		13	2	-	-	-
GENEL SAĞLIĞINIZI		14	1	-	-	-
		12	3	-	-	-
KONUŞMANIZI		6	7	2	-	-
		6	7	2	-	-
GÜLÜŞÜNÜZÜ		7	7	1	-	-
		9	5	1	-	-
EKONOMİK DURUMUNUZU		14	1	-	-	-
		15	-	-	-	-
DAVRANIŞLARINIZI		14	1	-	-	-
		14	1	-	-	-
SOSYAL YAŞAMINIZI		11	4	-	-	-
		12	3	-	-	-
EŞİNİZ/ARKADAŞINIZLA ÖZEL HAYATINIZI		14	1	-	-	-
		13	2	-	-	-
İŞ/GÜNLÜK YAŞANTINIZI		13	2	-	-	-
		14	1	-	-	-
UYUMANIZI		13	2	-	-	-
		14	-	1	-	-

Çizelge 3.4. OHRQoL anketi sonuçları toplamı

	TZF	KONTROL
RAHATLIĞINIZI	8	12
NEFES KOKUNUZU	7	15
BESLENMENİZİ	10	15
GÖRÜNÜŞÜNÜZÜ	3	2
GENEL SAĞLIĞINIZI	1	3
KONUŞMANIZI	11	11
GÜLÜŞÜNÜZÜ	9	7
EKONOMİK DURUMUNUZU	1	0
DAVRANIŞLARINIZI	1	1
SOSYAL YAŞAMINIZI	4	3
EŞİNİZ/ARKADAŞINIZLA ÖZEL HAYATINIZI	1	2
İŞ/GÜNLÜK YAŞANTINIZI	2	1
UYUMANIZI	2	2

Bu çalışmada kullanılan, cerrahi sonrası hasta memnuniyeti anketi, 13 sorudan (S1-S13) oluşmaktadır; (S1-S6) fiziksel rahatsızlığa, (S7-S11) sosyal rahatsızlığa, (S12,S13) psikolojik rahatsızlıklara yönelik sorulardır. Her bir soru 5 puanlı Likert ölçeği ile skorlanmıştır.

Hastaların ‘Damak bölgesindeki yara “rahatlığınızı” nasıl etkiledi? sorusuna verdikleri cevaplar değerlendirildiğinde TZF grubu ortalama puanı 8, kontrol grubu ortalama puanı 12 olarak hesaplanmıştır.

Hastaların ‘Damak bölgesindeki yara “nefes kokunuzu” nasıl etkiledi?’ sorusuna verdikleri cevaplar değerlendirildiğinde TZF grubu ortalama puanı 7, kontrol grubu ortalama puanı 15 olarak bulunmuştur.

Hastaların ‘Damak bölgesindeki yara “beslenmenizi” nasıl etkiledi?’ sorusuna verdikleri cevaplar değerlendirildiğinde TZF grubu ortalama puanı 10, kontrol grubu ortalama puanı 15 olarak belirtilmiştir.

Hastaların ‘Damak bölgesindeki yara “görünüştünüzü” nasıl etkiledi?’ sorusuna verdikleri cevaplar değerlendirildiğinde TZF grubu ortalama puanı 3, kontrol grubu ortalama puanı 2 olarak ölçülmüştür.

Hastaların ‘Damak bölgesindeki yara “genel sağlığınıza” nasıl etkiledi?’ sorusuna verdikleri cevaplar değerlendirildiğinde TZF grubu ortalama puanı 1, kontrol grubu ortalama puanı 3 olarak hesaplanmıştır.

Hastaların ‘Damak bölgesindeki yara “konuşmanızı” nasıl etkiledi?’ sorusuna verdikleri cevaplar değerlendirildiğinde TZF grubu ortalama puanı 11, kontrol grubu ortalama puanı 11 olarak bulunmuştur.

Hastaların ‘Damak bölgesindeki yara “gülüşünüzü” nasıl etkiledi?’ sorusuna verdikleri cevaplar değerlendirildiğinde TZF grubu ortalama puanı 9, kontrol grubu ortalama puanı 7 olarak belirtilmiştir.

Hastaların ‘Damak bölgesindeki yara “ekonomik durumunuzu” nasıl etkiledi?’ sorusuna verdikleri cevaplar değerlendirildiğinde TZF grubu ortalama puanı 1, kontrol grubu ortalama puanı 0 olarak ölçülmüştür.

Hastaların ‘Damak bölgesindeki yara “davranışlarınızı” nasıl etkiledi?’ sorusuna verdikleri cevaplar değerlendirildiğinde TZF grubu ortalama puanı 1, kontrol grubu ortalama puanı 1 olarak hesaplanmıştır.

Hastaların ‘Damak bölgesindeki yara “sosyal yaşamınızı” nasıl etkiledi?’ sorusuna verdikleri cevaplar değerlendirildiğinde TZF grubu ortalama puanı 4, kontrol grubu ortalama puanı 3 olarak bulunmuştur.

Hastaların ‘Damak bölgesindeki yara “eşiniz/arkadaşınızla özel hayatınızı” nasıl etkiledi?’ sorusuna verdikleri cevaplar değerlendirildiğinde TZF grubu ortalama puanı 1, kontrol grubu ortalama puanı 2 olarak belirtilmiştir.

Hastaların ‘Damak bölgesindeki yara “iş/günlük yaşantınızı” nasıl etkiledi?’ sorusuna verdikleri cevaplar değerlendirildiğinde TZF grubu ortalama puanı 2, kontrol grubu ortalama puanı 1 olarak ölçülmüştür.

Hastaların ‘Damak bölgesindeki yara ‘uyumanızı’ nasıl etkiledi?’ sorusuna verdikleri cevaplar değerlendirildiğinde TZF grubu ortalama puanı 2, kontrol grubu ortalama puanı 2 olarak hesaplanmıştır.



4. TARTIŞMA

SDG yapışık dişeti miktarını artırmak, lokalize dişeti çekilmelerinde açık kök yüzeylerini kapatmak, vestibuler derinliği artırmak, frenulum ve kas ataşmanlarını elimine etmek için mukogingival cerrahide en sık kullanılan işlemlerdir (Ibbott ve ark 1985). Vestibul derinliğin artmasıyla hasta diş fırçasını daha rahat yerleştirebileceği için fırçalama işlemi kolaylaşmaktadır (MILLER JR 1993). Dişeti grefti elde etmek için de, tüber bölgesi, dişsiz alveoler kret bölgesi ve ulaşımın kolay olması nedeniyle en sık damak bölgesi tercih edilmektedir (Pennel ve ark 1969).

SDG cerrahisi (75 olgu) ve SBDG cerrahisi (256 olgu) sonrası post-operatif komplikasyonlar değerlendirildiğinde, SDG cerrahisinin ağrı ve kanamaya 3 kat daha fazla neden olduğu rapor edilmiştir. Dişeti grefti yerine aselüler dermal matriks greft (ADM) kullanıldığında ise, post-operatif kanamanın olmadığı belirtilmiş ve şişliğin ise çok azaldığı görülmüştür. SDG cerrahisi sonrası oluşan post-operatif kanamanın sıklıkla donör bölge ile ilgili olduğu, iyileşmenin erken döneminde yeni damar oluşumunun başladığı, damarların frajil olduğu, hatta 3. ve 7. günlerde en ufak bir travmayla bile kanamaya başladığı belirtilmiştir (Griffin ve ark 2006). Bir başka çalışmada ise, SDG, BDG ve ADM gruplarındaki post-operatif ağrı değerlendirildiğinde, SDG grubunda ağrının diğer iki gruptan daha belirgin olduğu, bu gruptaki hastaların daha uzun süre ve daha çok analjezik tablet kullandığı rapor edilmiştir (Harris 2001). SDG cerrahisinden sonra, meydana gelebilecek olası komplikasyonlar genellikle verici bölge ile ilgilidir (Camargo ve ark 2001, Remya ve ark 2008). Sıklıkla bildirilen komplikasyonlar ise, post-operatif kanama, rekürrent herpetik lezyon, gecikmiş iyileşme, parestezi, mukosel, arteriovenöz şant oluşumu, post-operatif ağrıdır (Brasher ve ark 1975, Wang ve ark 2001, Keceli ve ark 2015). Palatal bölge sekonder iyileşmeye bırakıldığı için bakteriyel kontaminasyon riski de fazla olabilmektedir (Brasher ve ark 1975, Del Pizzo ve ark 2002). Sekonder olarak iyileşen yara varlığında hastalar post-operatif kanama ve gecikmiş yara iyileşmesinden rahatsız olduklarından, asidik veya baharatlı yiyeceklerden uzak durulması, diş fırçalarken ya da yemek yerken yara bölgesinde oluşabilecek travmadan kaçınılması ve dikkatli olmaları önerilmektedir (Farnoush 1978). Donör bölgeyi korumak ve komplikasyonları azaltmak için, alınan greftin boyutları küçültülmüş, yara alanı sütüre edilmiş, travma ve mekanik irritasyondan korumak

için palatal plaklar hazırlanmış veya örtücü bir materyalle kapatılmaya çalışılmıştır (Farnoush 1978, Del Pizzo ve ark 2002).

Subepitelyal bağ dokusu grefti (SBDG) prosedürü, serbest dişeti greftlerine göre daha iyi bir yara iyileşmesi göstermesine rağmen, kimi zaman donör bölgede primer kapatma her zaman mümkün olmamaktadır. Tek insizyon, “trap door” ve serbest dişeti greft tekniğinde olduğu gibi de-epitelize edilerek bağ dokusu grefti elde edilmesi gibi farklı tekniklerin uygulanması sonrası palatal verici bölge iyileşmesi karşılaştırılmış, iyileşmenin tek insizyon grubunda daha hızlı olduğu görülmüştür. Post-operatif rahatsızlık ve kanama şikayeti SDG cerrahisi yapılan grupta diğer gruplardan daha fazla bulunmuştur (Del Pizzo ve ark 2002). Diğer çalışmalarda da post-operatif ilk iki haftada hasta rahatsızlığı sıklıkla SDG cerrahisi sonrası verici bölgede rapor edilmiştir (Jahnke ve ark 1993). Çalışmalar, daha fazla ağrı ve morbiditenin, palatal verici bölgede yaranın sekonder iyileştiği SDG tekniği ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (Del Pizzo ve ark 2002, Griffin ve ark 2006, Cortellini ve Pini Prato 2012). Harris (2001), üç cerrahi prosedürün (SDG, bağ dokusu grefti ve asellüler dermal matriks) keratinize dişeti genişliğini artırma yeteneğini karşılaştırmıştır. Post-operatif ağrı ise, en çok SDG prosedüründe bulunmuş ve hastalar daha çok ve daha uzun süre ağrı kesici ilaç kullanmışlar. Günlük yaşamlarındaki sıkıntılar da en çok SDG grubunda görülmüştür (Harris 2001).

TZF hastanın kendisinden elde edilen kan örneğindeki iyileşme ve bağışıklığa elverişli tüm bileşenleri tek bir fibrin membranı üzerinde toplayan trombosit konsantrattır. Zengin bir büyüme faktörü kaynağına sahiptir ve uygulanması sonrası doku yanıtını ve rejenerasyonu indükleyen etkili bir yol olduğu bildirilmiştir. Çalışmalar, trombosit açısından zengin fibrinin “anjyogenez”, “bağışıklık” ve “epitelyal proliferasyon” gibi önemli üç yara iyileşme mekanizmasını olumlu etkilediğini ve böylece açık yaraları korumak ve iyileşmeyi hızlandırmak amaçlı kullanımını destekler sonuçlar ortaya koymuştur (Jain ve ark 2012). Cerrahi yarayı örtmesi için TZF membranının kullanılması, kan pıhtısından daha rijit olan stabil fibrin ağ oluşturarak ve ortama sürekli büyüme faktörü salarak yara iyileşme sürecini hızlandırabilmektedir (Choukroun ve ark 2006, Dohan Ehrenfest ve ark 2009). TZF'de bulunan fibrinin, FGF, PDGF, VEGF ve anjiyopietin gibi çeşitli büyüme faktörlerine bağlanmasıyla modüle edilen başlangıç anjiyogenezine rehberlik ettiği

belirtmiştir (Choukroun ve ark 2006). Bu özelliklerin yanı sıra, çalışmalarda gözlenen mükemmel iyileşme cevabı, TZF'nin sadece içerdiği büyüme faktörleri ile değil, aynı zamanda oluşturduğu stabil bir fibrin iskelesi ve kanamayı durdurma yeteneği ile de iyileşmeye katkı sağladığı fikrini desteklemektedir (Kulkarni ve ark 2014). TZF'nin en önemli avantajlarından biri ise, dış irritanlara karşı yara bölgesini korumasıdır. Birçok çalışmada, TZF'nin kalın fibrin içeriğinin, büyüme faktörlerini ve sitokinleri proteolitik bozulmadan koruduğunu ve aktivitelerini daha uzun süre sürdürmelerini sağladığı bildirilmiştir (Chang ve Zhao 2011, Naik ve ark 2013). TZF; yüksek miktarda, TGF- β , PDGF ve VEGF gibi üç temel büyüme faktörünü ve önemli bir pıhtılaşma glikoproteini olan trombospondin-1'i (TSP-1) ortama 7 gün süre ile salmaktadır. Kandakinin yedi katı konsantrasyonda trombosit içerdiğine de inanılmaktadır. Ayrıca EGF, FGF, ve üç önemli proenflamatuvar sitokin IL-1 β , IL-6 ve TNF- α içermekte ve ortama bırakılmasına neden olmaktadır. Mekanik özellikleri, anjiyogenezi hızlandırma kabiliyeti ve daha dirençli bağ dokusunda fibrinin kolay remodelasyonunu sağlaması nedeniyle, TZF membranlar her türlü kütanöz ve mukozal iyileşmede canlı, kullanışlı materyallerdir (Del Corso ve ark 2012). TZF'nin yara iyileşmesini hızlandırması, post-operatif kanamayı, ağrıyı azaltması ve hasta konforuna pozitif olan etkileri nedeniyle SDG cerrahisi sonrası verici bölgede yara iyileşmesine olası katkısı 1 ay boyunca karşılaştırmalı olarak bu çalışmada incelenmiştir. Her iki gruba da cerrahi sonrası ilk 7 gün boyunca yara bölgesini irritasyon ve travmadan korumak amacıyla literatür ile uyumlu palatal plak kullanılmıştır (Rossmann ve Rees 1999). Klinik gözlem ve fotoğraflarda, TZF uygulamasından hemen sonra hemostazın daha hızlı sağlandığı ve hastaların post-operatif kanamadan daha az şikayetçi olduğu görüldü. Hastaların 7.gün kontrolünde palatal plak çıkarıldığında çoğu hastada TZF membranının bir kısmının yara bölgesinde halen durduğu görüldü.

TZF elde edilirken literatürde farklı yöntemler tarif edilmiştir. Önerilen yöntemlerden birinde, antikoagülan içermeyen cam tüplere alınan kan 3000rpm'de 10dk süre boyunca santrifüj edilmektedir. Diğer yöntemde ise, 2700rpm'de 12dk santrifüj edilmesi önerilmektedir. Bazı çalışmalarda, bu iki yöntem arasında klinik sonuçlar açısından bildirilmiş herhangi bir fark olmadığı rapor edilmiştir (Dohan Ehrenfest ve ark 2009). TZF eldesinde kullanılan cam tüplere alternatif olarak önerilen titanyum tüplerin trombosit aktivasyonunda daha etkili olduğu hayvan

çalışmasında tanımlanmış olup, camın içindeki silikanın kan ile aktive olması sonucu, silika partiküllerinin zararlı etkilerinin de ortadan kaldırıldığı ve bu nedenle daha tercih edilebilir olduğu söylenmiştir (O'connell 2007, Tunalı ve ark 2013, Tunalı ve ark 2014). Titanyum tüplerde elde edilen TZF'nin, cam tüp kullanılarak elde edilene göre daha kalın ve daha sıkı bir ağ yapıda olduğu, dokudaki rezorpsiyon süresinin ise uzadığı belirtilmiştir (Tunalı ve ark 2013, Tunalı ve ark 2014). Ancak bu çalışmada, titanyum tüpler yerine cam tüpler kullanılmıştır. TZF elde etmek için ise, 3000rpm'de 10dk süre ile santrifüj edilmiştir.

SDG cerrahisinde damak bölgesine TZF membran suture edilmiş, sonra üzerine periodontal pat yerleştirilmiş ve yara bölgesine sadece periodontal pat yerleştirilen diğer grup ile karşılaştırılmıştır. TZF uygulanan grupta, post-operatif daha az rahatsızlık olduğu, 7.gündeki iyileşmenin daha hızlı olduğu ve kanama kontrolünün daha iyi olduğu rapor edilmiştir (Kulkarni ve ark 2014). TZF kullanılan hastaların %92'sinde damak bölgesinin tamamen epitelizasyonu post-operatif 15.günde görülmüştür (Silva ve ark 2010). Başka çalışmalarda ise, TZF uygulandığında tamamen epitelizasyonun 3.hafta tamamlandığı bildirilmiştir (Aravindaksha ve ark 2014, Femminella ve ark 2016). Bu sonuçların farklı bulunduğu bir çalışmada da %50 epitelizasyonun 3.haftada olduğu rapor edilmiştir (Rossmann ve Rees 1999, Del Pizzo ve ark 2002). Bu farklılıklar iyileşmeyi değerlendirme yöntemleri arasındaki fark ile açıklanmıştır (Femminella ve ark 2016). Yaranın primer kapatıldığı subepitelysel bağ dokusu grefti alındıktan sonra da, damak bölgesinin histolojik olarak tamamen yeniden şekillenmesi için en az 9 hafta gerekli olduğu belirtilmiştir (Soileau ve Brannon 2006). Diğer yandan, trombosit konsantresi verici bölgeye jel olarak uygulandığında, klinik ve histolojik incelemeler, yumuşak doku iyileşmesini ve palatal dokunun eski kalınlığına ulaşmasını 6 haftaya kadar kısaltabileceğini göstermiştir (Yen ve ark 2007). Benzer sonuçlar sunan çalışmalarda da, TZF membranın palatal örtücü olarak kullanıldığında yara iyileşmesini hızlandırdığı rapor edilmiştir (Aravindaksha ve ark 2014, Shakir ve ark 2015).

Femminella ve ark (2016), "gelatin sponge" ve TZF'nin palatal verici bölgede sekonder yara iyileşmesine ve hastanın konforuna etkilerini karşılaştırmıştır. İyileşmenin 2.haftası sonunda, TZF uygulanan grupta %35, diğer grupta %10 olduğu, 3.haftası sonunda ise, TZF grubunda epitelizasyonun tamamlandığı diğer

grupta ise %25 oranında kaldığı görülmüştür. Ayrıca TZF grubundaki hastaların post-operatif rahatsızlığının daha az olduğu ve daha az ağrı kesici tablet kullandıkları saptanmıştır (Femminella ve ark 2016). TZF butil-siyanoakrilat adeziv ile uygulandığında, adezivin tek başına uygulanmasına kıyasla, kanama, ağrı, epitelizeasyon, yeme alışkanlıkları ve hassasiyet açısından sonuçların daha iyi olduğu, SDG sonrası yara iyileşmesinde ve post-operatif hasta konforunda TZF'nin yarar sağladığı rapor edilmiştir (Ozcan ve ark 2017). Bir başka çalışmada da hyaluronik asit verici bölgeye uygulanmış ve yara iyileşmesi takip edildiğinde iyileşmenin daha hızlı olduğu, ayrıca hyaluronik asit uygulanan grupta hastaların daha az ağrı hissettiği belirtilmiştir (Yıldırım ve ark 2018). Ağrıya karşı verilen cevap kişiden kişiye göre değişmektedir. Subjektif bulgu olan ağrı şiddetini objektif olarak değerlendirmek de oldukça zordur. Ağrı şiddetinin ölçülmesinde kullanılan “Görsel Analog Skala” (Visual Analogue Scale, VAS) tekrarlanabilirliği ve hassasiyetinin kabul edilebilir olması nedeniyle uygun bir değerlendirme yöntemi olarak yapılan birçok çalışmada kullanılmış ve başarılı kabul edilmiştir (Wewers ve Lowe 1990, Güzeldemir 1995, Griffin ve ark 2006). Hastaların işaretleme yaptıkları andaki fizyolojik ve psikolojik durumunun VAS skorunu etkilemesi ve kimi hastaların rastgele işaretleme yapabilmesi diğer ölçüm yöntemlerine göre dezavantajlarındandır. Dişeti grefti için donör bölgelerde iyileşmenin uzun sürdüğü ve post-operatif ilk iki haftada hastaların daha fazla rahatsızlık hissettiği bildirilmiştir (Del Pizzo ve ark 2002). Bu sorunu çözmek üzere kimi çalışmalarda, verici bölgeye TZF membran uygulanmış ve iyileşmenin ilk haftasında VAS ağrı skorlarının daha düşük olduğu bulunmuştur (Kulkarni ve ark 2014, Shakir ve ark 2015, Femminella ve ark 2016, Ozcan ve ark 2017, Bahammam 2018). Bahammam (2018) verici bölgeye TZF uygulandığında, ağrı seviyelerinin 3.günde, uygulanmadığında ise 7.günde normale döndüğünü rapor etmiştir. Ayrıca post-operatif ağrı ve analjezik tablet kullanımı da daha az bulunmuştur (Femminella ve ark 2016). Ayrıca alınan greft sonrası palatal kemiğin üzerinde kalan yumuşak doku kalınlığının hastalarda post-operatif ağrıyı azaltmada önemli bir rol oynadığı ve 2mm'den daha fazla yumuşak doku bırakılması gerektiği önerilmiştir (Zucchelli ve ark 2010). Bu çalışmada da VAS kullanılarak post-operatif 7.günde hissedilen ağrı şiddeti değerlendirildi, ancak TZF uygulamasının palatal verici bölgede ağrıyı azaltmadığı, bulguların TZF'nin uygulanmadığı bireylerden farklı olmadığı saptandı. Ayrıca gruplar arasında analjezik tablet kullanımı açısından da fark görülmedi. Subjektif bir

bulgu olmasının yanı sıra bireye göre ağrı eşiğinin değişken bir veri olması da göz önünde tutularak, bu çalışmanın sınırları içinde, TZF'nin post-operatif ağrıyı azaltma konusunda etkisiz olduğu görüldü.

Ağız sağlığının yaşam kalitesi üzerine olan etkisini değerlendirmek üzere bir takım indeksler geliştirilmiştir (Slade 1997). “Oral Health on Quality of Life (OHQoL)” skalası da bu ölçütlerden birisidir. Bir çalışmada da, diyod lazer veya bistüri ile de-epitelize edilerek alınan bağ dokusu greftinin verici bölgede yara iyileşmesi sürecinin post-operatif hasta konforuna olan etkisini OHQoL skalası ile incelemişlerdir (Ozcelik ve ark 2016). Bu çalışmada da hastaların konforları modifiye edilmiş OHRQoL skalası (McGrath ve Bedi 2003) ile cerrahi sonrası 7.günde değerlendirildi. Ancak hastaların cevaplarından elde edilen skorlara göre her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı, ya da TZF uygulaması post-operatif dönemde hasta konforuna ek bir katkı sağlamadı. Cerrahi sonrası ilk hafta süresince, verici bölgede yarayı korumak amaçlı kullanılan palatal plağın da TZF'nin olası olumlu etkisini maskeleyiş olabileceği düşüncesindeyiz.

Verici bölgede yara iyileşmesini klinik olarak değerlendirmek üzere H₂O₂ testi, klinik kontrollerde çekilen fotoğraflar gibi çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Örneğin epitelizasyonu test etmek için %3'lük H₂O₂ yara bölgesine uygulanmış ve köpürmesine bakılmış, köpürme olmadığı zaman epitelizasyonun tamamlanmasının pozitif olduğu belirtilmiştir (Aravindaksha ve ark 2014, Femminella ve ark 2016, Ozcan ve ark 2017). Operasyon öncesinde ve sonrası klinik kontrollerde elde edilen fotoğraflar üzerinde, verici bölgede yara iyileşmesi, çalışmadan habersiz periodontologlarca değerlendirilmiştir. Çalışmada “Likert skalası” (Jamieson 2004) kullanılmış, yaraya bitişik doyuya kıyasla renk uyumu, doku yüzey yapısı ve konturu incelenmiştir (Bahammam 2018). Bu çalışmada da, aynı skala kullanılarak yara yüzeyi klinik olarak renk ve kontur açısından değerlendirildi. Klinik fotoğraflar 7.gün, 14.gün ve 1.aylarda yapılan kontrollerde çekildi. Yara yüzeyi renk ve kontur açısından, iki periodontolog tarafından, iki kez ve iki farklı zamanda skorlandı. Her iki grupta da yara iyileşmesi çalışma süresince komplikasyonsuz bir şekilde gerçekleşti ve iyileşmenin her iki grupta da 4.haftanın sonunda tamamlandığı görüldü. Elde edilen skorlar değerlendirildiğinde, TZF uygulaması sonrası yara iyileşmesinin kontrol grubu deneklerden farklı olmadığı görüldü. Yara bölgesinden

iyileşme sürecinde biyopsi alınarak histopatolojik inceleme gibi invaziv bir yöntem yerine bu çalışmada klinik değerlendirme tercih edildi. Dolayısıyla TZF uygulamasının olası olumlu histolojik etkilerinin olabileceğinin gözardı edilmemesi gerektiğini düşünüyoruz.

Bu çalışmada TZF'nin herhangi bir ek olumlu etkisi saptanmasa da, kayıt edilip değerlendirilen bir kriter olmamakla birlikte, TZF uygulanan hastalarda kanamayı kontrol etmek, gerek operasyon anında, gerekse operasyon sonrası süreçte, daha kolay olduğu gözlemlendi. Günümüze değin yapılan çalışmalarda, verici bölge yara iyileşmesi üzerine TZF'nin olumlu etkileri olduğu yönünde delillerin varlığından yola çıkarak, hasta sayısının daha fazla olduğu, TZF elde edilirken cam tüpler yerine titanyum tüplerin kullanıldığı ve klinik değerlendirmenin yanı sıra daha ileri ve detaylı tekniklerin kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmanın sınırları içerisinde Serbest Dişeti Grefti operasyonunda greftin elde edildiği palatal bölgede TZF uygulaması;

- 1- Araştırmaya katılan hastalar tarafından iyi tolere edildi ve herhangi bir komplikasyon yaşanmadı.
- 2- Post-operatif ağrı açısından etkisiz bulundu.
- 3- Post-operatif analjezik tablet kullanımını azaltmadı.
- 4- Post-operatif dönemde operasyona bağlı hastaların yaşam kalitesindeki değişikliğe olumlu katkı sağlamadı.
- 5- Palatal mukozanın yara iyileşmesinde komşu doku ile renk ve kontur uyumu açısından olumlu katkıda bulunmadı.
- 6- Herhangi bir kayıt ve değerlendirme yapmamakla beraber, cerrahi esnasında palatal bölgede yara alanında kanama kontrolü açısından daha etkili olduğu gözlemlendi ve hastalarca post-operatif kanama şikayeti de alınmadı.

Nispeten sınırlı sayıda denekle tamamlanan bu klinik araştırmadan çıkarılan yukarıdaki sonuçlarını göz önünde tutarak; denek sayısının daha fazla olduğu, deneklerin demografik özelliklerinin daha standart olduğu, daha invaziv ancak daha detaylı verilerin (örneğin histopatolojik inceleme gibi) elde edilebileceği, ve TZF eldesinde kullanılan cam tüplerin yerine daha kalın ve daha sıkı fibrin ağ yapısı oluşturduğu belirtilen titanyum tüplerin kullanıldığı gelecekte planlanacak çalışmaların TZF'nin yara iyileşmesine olumlu etkilerini ortaya çıkaracağını düşünüyoruz.

6.KAYNAKLAR

- Adzick NS, Longaker MT, 1991. Animal models for the study of fetal tissue repair. *Journal of Surgical Research*, 51, 3, 216-22.
- Agudio G, Nieri M, Rotundo R, Cortellini P, Pini Prato G, 2008. Free gingival grafts to increase keratinized tissue: A retrospective long-term evaluation (10 to 25 years) of outcomes. *Journal of periodontology*, 79, 4, 587-94.
- Aravindaksha SP, Batra P, Sood V, Kumar A, Gupta G, 2014. Use of platelet-rich fibrin membrane as a palatal bandage. *Clinical Advances in Periodontics*, 4, 4, 246-50.
- Aroca S, Keglevich T, Barbieri B, Gera I, Etienne D, 2009. Clinical evaluation of a modified coronally advanced flap alone or in combination with a platelet-rich fibrin membrane for the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a 6-month study. *Journal of periodontology*, 80, 2, 244-52.
- Baelum V, Fejerskov O, Karring T, 1986. Oral hygiene, gingivitis and periodontal breakdown in adult Tanzanians. *Journal of periodontal research*, 21, 3, 221-32.
- Bahammam MA, 2018. Effect of platelet-rich fibrin palatal bandage on pain scores and wound healing after free gingival graft: a randomized controlled clinical trial. *Clinical oral investigations*, 22, 9, 3179-88.
- Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, Golinko MS, Ehrlich HP, Brem H, 2009. The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *Journal of Surgical Research*, 153, 2, 347-58.
- Baylink DJ, Finkelman RD, Mohan S, 1993. Growth factors to stimulate bone formation. *Journal of Bone and Mineral Research*, 8, S2, S565-S72.
- Beausang E, Floyd H, Dunn K, Orton C, Ferguson M, 1998. A new quantitative scale for clinical scar assessment. *Plastic and reconstructive surgery*, 102, 6, 1954-61.
- Border WA, Noble NA, 1994. Transforming growth factor β in tissue fibrosis. *New England Journal of Medicine*, 331, 19, 1286-92.
- Bourke KA, Haase H, Li H, Daley T, Bartold P, 2000. Distribution and synthesis of elastin in porcine gingiva and alveolar mucosa. *Journal of periodontal research*, 35, 6, 361-8.
- Brasher WJ, Rees TD, Boyce WA, 1975. Complications of free grafts of masticatory mucosa. *Journal of periodontology*, 46, 3, 133-8.
- Butt AJ, Firth SM, Baxter RC, 1999. The IGF axis and programmed cell death. *Immunology and cell biology*, 77, 3, 256-62.
- Camargo PM, Melnick PR, Kenney EB, 2001. The use of free gingival grafts for aesthetic purposes. *Periodontology 2000*, 27, 1, 72-96.
- Camargo PM, Melnick PR, Kenney EB, 2001. The use of free gingival grafts for aesthetic purposes. *Periodontology 2000*, 27, 72-96.
- Chang YC, Zhao JH, 2011. Effects of platelet-rich fibrin on human periodontal ligament fibroblasts and application for periodontal infrabony defects. *Australian dental journal*, 56, 4, 365-71.
- Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A, 2001. Une opportunit  en paro-implantologie: le PRF. *Implantodontie*, 42, 55, e62.
- Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard M-O, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Dohan DM, 2006. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 101, 3, e56-e60.
- Clark RA, 2001. Fibrin and wound healing. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 936, 1, 355-67.
- Cochran DL, Wozney JM, 1999. Biological mediators for periodontal regeneration. *Periodontology 2000*, 19, 1, 40-58.
- Cohen B, 1959. Morphological factors in the pathogenesis of periodontal disease. *Br Dent J*, 107, 7, 31-9.
- Collen A, Koolwijk P, Kroon M, Van Hinsbergh VW, 1998. Influence of fibrin structure on the formation and maintenance of capillary-like tubules by human microvascular endothelial cells. *Angiogenesis*, 2, 2, 153-66.
- Cortellini P, Pini Prato G, 2012. Coronally advanced flap and combination therapy for root coverage. Clinical strategies based on scientific evidence and clinical experience. *Periodontology 2000*, 59, 1, 158-84.
- Del Corso M, Vervelle A, Simonpieri A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, M Dohan Ehrenfest D, 2012. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part I: Periodontal and dentoalveolar surgery. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 13, 7, 1207-30.

- Del Pizzo M, Modica F, Bethaz N, Priotto P, Romagnoli R, 2002. The connective tissue graft: a comparative clinical evaluation of wound healing at the palatal donor site: A preliminary study. *Journal of clinical periodontology*, 29, 9, 848-54.
- Dereka X, Markopoulou C, Vrotsos I, 2006. Role of growth factors on periodontal repair. *Growth Factors*, 24, 4, 260-7.
- Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B, 2006. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 101, 3, e37-e44.
- Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B, 2006. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 101, 3, e45-e50.
- Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B, 2006. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 101, 3, e51-e5.
- Dohan Ehrenfest DM, de Peppo GM, Doglioli P, Sammartino G, 2009. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors*, 27, 1, 63-9.
- Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier JB, 2010. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *Journal of periodontology*, 81, 4, 546-55.
- Duarte CA, de Castro MVM, 2011. Subepithelial gingival graft: a modified technique from free gingival graft—case series. *Braz J Periodontol*-June, 21, 02.
- Ehrenfest DMD, Rasmusson L, Albrektsson T, 2009. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in biotechnology*, 27, 3, 158-67.
- Farnoush A, 1978. Techniques for the protection and coverage of the donor sites in free soft tissue grafts. *Journal of Periodontology*, 49, 8, 403-5.
- Femminella B, Iaconi MC, Di Tullio M, Romano L, Sinjari B, D'Arcangelo C, De Ninis P, Paolantonio M, 2016. 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. *Journal of periodontology*, 87, 2, 103-13.
- Ferrara N, 2004. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocrine reviews*, 25, 4, 581-611.
- Ferrara N, Gerber H-P, LeCouter J, 2003. The biology of VEGF and its receptors. *Nature medicine*, 9, 6, 669.
- Fujita T, Shiba H, Van Dyke TE, Kurihara H, 2004. Differential effects of growth factors and cytokines on the synthesis of SPARC, DNA, fibronectin and alkaline phosphatase activity in human periodontal ligament cells. *Cell biology international*, 28, 4, 281-6.
- Gamal AY, Abdel Ghaffar KA, Algezwy OA, 2016. Crevicular fluid growth factors release profile following the use of platelet-rich fibrin and plasma rich growth factors in treating periodontal intrabony defects: A randomized clinical trial. *Journal of periodontology*, 87, 6, 654-62.
- Giannini S, Cielo A, Bonanome L, Rastelli C, Derla C, Corpaci F, Falisi G, 2015. Comparison between PRP, PRGF and PRF: lights and shadows in three similar but different protocols. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 19, 6, 927-30.
- Giannobile WV, Hernandez RA, Finkelman RD, Ryarr S, Kiritsy CP, D'Andrea M, Lynch SE, 1996. Comparative effects of platelet-derived growth factor-BB and insulin-like growth factor-I, individually and in combination, on periodontal regeneration in *Macaca fascicularis*. *Journal of periodontal research*, 31, 5, 301-12.
- Goldstein M, Brayer L, Schwartz Z, 1996. A critical evaluation of methods for root coverage. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 7, 1, 87-98.
- Griffin TJ, Cheung WS, Zavras AI, Damoulis PD, 2006. Postoperative complications following gingival augmentation procedures. *Journal of periodontology*, 77, 12, 2070-9.
- Güzeldemir M, 1995. Ağrı değerlendirme yöntemleri. *Sendrom*, 7, 6, 11-21.
- HAeKKINEN L, UITTO VJ, Larjava H, 2000. Cell biology of gingival wound healing. *Periodontology 2000*, 24, 1, 127-52.
- Harris RJ, 2001. Clinical evaluation of 3 techniques to augment keratinized tissue without root coverage. *Journal of periodontology*, 72, 7, 932-8.

- Heldin C-H, 1997. Simultaneous induction of stimulatory and inhibitory signals by PDGF. *FEBS letters*, 410, 1, 17-21.
- Heldin C-H, Westermark B, 1999. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiological reviews*, 79, 4, 1283-316.
- Holbrook T, Ochsenbein C, 1983. Complete coverage of the denuded root surface with a one-stage gingival graft. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*, 3, 3, 8.
- Ibbott C, Oles R, Laverty W, 1985. Effects of citric acid treatment on autogenous free graft coverage of localized recession. *Journal of periodontology*, 56, 11, 662-5.
- Ibbott CG, Oles RD, Laverty WH, 1985. Effects of citric acid treatment on autogenous free graft coverage of localized recession. *Journal of periodontology*, 56, 11, 662-5.
- Jahnke PV, Sandifer JB, Gher ME, Gray JL, Richardson AC, 1993. Thick free gingival and connective tissue autografts for root coverage. *Journal of periodontology*, 64, 4, 315-22.
- Jain V, Triveni M, Kumar AT, Mehta DS, 2012. Role of platelet-rich-fibrin in enhancing palatal wound healing after free graft. *Contemporary clinical dentistry*, 3, Suppl 2, S240.
- Jamieson S, 2004. Likert scales: how to (ab) use them. *Medical education*, 38, 12, 1217-8.
- Keceli HG, Aylikci BU, Koseoglu S, Dolgun A, 2015. Evaluation of palatal donor site haemostasis and wound healing after free gingival graft surgery. *Journal of clinical periodontology*, 42, 6, 582-9.
- Krishnaswami S, Ly QP, Rothman VL, Tuszynski GP, 2002. Thrombospondin-1 promotes proliferative healing through stabilization of PDGF. *Journal of Surgical Research*, 107, 1, 124-30.
- Kulkarni MR, Thomas BS, Varghese JM, Bhat GS, 2014. Platelet-rich fibrin as an adjunct to palatal wound healing after harvesting a free gingival graft: A case series. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 18, 3, 399.
- Lang NP, Lindhe J, 2015. *Clinical periodontology and implant dentistry*, 2 Volume Set, John Wiley & Sons, p.
- Lang NP, L oe H, 1972. The relationship between the width of keratinized gingiva and gingival health. *Journal of periodontology*, 43, 10, 623-7.
- Lepekhin E, Gr on B, Berezin V, Bock E, Dabelsteen E, 2002. Differences in motility pattern between human buccal fibroblasts and periodontal and skin fibroblasts. *European journal of oral sciences*, 110, 1, 13-20.
- Li J, Zhang YP, Kirsner RS, 2003. Angiogenesis in wound repair: angiogenic growth factors and the extracellular matrix. *Microscopy research and technique*, 60, 1, 107-14.
- Lindahl P, Johansson BR, Lev en P, Betsholtz C, 1997. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science*, 277, 5323, 242-5.
- Lucarelli E, Beccheroni A, Donati D, Sangiorgi L, Cenacchi A, Del Vento AM, Meotti C, Bertoja AZ, Giardino R, Fornasari PM, 2003. Platelet-derived growth factors enhance proliferation of human stromal stem cells. *Biomaterials*, 24, 18, 3095-100.
- Marx R, Garg A, *Dental and Craniofacial Applications of Platelet-Rich Plasma*. 2005, Carol Stream, Quintessence Publishing Co., Inc. Google Scholar.
- Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR, 1998. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 85, 6, 638-46.
- Matter J, Cimasoni G, 1976. Creeping attachment after free gingival grafts. *Journal of Periodontology*, 47, 10, 574-9.
- Mazor Z, Horowitz RA, Del Corso M, Prasad HS, Rohrer MD, Dohan Ehrenfest DM, 2009. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months. *Journal of periodontology*, 80, 12, 2056-64.
- McGrath C, Bedi R, 2003. Measuring the Impact of Oral Health on Quality of Life in Britain Using OHQoL-UK . *Journal of public health dentistry*, 63, 2, 73-7.
- McGuire MK, Scheyer ET, 2010. Xenogeneic collagen matrix with coronally advanced flap compared to connective tissue with coronally advanced flap for the treatment of dehiscence-type recession defects. *Journal of Periodontology*, 81, 8, 1108-17.
- Miller Jr P, 1985. A classification of marginal tissue recession. *Int. J. Periodont. Rest. Dent.*, 5, 9.
- MILLER JR PD, 1993. Root coverage grafting for regeneration and aesthetics. *Periodontology 2000*, 1, 1, 118-27.
- Miller PD, Jr., 1993. Root coverage grafting for regeneration and aesthetics. *Periodontology 2000*, 1, 118-27.

- Mosesson MW, Siebenlist KR, Meh DA, 2001. The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 936, 1, 11-30.
- Nabers JM, 1966. Free gingival grafts. *Periodontics*, 4, 5, 243-5.
- Naik B, Karunakar P, Jayadev M, Marshal VR, 2013. Role of Platelet rich fibrin in wound healing: A critical review. *Journal of conservative dentistry: JCD*, 16, 4, 284.
- O'connell SM, 2007. Safety issues associated with platelet-rich fibrin method. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology*, 103, 5, 587.
- Okada-Ban M, Thiery JP, Jouanneau J, 2000. Fibroblast growth factor-2. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 32, 3, 263-7.
- Okazaki M, Yoshimura K, Uchida G, Harii K, 2002. Elevated expression of hepatocyte and keratinocyte growth factor in cultured buccal-mucosa-derived fibroblasts compared with normal-skin-derived fibroblasts. *Journal of dermatological science*, 30, 2, 108-15.
- Oliver RC, Loe H, Karring T, 1968. Microscopic evaluation of the healing and revascularization of free gingival grafts. *Journal of periodontal research*, 3, 2, 84-95.
- Orban B, 1948. Clinical and histologic study of the surface characteristics of the gingiva. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 1, 9, 827-41.
- Otero-Cagide FJ, Singer DL, Hoover JN, 1996. Exostosis associated with autogenous gingival grafts: a report of 9 cases. *Journal of periodontology*, 67, 6, 611-6.
- Ozcan M, Ucak O, Alkaya B, Keceli S, Seydaoglu G, Haytac MC, 2017. Effects of Platelet-Rich Fibrin on Palatal Wound Healing After Free Gingival Graft Harvesting: A Comparative Randomized Controlled Clinical Trial. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 37, 5.
- Ozcelik O, Seydaoglu G, Haytac CM, 2016. Diode laser for harvesting de-epithelialized palatal graft in the treatment of gingival recession defects: a randomized clinical trial. *Journal of clinical periodontology*, 43, 1, 63-71.
- Pack AR, Gaudie WM, Jennings AM, 1991. Bony exostosis as a sequela to free gingival grafting: two case reports. *Journal of periodontology*, 62, 4, 269-71.
- Patel M, Nixon P, Chan M-Y, 2011. Gingival recession: part 2. Surgical management using pedicle grafts. *British dental journal*, 211, 7, 315.
- Pennel BM, Tabor JC, King KO, Towner JD, Fritz BD, Higgason JD, 1969. Free masticatory mucosa graft. *Journal of periodontology*, 40, 3, 162-6.
- Pini-Prato G, 2011. The Miller classification of gingival recession: limits and drawbacks. *Journal of clinical periodontology*, 38, 3, 243-5.
- Popova C, Boyarova T, 2007. Two-step surgical procedure for root coverage (free gingival graft and coronally positioned flap). *Int Med Assoc Bulgaria*, 2, 21-4.
- Prato GPP, 1999. Mucogingival deformities. *Annals of periodontology*, 4, 1, 98-100.
- Rabhi-Sabile S, Pidard D, Lawler J, Renesto P, Chignard M, Legrand C, 1996. Proteolysis of thrombospondin during cathepsin-G-induced platelet aggregation: functional role of the 165-kDa carboxy-terminal fragment. *FEBS letters*, 386, 1, 82-6.
- Remya V, Kumar KK, Sudharsan S, Arun K, 2008. Free gingival graft in the treatment of class III gingival recession. *Indian Journal of Dental Research*, 19, 3, 247.
- Ribatti D, Vacca A, Presta M, 2000. The discovery of angiogenic factors: A historical review. *General Pharmacology: The Vascular System*, 35, 5, 227-31.
- Rifkin DB, Moscatelli D, 1989. Recent developments in the cell biology of basic fibroblast growth factor. *The Journal of cell biology*, 109, 1, 1-6.
- Rosenkranz S, Kazlauskas A, 1999. Evidence for distinct signaling properties and biological responses induced by the PDGF receptor α and β subtypes. *Growth Factors*, 16, 3, 201-16.
- Rossmann JA, Rees TD, 1999. A comparative evaluation of hemostatic agents in the management of soft tissue graft donor site bleeding. *Journal of periodontology*, 70, 11, 1369-75.
- Saglam M, Köseoglu S, 2012. Treatment of localized gingival recessions with free gingival graft. *European Journal of General Dentistry*, 1, 1, 10.
- Sánchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI, 2003. Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 18, 1.
- Sangnes G, Gjermo P, 1976. Prevalence of oral soft and hard tissue lesions related to mechanical toothcleansing procedures. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 4, 2, 77-83.
- Schliephake H, 2002. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 31, 5, 469-84.
- Schmitz JP, Hollinger JO, 2001. The biology of platelet-rich plasma. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 59, 9, 1119-20.

- Serino G, Wennström JL, Lindhe J, Eneroth L, 1994. The prevalence and distribution of gingival recession in subjects with a high standard of oral hygiene. *Journal of clinical periodontology*, 21, 1, 57-63.
- SEZGİN DY, TANER İL, 2012. Trombositten Zengin Fibrin Ve Dental Uygulamalarda Kullanımı. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2012, 3.
- Shakir QJ, Bhasale P, Pailwan N, Patil D, 2015. Comparison of effects of PRF dressing in wound healing of palatal donor site Turing free gingival grafting procedures with no dressing at the donor site. *J Res Adv Dent*, 4, 1s, 69-74.
- Silva CO, Ribeiro ÉDP, Sallum AW, Tatakis DN, 2010. Free gingival grafts: graft shrinkage and donor-site healing in smokers and non-smokers. *Journal of periodontology*, 81, 5, 692-701.
- Simonpieri A, Choukroun J, Girard M, Ouaknine T, Dohan D, 2004. Immediate post-extraction implantation: interest of the PRF. *Implantodontie*, 13, 177, 89.
- Slade GD, 1997. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community dentistry and oral epidemiology*, 25, 4, 284-90.
- Soileau KM, Brannon RB, 2006. A histologic evaluation of various stages of palatal healing following subepithelial connective tissue grafting procedures: a comparison of eight cases. *Journal of periodontology*, 77, 7, 1267-73.
- Sullivan HC, Atkins JH, 1968. Free autogenous gingival grafts. I. Principles of successful grafting. *Periodontics*, 6, 3, 121-9.
- Sundberg C, Branting M, Gerdin B, Rubin K, 1997. Tumor cell and connective tissue cell interactions in human colorectal adenocarcinoma. Transfer of platelet-derived growth factor-AB/BB to stromal cells. *The American journal of pathology*, 151, 2, 479.
- Szpadarska A, Zuckerman J, DiPietro L, 2003. Differential injury responses in oral mucosal and cutaneous wounds. *Journal of dental research*, 82, 8, 621-6.
- Tolmie P, Rubins R, Buck G, Vagianos V, Lanz J, 1991. The predictability of root coverage by way of free gingival autografts and citric acid application: an evaluation by multiple clinicians. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*, 11, 4, 261.
- Tomar N, Singh R, Jain G, Kaushik M, Dureja D, 2016. Enhancement of healing of donor hard palate site using platelet-rich fibrin. *Journal of Current Research in Scientific Medicine*, 2, 2, 132.
- Tunalı M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Fıratlı E, 2013. In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 51, 5, 438-43.
- Tunalı M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Yaprak E, Toker H, Fıratlı E, 2014. A novel platelet concentrate: titanium-prepared platelet-rich fibrin. *BioMed research international*, 2014.
- Uutela M, Wirzenius M, Paavonen K, Rajantie I, He Y, Karpanen T, Lohela M, Wiig H, Salven P, Pajusola K, 2004. PDGF-D induces macrophage recruitment, increased interstitial pressure, and blood vessel maturation during angiogenesis. *Blood*, 104, 10, 3198-204.
- Van Hinsbergh VW, Collen A, Koolwijk P, 2001. Role of fibrin matrix in angiogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 936, 1, 426-37.
- Von den Hoff JW, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM, 2006. Palatal wound healing: the effects of scarring on growth. In: *Cleft Lip and Palate*. Eds: Springer, p. 301-13.
- Wang H-L, Bunyaratavej P, Labadie M, Shyr Y, MacNeil RL, 2001. Comparison of 2 clinical techniques for treatment of gingival recession. *Journal of periodontology*, 72, 10, 1301-11.
- Wennström JL, 1987. Lack of association between width of attached gingiva and development of soft tissue recession: A 5-year longitudinal study. *Journal of clinical periodontology*, 14, 3, 181-4.
- Werner S, Grose R, 2003. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiological reviews*, 83, 3, 835-70.
- Wewers ME, Lowe NK, 1990. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Research in nursing & health*, 13, 4, 227-36.
- Winkler R, Pasleau F, Boussif N, Hodzic D, 2000. The IGF system: summary and recent data. *Revue medicale de Liege*, 55, 7, 725-39.
- Wolf HF, Rateitschak EM, Rateitschak KH, Çağlayan G, Hatipoğlu H, 2007. *Periodontoloji: diş hekimliği'nin renkli atlasları*, Palme Yayıncılık, p.
- Yen CA, Griffin TJ, Cheung WS, Chen J, 2007. Effects of platelet concentrate on palatal wound healing after connective tissue graft harvesting. *Journal of periodontology*, 78, 4, 601-10.
- Yıldırım S, Özener HÖ, Doğan B, Kuru B, 2018. Effect of topically applied hyaluronic acid on pain and palatal epithelial wound healing: An examiner-masked, randomized, controlled clinical trial. *Journal of periodontology*, 89, 1, 36-45.
- Yu J, Ustach C, Kim H-RC, 2003. Platelet-derived growth factor signaling and human cancer. *Journal of biochemistry and molecular biology*, 36, 1, 49-59.

- Zelles T, Purushotham K, Macauley S, Oxford G, Humphreys-Beher M, 1995. Concise review: saliva and growth factors: the fountain of youth resides in us all. *Journal of dental research*, 74, 12, 1826-32.
- Zucchelli G, Mele M, Stefanini M, Mazzotti C, Marzadori M, Montebugnoli L, De Sanctis M, 2010. Patient morbidity and root coverage outcome after subepithelial connective tissue and de-epithelialized grafts: a comparative randomized-controlled clinical trial. *Journal of clinical periodontology*, 37, 8, 728-38.



7. EKLER

EK-A. Selçuk Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı.

EK-B. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

EK-C. Çalışmamızda kullanılan Anketler.



EK-A. Selçuk Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Serbest Dişeti Grefti Cerrahisi Sonrası Donör Bölgede Yara İyileşmesine Trombositten Zengin Fibrin'in Etkisi: Klinik Değerlendirme ve Hasta Memnuniyeti
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	08.06.2018	3	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	08.06.2018	3	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	08.06.2018	3	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input checked="" type="checkbox"/>	30.05.2018 Teklif no:000001			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	08.06.2018 V: 3			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DIĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	Düzeltilme ve ilavelerle ilgili açıklama raporu, Akış şeması (08.06.2018 V:3), Açıklama (palatal plak ve periodontal pat), sigorta taahhüt dilekçesi.			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 27	Tarih: 28.06.2018				
	Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun 13.04.2018 tarih ve E.70294 sayılı yazısı ile bildirilen eksikliklerin giderildiğine dair sunulan belgeler araştırmamın/çalışmamın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmada etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verilmiştir. Ancak; Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliğinin Tanımlar başlıklı 4. maddesinin r, s ve z bentlerine göre çalışmamın tıbbi cihaz çalışması olarak değerlendirilemeyeceği kanaatine varılmış olup, bu sebeple çalışma ilaç dışı klinik araştırma olarak onaylanmıştır. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Hasibe ARTAÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr. Hasibe ARTAÇ	Çocuk Sağ. Ve Hast. Başkan	Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Hasibe</i>
Doç.Dr. Hatice TÜRK DAĞI	Tıbbi Mikrobiyoloji Başkan Yardımcısı	Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Hatice</i>
Prof.Dr. Jale Bengi ÇELİK	Anestezi ve Reanim. Bilgilendirme Yet. Olduğu İyeye	Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Hülagu BARIŞKANER	Tıbbi Farmakoloji	Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Hülagu</i>
Prof.Dr.Nisnel OKUDAN	Fizyoloji	Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Nisnel</i>
Prof.Dr.Gül TOSUN	Pedodonti	Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Gül</i>
Doç.Dr. İnci KARA	Anestezi ve Reanim.	Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>İnci</i>

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Hasibe ARTAÇ
İmza:

Hasibe



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI			Serbest Dişeti Grefti Cerrahisi Sonrası Donör Bölgede Yara İyileşmesine Trombositten Zengin Fibrin'in Etkisi: Klinik Değerlendirme ve Hasta Memnuniyeti						
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU									
Doç.Dr.Serhat TÜRKÖĞLU	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı	Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Dr.Öğr.Üyesi Ayhan ULUDAĞ	Sağlık Yönetimi Bölümü	Necmettin Erbakan Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Ca</i>
Dr.Öğr.Üyesi Kemal Macit HISAR	Halk Sağlığı	Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>MM</i>
Dr.Öğr.Üyesi Mehmet Akif DÜNDAR	Kulak-Burun-Bogaz Hastalıkları	Necmettin Erbakan Ü. Meram Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Dr.Öğr.Üyesi Alper UYUMAZ	Özel Hukuk	Selçuk Üniversitesi Hukuk Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Ö</i>
İlhan ALDORA	Emekli Araştırmacı	Emekli	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Ö</i>

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Hasibe ARTAÇ

İmza:

Hasibe Artac



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.

EK-B. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu



T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve
Tıbbi Cihaz Kurumu

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

Sayı : 93189304-514.11.01-E.123045
Konu : Klinik Araştırma [18-AKD-39]

04.07.2018

Sayın Prof. Dr. Tamer ATAÖĞLU
Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı
KONYA

İlgi : Kurum evrak kayıt 02.07.2018 tarihli ve E.187216 sayılı yazınız.

Aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Araştırmanın Adı:	Serbest dişeti grefti cerrahisi sonrası donör bölgede yara iyileşmesine trombosit zengin fibrin'in etkisi: klinik değerlendirme ve hasta memnuniyeti
Sorumlu Araştırmacı	Prof. Dr. Tamer ATAÖĞLU
Araştırma Merkezi	Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı KONYA
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	Selçuk Üniversitesi KAİK

Araştırmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Araştırma ekibinde yer alan sorumlu araştırmacıların ilgili mevzuat hükümleri gereğince araştırma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Araştırma sırasında kullanılan araştırma ürünlerinden, araştırmada uygulanan işlemlerden ya da rutin tedavilerinde klinik araştırma gereğince uygulanacak kısıtlamalardan dolayı araştırmaya katılan gönüllülerde oluşabilecek zararlar ile araştırmada protokol dâhilinde kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuz "Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı ve "Farmakovijilans ve Kontrol Tabi Maddeler Dairesi Başkanlığı"na ve ilgili etik kurula bildirilmesi,

Araştırmada kullanılan ürünlere ait Türkçe etiket örneğinin hazırlanması ve araştırma ürünlerinin üretiminin İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzuna uygun olarak yapılması,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu araştırmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00 – Fax : (0 312) 218 34 60 www.ticak.gov.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.ticak.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : Q3NRak1UZIAsZW56ak1UZW56ZW56



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Kurumumuza ilgili başvuru formu ve ekleri ile müracaat edilmesi,

Araştırma sonunda artan araştırma ürünü olması halinde araştırma ürünü imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması,

Araştırmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Md. 21 ile ilgili olarak; Danıştay 15. Dairesi'nin 13/12/2017 tarihli ve E.2014/9560- K.2017/7507 sayılı kararı ile 25.06.2014 tarih ve 29041 sayılı Resmi Gazete 'de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 13 üncü maddesine yönelik olarak iptal kararı verilmiştir. Buna göre araştırma ile ilgili kayıtların tamamının araştırmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması,

Araştırma konusu ile ilgili ödemelerin, araştırma boyunca yapılacak olan eş zamanlı tedavi ve kurtarma tedavilerinin gönüllü ve Sosyal Güvenlik Kurumuna ödetilmeyeceği hususuna dikkat edilmesi gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda başvuru yapılması gerekmektedir.

Dokümanın Adı	Tarih	Versiyon No
Protokol	08.06.2018	3
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	08.06.2018	3
Olgu Rapor Formu	08.06.2018	3
Bütçe	08.06.2018	-
Etik Kurul Kararı	28.06.2018	27

İlgi yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezde araştırmanın başlaması, sigorta poliçesinin ıslak imzalı aslının ilgili etik kurul kararı ile birlikte tarafımıza gönderilmesi ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan onay alması **koşulu** ile uygun bulunmuştur. Çalışmanın BAP tarafından desteklenmesi durumunda BAP onay yazısının tarafımıza gönderilmesi gerekmektedir.

Araştırma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

İlgili araştırma onayı, sunulan klinik araştırma tasarımının güncel Klinik Araştırma mevzuatına ve etik ilkelere uygun olduğunu belirtmekte olup, ruhsata esas teşkil edecek verilerin elde edilmesi için yeterli ve uygun tasarımda planlandığı anlamını taşımamaktadır.

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 34 60 www.titek.gov.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://cbs.titek.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : Q3NRak1UZ1AxZW56ak1UZW56ZW56



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan yukarıda bahsi geçen koşulun yerine getirildiğine dair onay yazısı alınmadan çalışma başlatılamaz.
Yazımın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Nihan BURUL BOZKURT
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00 - Fax : (0 312) 218 34 60 www.titek.gov.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.titek.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : Q3NRak1UZ1AxZW56ak1UZW56ZW56

EK-C. Çalışmamızda Kullanılan Anket

Damak Bölgenizdeki Yara Olumsuz Etkiledi mi?					
	ETKİLEMEDİ	ÇOK AZ ETKİLEDİ	AZ ETKİLEDİ	ETKİLEDİ	ÇOK ETKİLEDİ
RAHATLIĞINIZI					
NEFES KOKUNUZU					
BESLENMENİZİ					
GÖRÜNÜŞÜNÜZÜ					
GENEL SAĞLIĞINIZI					
KONUŞMANIZI					
GÜLÜŞÜNÜZÜ					
EKONOMİK DURUMUNUZU					
DAVRANIŞLARINIZI					
SOSYAL YAŞAMINIZI					
EŞİNİZ/ARKADAŞINIZLA ÖZEL HAYATINIZI					
İŞ/GÜNLÜK YAŞANTINIZI					
UYUMANIZI					

8. ÖZGEÇMİŞ

Konya’da 1991 yılında dünyaya geldi. İlk öğrenimini Manisa’da, orta öğrenimini ise TED Karadeniz Ereğli Koleji’nde (Zonguldak) tamamladı. Karadeniz Ereğli Anadolu lisesinden 2009 yılında mezun oldu. Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’nde lisans eğitimine 2009 yılında başladı, lisans eğitimini 2014 yılında tamamladı. Diş Hekimliği Uzmanlık sınavı (2015 yılı) sonucunda, Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak göreve başladı. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi.

Bilimsel kuruluşlara üyelikleri;

- 1) ITI (International Team for Implantology)’ya 2015’den beri halen üye