



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK
ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ
FAKÜLTESİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**KONTROL ALTINDA OLAN VE OLMAYAN TİP 2
DİYABETLİ BİREYLERDEN ELDE EDİLEN
GELİŞTİRİLMİŞ TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN
(G-TZF) UYGULAMALARININ PERİODONTAL
FİBROBLASTLARDAKİ YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNDEKİ
ETKİNLİĞİNİN İN VİTRO İNCELENMESİ**

Çağatay Mert AYDIN

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Esra BALTACIOĞLU

TRABZON-2023



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK
ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ
FAKÜLTESİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**KONTROL ALTINDA OLAN VE OLMAYAN TİP 2
DİYABETLİ BİREYLERDEN ELDE EDİLEN
GELİŞTİRİLMİŞ TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN
(G-TZF) UYGULAMALARININ PERİODONTAL
FİBROBLASTLARDAKİ YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNDEKİ
ETKİNLİĞİNİN İN VİTRO İNCELENMESİ**

Çağatay Mert AYDIN
ORCID: 0000-0002-7805-6974

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Esra BALTACIOĞLU
ORCID: 0000-0001-8787-1674

BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak hazırlanarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eseri olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, tezimin Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TDH-2022-10411 proje kodu ile desteklendiğini beyan ederim.

2023

Çağatay Mert AYDIN

(İMZA)

İthaf

Bu uzmanlık tezimi, benim bu günlere gelmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve her zaman yanımda olan sevgili anneme babama ve kardeşime ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca büyük bir özveri ile bana her zaman destek olan, akademik deneyimi ve tecrübesi ile her daim yol gösteren, öğrencisi olmaktan büyük gurur onur duyduğum danışman hocam Prof. Dr. Esra Baltacıoğlu'na,

Tezimde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve tezimin laboratuvar aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Uzman biyolog Gökay Gülay'a,

Uzmanlık sürecimde değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tez süreci boyunca fikir ve önerileri ile destek olup eğitimime büyük katkıda bulunan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Erkan Şüküroğlu'na

Tezimin istatistiksel analiz aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Tamer Tüzüner'e,

Asistanlığa başladığım ilk günden beri hep yanımda olan, her zaman yardımına koşan, uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca desteğini esirgemeyen canım dostlarım Burak Alemdağ, Yusuf Karatepe, Çağatay Küpçü, Anıl Öztürk, Ufuk Karaca, Gizem Ömeroğlu'na

Asistanlık hayatımızda birbirimize hep destek olduğumuz, bu şehri sevgileri ve varlıkları ile anlamlı kılan canım kardeşlerim İbrahim Emre Topkara, Yunus Emre Taşdemir'e ve Rize'deki kardeşim Yakup Atmaca'ya,

Yoğun çalışma hayatında birbirimizden yardımlarımızı esirgemediğimiz Fahri, Enes, Seda, Hamdi, Sedanur, Cesaret'e

Yardımları ve güler yüzleri ile çalışmaktan mutluluk duyduğum bölüm personelimiz Nadiye İnce, Zeynep Taflan, Fatma İskender, Zeynep Akyüz ve Duygu Taşdemir'e,

Bu noktaya gelmemde en büyük payı olan beni sonsuz sevgi ve şefkatleri ile her zaman destekleyen, canım annem Sevda Aydın'a, canım babam Ali Aydın'a canım kardeşim Recep Çağdaş Aydın'a ve değerli hayat yoldaşım Ayşe Nur Kaya'ya

Tüm kalbimle teşekkür ederim...

Arş. Gör. ÇAĞATAY MERT AYDIN

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iv
İthaf.....	v
TEŞEKKÜR	vi
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
RESİMLER DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Yara İyileşmesi.....	4
2.1.1. Yara İyileşmesinin Aşamaları.....	4
2.1.1.1. İnflamasyon Aşaması.....	4
2.1.1.2. Proliferasyon Aşaması	5
2.1.1.3. Remodelasyon aşaması	5
2.1.2. Yara İyileşmesine Etki Eden Faktörler	6
2.1.2.1. Sistemik Faktörler.....	6
2.1.2.2. Lokal Faktörler.....	6
2.1.2.3. Ağız İçerisinde Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	7
2.2. Trombositler.....	7
2.2.1. Trombositlerin Genel Özellikleri	7
2.3. Trombosit Konsantrelerinin Gelişimi	9
2.3.1. Trombositten Zengin Plazma	10
2.3.2. Trombositten Zengin Fibrin	11
2.3.2.1 Enjekte Edilebilir Trombositten Zengin Fibrin (E-TZF)	12
2.3.2.2 Geliştirilmiş Trombositten Zengin Fibrin (G-TZF)	13
2.3.2.2.1. G-TZF'nin Hücre İçeriğinin TZF İle Karşılaştırılması	14
2.4. Diabetes Mellitus	15
2.4.1. Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması	15
2.4.1.1 Tip 1 Diabetes Mellitus.....	15
2.4.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	15
2.4.1.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus	16
2.4.1.4 Spesifik Nedenlere Bağlı Diabetes Mellitus.....	16
2.4.2. Diabetes Mellitus ve HbA1c.....	16
2.4.3. Diabetes Mellitus Tanısı.....	16
2.4.4. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları	17
2.4.4.1. Akut Komplikasyonlar	17
2.4.4.1.1 Diyabetik Ketoasidoz.....	17
2.4.4.1.2 Hipoglisemik Koma	17
2.4.4.1.3 Hiperglisemik Hiperosmolar Durum.....	18
2.4.4.1.4. Laktik Asidoz	18
2.4.4.2. Kronik Komplikasyonlar.....	18
2.4.4.2.1 Makrovasküler Komplikasyonlar.....	18
2.4.4.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar.....	19

2.4.4.3. Diabetes Mellitusun 6. Komplikasyonu: Periodontal Hastalık.....	20
2.5. Periodontal Dokular	21
2.5.1. Diş Eti	21
2.5.2. Alveolar Kemik	22
2.5.3. Periodontal Ligament	22
2.5.4. Sement.....	23
2.6. Diabetes Mellitusun Periodontal Dokulara Etkisi.....	23
2.7. Periodontal Hastalıkların Diabetes Mellitusa Etkileri.....	25
2.8. Periodontal Hastalıklar	26
2.8.1. Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar	27
2.8.1.1. Periodontal Sağlık ve Gingival Sağlık	27
2.8.1.2. Gingivitis.....	28
2.8.2. Periodontitis	29
2.9. TZF'nin Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkinliği	32
2.9.1. TZF'nin Yara İyileşmesindeki Rolü ile İlgili Mekanizmalar	33
2.9.1.1. TZF' nin Çevre Hücreler ile Teması	33
2.9.1.1.1. TZF'nin Fibroblast Hücreleri İle Teması.....	33
2.9.1.2. TZF Ve P-ERK Sinyal Yolu	34
2.9.1.3. TZF VE OPG/RANK/RANKL Sinyal Yolu.....	34
2.10. TZF Ve Diyabet	35
2.11. TZF ve Periodontal Hastalıklar	35
2.11.1 Kemik İçi Defektlerin Tedavisinde TZF Kullanımı	36
2.11.2 Furkasyon Defektlerinin Tedavisinde TZF Kullanımı	37
2.11.3 Alveolar Kretin Rehabilitasyonu Amacıyla TZF Kullanımı.....	37
2.11.4 Periodontal Plastik Cerrahide TZF Kullanımı	37
2.12. Kök Hücre Nedir	39
2.12.1. Kök Hücre Tipleri.....	40
2.12.1.1. Erişkin Kök Hücreler	40
2.12.1.2. Embriyonik Kök Hücreler	40
2.12.1.3. Pluripotent Kök Hücreler	41
2.12.2. Kök Hücre Kaynakları.....	41
2.12.2.1. Dental Doku Kaynaklı Kök Hücreler	41
2.12.2.2. Periost Kaynaklı Kök Hücreler	42
2.12.2.3. Kemik İliği Kaynaklı Kök Hücreler	42
2.12.2.4. Süt Dişlerinden İzole Edilen Kök Hücreler	42
2.13. Hücre kültürü ve Çalışmaları	43
2.13.1. Hücre Kültürü.....	43
2.13.1.1. Primer hücre kültürü	43
2.13.1.2. Sekonder hücre kültürü.....	43
2.13.1.3. Sürekli hücre kültürü	43
2.13.2. Hücre kültürü besiyeri ve solüsyonlar	43
2.13.2.1. Dulbecco's Modified Eagle Media (DMEM)	44
2.13.2.2. Fetal Bovin Serum (FBS)	44
2.13.2.3. Dulbecco's Phosphate Buffered Saline (dPBS)	44
2.13.2.4. Tripsin.....	45
2.13.3. Hücre Pasajlama	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.1. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi	46
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilen Bireylerde Aranılan Kriterler	46

3.2. Çalışma Gruplarının Seçimi	46
3.2.1. Kontrol Altında Olan Tip 2 Diyabet Grubu (Grup 1)	46
3.2.2. Kontrol Altında Olmayan Tip 2 Diyabet Grubu (Grup 2)	46
3.2.3. Sistemik Sağlık Grubu (Kontrol)	47
3.3. Örnekleme İşlemi	47
3.3.1. G-TZF Örneklerinin Elde Edilmesi	47
3.4. Laboratuvar Çalışmaları	47
3.4.1. Hücre Kültürü Ortamının Hazırlanması	48
3.4.1.1. Periodontal Ligamentten Eksplante Doku Örneğinin Alınması	48
3.4.1.2. Primer hücre kültürü ortamının hazırlanması	48
3.4.1.3. Primer Pasaj Aşaması	49
3.4.1.4. Sekonder Pasaj Aşaması	50
3.4.2. Sekonder Pasaj Hücrelerinin Karakterizasyonu	50
3.4.3. Primer Periodontal Fibroblastik Hücre Kültürü Ortamının Hazırlanması	51
3.4.4. Primer Fibroblastik Hücre Kültüründe Yapay Boşluk Oluşturulması	52
3.4.5. G-TZF 'nin Primer Periodontal Fibroblastik Hücre Kültürüne Yerleştirilmesi	52
3.4.6. Oluşturulan Boşlukların Kapanma Oranlarının Analizi	53
3.5. İstatistiksel Analiz	54
4. BULGULAR	56
4.1. Demografik Bulgular	56
4.1.1. Çalışmaya Katılan Bireylerin Gruplara Göre Yaş Dağılımları	56
4.1.2. Çalışmaya Katılan Bireylerin Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımları	57
4.1.3. Çalışmaya Katılan Bireylerin Gruplara Göre Eğitim Durumları	58
4.2. Klinik Bulgular	59
Laboratuvar Bulguları	61
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	80
7. KAYNAKÇA	81
8. EKLER	105

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Periodontal ve Periimplant Hastalık ve Durumların 2017 Sınıflanması	28
Tablo 2.2. Periodontal Sağlık, Gingival Hastalık ve Durumlar	29
Tablo 2.3. Periodontitis Evrelendirmesi	31
Tablo 2.4. Periodontitis Derecelendirmesi	32
Tablo 4.1. Çalışmaya Katılan Bireylerin Gruplara Göre Yaş Dağılımları	56
Tablo 4.2. Çalışmaya Katılan Bireylerin Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımları	57
Tablo 4.3. Çalışmaya Katılan Bireylerin Gruplara Göre Eğitim Durumları	58
Tablo 4.4. Çalışmaya Katılan Bireylerin Gruplara Göre HbA1c Değeri Dağılımları	60
Tablo 4.5. Oluşturulan Boşlukların Kapanma Oranlarının Gruplara Göre Dağılımları	61

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Trombosit hücresi şematik gösterimi	8
Şekil 2.2. TZP hazırlanışının şematik gösterimi	11
Şekil 2.3. TZF hazırlandıktan sonra tabakaların görünümü	12
Şekil 2.4. Düşük hızda santrifüj konseptinin TZF ürünlerinin elde edilmesine katkısı	13
Şekil 2.5. G-TZF ve TZF'nin hücresel açıdan karşılaştırılması	15
Şekil 3.1. Primer periodontal fibroblastik hücre ekspresyon belirteç oranları	51
Şekil 4.1. Çalışmaya katılan bireylerin yaşlarının gruplar arası karşılaştırılması	56
Şekil 4.2. Çalışmaya katılan bireylerin cinsiyetlerinin gruplar arası karşılaştırılması	57
Şekil 4.3. Çalışmaya katılan bireylerin eğitim durumlarının gruplar arası karşılaştırılması	59
Şekil 4.4. Çalışmaya katılan bireylerin HbA1c değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	60
Şekil 4.5. Oluşturulan boşluğun kapanma oranlarının gruplara göre karşılaştırılması	62

RESİMLER DİZİNİ

<u>Resim No</u>	<u>Sayfa</u>
Resim 2.1. G-TZF'nin klinik görüntüsü	14
Resim 2.2. Diş eti dokusunun anatomisi	21
Resim 3.1. G-TZF'nin hazırlanmasında kullanılan kan alma tüpü	47
Resim 3.2. Eksplante dokunun flask içerisinde kültüre edilmesi	49
Resim 3.3. 21.günde eksplante doku çevresinde oluşan primer hücreler	49
Resim 3.4. Sekonder pasaj hücrelerinin flask yüzeyinde konfluent hal alması	50
Resim 3.5. Sekonder pasaj hücrelerine karakterizasyon işleminin yapılması	51
Resim 3.6. Plate yüzeyinde konfluent olan primer fibroblast hücreleri	52
Resim 3.7. Hücre kültürü yüzeyinde hücre kazıyıcı ile oluşturulan yapay boşluklar	52
Resim 3.8 Hücre kültürü ortamında oluşturulan boşluklara G-TZF'lerin yerleştirilmesi	53
Resim 3.9.1. Hücre kültüründe oluşturulan boşluğun 5.gün görüntülenmesi	54
Resim 3.9.2. Hücre kültüründe oluşturulan boşluğun 6.gün görüntülenmesi	54
Resim 3.9.3. Hücre kültüründe oluşturulan boşluğun 7.gün görüntülenmesi	54

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

TZP	Trombositten Zengin Plazma
TZF	Trombositten Zengin Fibrin
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
TGF	Dönüştürücü Büyüme Faktörü
L-TZF	Lökosit Trombositten Zengin Fibrin
G-TZF	Geliştirilmiş Trombositten Zengin Fibrin
E-TZF	Enjekte Edilebilir Trombositten Zengin Fibrin
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
HİF-1	Hipoksiyle İndüklenen Faktör
TNF	Tümör Nekroz Faktör
TME	Temporal Mandibular Eklem
RCF	Göreceli Santrifüj Kuvveti
DM	Diabetes Mellitus
ADA	Amerikan Diyabet Derneği
OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi
PAH	Periferik Arter Hastalığı
IL	İnterlökin
AGEs	İleri Glikasyon Son Ürünü
DOS	Diş Eti Oluğu Sıvısı
MMP	Matriksmetalloproteinaz
AAP	Amerikan Periodontoloji Derneği
EFP	Avrupa Periodontoloji Federasyonu

KAK	Klinik Ataşman Kaybı
OPG	Osteopontegrin
BDG	Bağ Doku Grefti
KPF	Koronale Pozisyone Flep
LPF	Laterale Pozisyone Flep
MSC	Mezenkimal Stromal Kök Hücre
EK	Embriyonik Kök Hücre
FBS	Fetal Bovin Serum
DMEM	Dulbecco's Modifiye Eagle Media
GAG	Glikozaminoglikan

Simgeler

<	Küçük
>	Büyük
≥	Büyük eşittir
≤	Küçük eşittir
%	Yüzde
=	Eşit
+	Artı
±	Eksiği veya fazlası
α	Alfa
β	Beta

Formüller

HbA1c	Hemoglobin A1c
--------------	----------------

ÖZET

Kontrol Altında Olan Ve Olmayan Tip 2 Diyabetli Bireylerden Elde Edilen Geliştirilmiş Trombositten Zengin Fibrin (G-TZF) Uygulamalarının Periodontal Fibroblastlardaki Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkinliğinin İn Vitro İncelenmesi

AMAÇ

Diyabetli bireylerde yara iyileşmesinde görülen gecikmelerin önüne geçmek amacıyla, trombosit konsantreleri son zamanlarda yoğun olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı kontrol altında olan tip 2 diyabet hastaları ve kontrol altında olmayan tip 2 diyabet hastalarından elde edilen geliştirilmiş trombosit zengin fibrinin (G-TZF), periodontal fibroblastlar üzerindeki proliferasyona olan etkilerinin karşılaştırılmasıdır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya; 7 kontrol altında olan tip 2 diyabet hastası (Grup 1), 7 kontrol altında olmayan tip 2 diyabet hastası (Grup 2) ve 7 sağlıklı birey (kontrol grubu) olmak üzere 21 hasta dahil edildi. Hastalardan elde edilen G-TZF'ler, laboratuvar ortamındaki primer periodontal fibroblastik hücre kültüründe oluşturulan boşluklara yerleştirildi. Oluşturulan boşlukların kapanma oranları 5.gün, 6.gün ve 7.gün ayrı ayrı değerlendirildi. Elde edilen tüm veriler istatistiksel olarak analiz edildi.

SONUÇLAR

Hastaların demografik verilerinde gruplar arası istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmedi (eğitim durumu hariç) ($p>0.05$). Klinik veriler incelendiğinde; Grup 2'de bulunan bireylerin HbA1c değerlerinin, Grup 1 ve kontrol grubunda bulunan bireylerin HbA1c değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$). Hastalardan elde edilen G-TZF'lerin, laboratuvar ortamında bulunan primer periodontal fibroblastik hücre kültürlerinde oluşturulan boşlukların kapanma düzeylerine olan katkıları 5.gün, 6.gün ve 7. günde karşılaştırıldı. Her 3 günde de; Grup 2'de, Grup 1 ve kontrollere göre, ayrıca her iki diyabet grubunda da kontrollere göre periodontal fibroblastik proliferasyon (rejenerasyon) oranının istatistiksel olarak önemli derecede düşük olduğu saptandı ($p < 0.05$).

TARTIŞMA

Çalışmamızın bulguları, diyabetiklerdeki periodontal rejenerasyona farklı bir bakış açısı kazandıracak şekilde G-TZF'ye yönelik güncel tedavi yaklaşımlarını ortaya koyması, aynı zamanda diyabet kontrol altına alındığında G-TZF'nin rejeneratif etkinliğinin artabileceğini düşündürmesi nedeniyle ümit vericidir.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diyabet, G-TZF, Yara iyileşmesi, Fibroblast

ABSTRACT

Advanced Platelet-Rich Fibrin (A-PRF) from Individuals with Controlled and Uncontrolled Type 2 Diabetes

In Vitro Investigation of Efficacy of Applications on Wound Healing in Periodontal Fibroblasts

AIM

Platelet concentrates have been used extensively recently in order to prevent delays in wound healing in individuals with diabetes. The aim of this study was to compare the effects of advanced platelet-rich fibrin (A-PRF) obtained from patients with controlled type 2 diabetes and uncontrolled type 2 diabetes on the proliferation of periodontal fibroblasts.

MATERIAL AND METHODS

To work; A total of 21 patients were included, including 7 patients with controlled type 2 diabetes (Group 1), 7 patients with uncontrolled type 2 diabetes (Group 2), and 7 healthy individuals (control group). A-PRF obtained from the patients were placed in the cavities created in primary periodontal fibroblastic cell culture in the laboratory environment. The closure rates of the created gaps were evaluated separately on the 5th day, 6th day and 7th day. All obtained data were analyzed statistically.

RESULTS

There was no statistically significant difference between the groups in the demographic data of the patients (except for the education level) ($p > 0.05$). When clinical data are examined; It was observed that the HbA1c values of the individuals in Group 2 were statistically significantly higher than the HbA1c values of the individuals in Group 1 and the control group ($p < 0.05$). The contribution of A-PRF obtained from the patients to the closure levels of the cavities created in primary periodontal fibroblastic cell cultures in the laboratory environment was compared on the 5th, 6th and 7th days. Every 3 days; Periodontal fibroblastic proliferation (regeneration) rate was found to be statistically significantly lower in Group 2 compared to Group 1 and controls, and in both diabetes groups compared to controls ($p < 0.05$).

DISCUSSION

The findings of our study are promising because they reveal current treatment approaches for A-PRF, which will provide a different perspective on periodontal regeneration in diabetics, and also suggest that the regenerative efficiency of A-PRF may increase when diabetes is controlled.

Key Words: Type 2 diabetes, A-PRF, Wound healing, Fibroblast



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Yara iyileşmesi, hayatımızda önemli bir konu olmuştur ve olmaya devam etmektedir. Yapılan klinik ve laboratuvar çalışmalarda kullanılan birtakım biyomateryallerin, yara iyileşmesini hızlandırıcı etki sağlayabileceği gösterilmiştir (1, 2). Bu nedenle, iyileşmeyi hızlandıran, enflamasyonu düzenleyen, rejenerasyonu arttıran, yeni ve spesifik biyoaktif katkı maddeleri bulmak için yoğun çalışmalar devam etmektedir. Bu kapsamda yapılan çalışmalar sonucunda, trombosit konsantreleri giderek önem kazanmıştır. Trombosit konsantrelerinin iyileşme aşamalarına katılan hücrelerin toplanmasını, çoğalmasını ve olgunlaşmasını kolaylaştırarak, yara iyileşmesini hızlandırdığı ifade edilmiştir (1).

1998'de Whitman ve arkadaşları, trombositten zengin plazmanın (TZP) çene-yüz cerrahisinde ilk kez kullanmışlardır. TZP, alınan kanın santrifüj edilmesiyle üretilen büyüme faktörlerinin otolog fibrin konsantrasyonudur. TZP'nin cerrahi ve klinik alanlarda kullanılması ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve TZP kullanımının hazırlık presiplerinin karmaşık olması, pıhtılaştırıcı ajan olarak hayvan trombinine ihtiyaç duyulması, pahalı olması gibi dezavantajlara sahip olduğu gösterilmiştir (3).

TZP'nin bu olumsuz özelliklerinin üstesinden gelebilmek için yeni trombosit konsantreleri araştırılmıştır. Bu araştırmalar sonucunda, 2001 yılında Choukroun ve arkadaşları tarafından geliştirilen, trombositten zengin fibrin (TZF) tanıtılmıştır (4). TZF yoğun bir fibrin ağı içerisinde bulunan; trombositler, lökositler, büyüme faktörleri, yapısal glikoproteinler ve sitokinlerden oluşan, bir trombosit konsantrsidir. TZF hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyararak, rejenerasyona görev alan hücrelerin aktivitesini arttırmaktadır. Ayrıca, fizyolojik yapısı ile yara iyileşmesini desteklemektedir (5). Bu özellikleri nedeniyle, diş hekimliğinin cerrahi branşlarında yoğun olarak kullanılmaktadır.

Diş hekimliğinde TZF'nin kullanıldığı klinik uygulamalar şunlardır: soket koruma prosedüründe, kistik kaviterlerin doldurulmasında, kombine perio-endo lezyonlarda, sinüs lifting operasyonlarında, sekonder yara iyileşmesinde, lokalize ve multiple dişeti çekilmelerinin tedavisinde, furkasyon defektlerinin tedavisinde ve kemik içi defektlerin rejeneratif tedavisinde kullanılmaktadır (7).

TZF'nin günümüzde lökosit trombositten zengin fibrin (L-TZF), geliştirilmiş trombositten zengin fibrin (G-TZF) ve enjekte edilebilir trombositten zengin fibrin (E-TZF) olmak üzere bilinen birkaç tipi bulunmaktadır. TZF'nin yapısının biyokimyasal analizi

incelendiğinde, bu trombosit konsantrasyonunun yavaş polimerize olan fibrin yapısı içinde bulunan sitokinler, glikanlar ve glikoproteinler topluluğundan oluştuğu görülmektedir. Bu biyolojik yapıların, iyileşme sürecini hızlandırıcı etkileri bulunmaktadır. TZF'deki fibrin matrisin, anjiyogenezisi regüle edici etkisi olup sürece aktif destek sağlamaktadır. Ayrıca epitel hücrelerinin ve fibroblastların yapılarını etkileyerek, bu hücrelerin yara bölgesine doğru proliferasyonunu teşvik etmektedir (6).

Yakın zamanda, TZF'nin modifiye edilmiş bir formu G-TZF tanıtılmıştır. Daha düşük santrifüj hızında üretilmesi nedeniyle G-TZF, daha yüksek miktarda trombosit ve büyüme faktörü içeriğine ve daha iyi mekanik özelliklere sahiptir (8). G-TZF, TZF'ye kıyasla daha homojen ve gözenekli bir yapı gösterir. Bu sebeple, daha yüksek oranda ve daha uzun süreli bir büyüme faktörü salınımına izin verdiği ifade edilmektedir.

G-TZF, TZF ile benzer elde edilme prosedürlerine sahiptir, ancak daha yavaş bir hızda ve daha kısa süre santrifüj sonucunda üretilmesi nedeniyle, TZF'den daha fazla sayıda hücre ve daha yüksek miktarda büyüme faktörü içerdiği ileri sürülmektedir. Bu durum Ghanaati ve arkadaşları tarafından ortaya atılan “ *düşük hız konsepti* ” fikriyle ifade edilebilmektedir (9).

Yapılan kantitatif hücre analizlerinde, periferik kanla kıyaslandığında G-TZF'nin daha yüksek oranda trombosit hücresi içerdiği belirtilmiştir. G-TZF'nin yapısında hücre içeriği bulundurması, bu biyolojik materyalin kandan türetilmiş canlı bir yapı olduğunu ve hücre yapısının canlı ve sürdürülebilir kalması için özenli kullanılmasının gerekliliğini göstermektedir.

Diabetes mellitus, pankreastaki beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun üretiminde ya da dokularda insülin kullanımındaki bozukluklardan kaynaklanan karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarındaki bozulmalarla kendini gösteren, sistemik bir hastalıktır (12). Uluslararası diyabet federasyonu (IDF) açıkladığı son verilere göre 2017 yılında dünya da 425 milyon diyabetli birey bulunmakla beraber bu sayının 2045 yılında 629 milyona erişeceği tahmin edilmektedir. Ayrıca Türk toplumunda diyabet görülme prevalansının %12,8 ve diyabetli birey sayısının yaklaşık 6,7 milyon olduğu belirtilmiştir (13).

Diyabetik bireylerde insülin üretim veya etkinliğinin eksikliği sonucunda hiperglisemi görülmektedir. Diyabetik bireylerde hiperglisemiye bağlı olarak çeşitli komplikasyonlar görülmektedir. Bu komplikasyonlar içerisinde yara iyileşmesinde

gecikmeler önemli bir yere sahiptir. Yara İyileşmesi: inflamasyon, proliferasyon, remodelasyon gibi birçok olayın bir arada gerçekleştiği bir süreç olduğu için, bu süreçte meydana gelecek anormal durumlar yaranın iyileşme sürecinin gecikmesine neden olabilmektedir (14). İdeal yara iyileşmesinde enflamatuvar hücrelerin yara bölgesine göçüyle uyarılan büyüme faktörlerinin etkisiyle meydana gelen endotel hücre proliferasyonu, angiogenezis, kollajen sentezi gibi olaylar diyabette normal şekilde gerçekleşmediği için yara iyileşmesinin gecikmesi durumunun ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (15, 16).

Ayrıca diyabeetik bireylerin bozulan glikoz metabolizması normal koşullarda hipoksi ile hücreleri uyaran, azalmış oksijen basıncına karşı doku ve hücrelerin entegre olmasını sağlayan, hücre proliferasyonu, angiogenezis gibi olayları teşvik eden, hipoksiyle indüklenen faktör-1 (HIF-1) proteininin yapısını bozarak tüm iyileşme süreçlerini etkileyen bir yalancı hipoksiye neden olmaktadır (17-20). Ayrıca hiperglisemi kollajen sentezinde de bozulmalara neden olarak yaranın kapanmasında gecikmeler görülmesine neden olmaktadır (15). Tüm bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde; diyabetli bireylerde görülen hiperglisemiye bağlı olarak, yara iyileşmesinde gecikmeler görülebilmektedir.

Bu nedenle, çalışmamızda sağlıklı hastalar ile kontrol altında olan ve olmayan tip 2 diyabetli hastalardan elde edilen G-TZF'nin, periodontal fibroblastlar da ki yara iyileşmesi üzerindeki etkinlikleri in vitro ortamda incelenerek, diyabet kontrolünün ve G-TZF'nin yara iyileşmesindeki etkinliğinin araştırılması, farklı tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, diyabetli bireylerde yapılan cerrahi işlemlerde hastanın kendi kanından üretilen ve daha düşük maliyeti olan G-TZF'nin kullanılması ile periodontoloji ve implantolojiye ait rejeneratif cerrahi işlemlerde ideal başarı elde edilmesi ve cerrahi tedavilerin planlanmasına yeni bir bakış açısı geliştirilerek uygun tedavi protokolü oluşturulması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yara İyileşmesi

Vücudun herhangi bir bölgesinde alınan travma ya da cerrahi işlem sonucu doku bütünlüğünün bozulması ‘ yara ’ olarak tanımlanmaktadır. ‘ Yara iyileşmesi ’, akut ve geç dönemde karşılaşılan komplikasyonlar ve bunlara bağlı oluşan morbidite nedeniyle günümüzde hala dikkat edilmesi gereken bir klinik problem olmaya devam etmektedir. Yara bölgesindeki rejeneratif potansiyelin artırılması için yapılan çalışmalarda, yara bölgesinin kontrol altında tutulabilmesi için yeni biyomateryallerin ve yeni prosedürel yaklaşımların oluşturulmasının önemi vurgulanarak, yara iyileşmesinin ve rejenerasyonunun geliştirilmesi hedeflenmiştir (21, 22).

Yara iyileşmesinin genel prensipleri ve dokuda gözlenen hücresel yapıdaki aşamalar, periodontal cerrahiden sonra gerçekleşen iyileşme süreçleri için de geçerlidir. Cerrahi yaralanma, kapiller damar hasarına ve kanamaya neden olarak, pıhtısı formasyonu oluşturur. Kan pıhtısı, kırmızı beyaz kan hücreleri (lökositler) ve trombositler de dahil olmak üzere kanın tüm hücresel elemanlarını içerisinde bulundurmaktadır. Pıhtı travmaya uğrayan dokulara geçici fiziksel bariyer oluşturması ve hücre proliferasyonunu sağlanması açısından önemli görevlere sahiptir. Pıhtı formasyonu, travmaya karşı dokuda oluşan akut bir cevaptır ve pıhtı oluşumundan sonra, dokuda farklı hücrelerin görev aldığı iyileşme kaskadı meydana gelmektedir (23).

2.1.1. Yara İyileşmesinin Aşamaları

Dokular farklı iyileşme özelliklerine sahip olsalar da aslında bütün dokuların iyileşme aşamaları birbirine benzer özellik taşımaktadır. Yara iyileşmesi süreci, haftalarca süren aşamalardan meydana gelmektedir. Bu aşamalar, dokuların ideal bir şekilde rejenere olarak iyileşebilmesi için, gerekli olan bileşenler olarak ifade edilmiştir. Yara iyileşmesi: inflamasyon, proliferasyon ve remodelasyon olarak 3 aşamadan oluşmaktadır ve her aşama çeşitli hücre tiplerini kapsamaktadır (24).

2.1.1.1. İnflamasyon Aşaması

Yara iyileşmesinin ilk evresi inflamasyon aşamasıdır. Bu aşamada hemostazın sağlanması, bakteriyel invazyonun durdurulması ve nekrotik dokuların ortamdaki uzaklaştırılması gerçekleşmektedir. İnflamasyon aşaması 24-48 saat sürer. Ağrı, kızarıklık, ortamda sıcaklık artışı ve ödem ile karakterizedir (25). İnflamasyonun aşamasının ilk fazı;

hemostazı ve inflamatuvar yanıtı regüle ettiği bilinen trombosit kaynaklı büyüme faktörünün (PDGF), lökotrienlerin ve prostaglandinlerin üretilmesi ile trombositlerin aktivasyonu sonucu başlar. Trombositler, yara iyileşmesinin temel elemanları olan sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin ana üreticisi olarak, akut dönemde yara iyileşmesini uyarmaktadır. Trombositler tarafından üretilen PDGF; fibroblastlar, düz kas hücreleri, nötrofiller, monositler ve makrofajlar üzerindeki kemomekanik etkileri sağlayan büyüme faktörüdür. Bu aşamada nötrofiller, yaralanma bölgesine göç ederler ve yaralanmadan 48 saat sonra maksimum miktarlarına ulaşırlar. Ayrıca, nötrofiller; fibroblastların, epitel hücrelerinin ve vasküler endotel hücrelerinin iyileşmenin meydana geldiği dokuya göçünü stimüle eden büyüme faktörlerinin salgılanmasını uyarmaktadır. Yaklaşık 2 gün sonra, makrofajlar yara bölgesindeki baskın inflamatuvar hücreler halini alırlar. Makrofajlar, bakteri ve doku artıklarının iyileşme bölgesinden uzaklaştırılmasını ve nötrofillerin elimine edilmesini sağlar. Yara iyileşme süreci ilerledikçe, yaradaki makrofajların sayısı azalır ve fibroblastlar yara bölgesindeki ana hücre halini almaktadır (26, 27).

2.1.1.2. Proliferasyon Aşaması

Yara iyileşmesinin proliferasyon aşamasında, hasarlı dokunun onarımı ve hücrel aktivite hakimdir. 2-3 gün içinde, fibroblastlar hasarlı bölgeye giderek, ‘ fibroplazi ’ olarak isimlendirilen yapısal proteinlerin sentezinde, yara matriksinin regülasyonunda ve yara dudaklarının kontraksiyonunda rol oynamaktadır. Fibroplazi aşamasında yeni dermal matriks ve granülasyon dokusu oluşur. Fibroplazi ilerledikçe, temel fibroblast büyüme faktörü (TGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi büyüme faktörlerinin salınmasıyla anjiyogenesis süreci başlar. Anjiyogenesis; yara bölgesinde yeni damarların oluşumunu veya önceden var olan damarlara anastomoz ile yeni kan damarlarının birleşmesi olaylarını ifade etmektedir. Makrofajlar tarafından salgılanan tümör nekroz faktör- α (TNF- α) da anjiyogenesis ve yeni kan damarlarının oluşumunu uyarır (28).

2.1.1.3. Remodelasyon aşaması

Yara iyileşmesinin son aşaması olan remodelasyon, kasılma ve yara boyutunun küçültülmesi olaylarını içermektedir. Birkaç ay devam eden bu aşamada, inflamatuvar hücrelerin yara bölgesindeki sayısı ve etkinliği giderek azalır ve yara normal sağlıklı dokuya benzer bir hal almaya başlar. Anjiyogenesis tamamlandığında, kollajen lifler kalıcı hale gelir. Bu lifler yaraya bütünlük ve sağlamlık kazandırmaktadır. Sonuçta, remodelasyon

aşaması tamamlandığında, yara iyileşerek, sürekli bir kollajen yapım yıkımını olan ve matriksin yeniden şekillenmesini içeren stabil bir hal almaktadır (25).

2.1.2. Yara İyileşmesine Etki Eden Faktörler

Yara iyileşmesini etkileyen faktörler sistemik ve lokal faktörler olarak iki ana başlık altında incelenebilir (29).

2.1.2.1. Sistemik Faktörler

- Sistemik ilaç kullanımı (NSAİİ, kortikosteroidler)
- Kronik ve endokrin hastalıklar (Kardiyovasküler, Otoimmün hastalıklar, Diabetes Mellitus vb.)
- Malnütrisyon ve beslenme problemleri
- Protein ve vitamin eksiklikleri (Özellikle A ve C Vitaminleri)
- Radyoterapi ve kemoterapi
- Alkol ve sigara kullanımı

2.1.2.2. Lokal Faktörler

- Yara bölgesine bağlı özellikler (dokunun kanlanması, rejenerasyon kapasitesi, hareketliliği vb.)
- Vasküler bozukluklar
- Yabancı cisim reaksiyonu
- Yanlış cerrahi teknik
- Hemostatik ilaç kullanımı
- Doku iskemisi ve enfeksiyon

Yara bölgesinde meydana gelen enfeksiyon, inflamasyon sürecini uzatarak yaranın iyileşmesini geciktirir. Yara bölgesinde enfeksiyon durumu, klinik bulgulara bakılarak tespit edilmektedir (31). Klinik olarak enfeksiyon oluşabilmesi için, hücre kültüründe gram başına 100.000'den fazla bakterinin dokuda var olması gerekmektedir. Enfeksiyon sonucunda, dokuda proteolitik enzimler oluşur ve oluşan bu enzimler hücre lizisine neden olarak ' lokal doku hipoksisine ' neden olur. Hipoksi sonucu, yara iyileşmesinin inflamatuvar fazı uzar ve doku yıkımı meydana gelir (30).

2.1.2.3. Ağız İçerisinde Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Travma ya da cerrahi operasyon sonrası ağız içerisinde meydana gelen yaralanmaların iyileşmesini etkileyen faktörler sistemik ve lokal olarak ikiye ayrılır (31).

Sistemik Faktörler

- İmmüsupresyon
- Diyabet
- HIV-AİDS
- Sigara kullanımı

Lokal Faktörler

- Operasyon sonrası kanama
- Cerrahi bölgede enfeksiyon olması
- Flep kalınlığı ve gerginliği
- Flep tasarımı ve dikiş yöntemi

Ağızda cerrahi işlem sonrasında görülen sağlıklı yara iyileşmesi, eğer yara bölgesinde sağlıklı bir kemik mevcut ise, dişeti ve damak dokusunun skar oluşmaksızın iyileşmesi ile karakterizedir (32). Bununla beraber, örneğin flep operasyonunun uygulandığı periodontal cerrahi işlemler sonrası yara iyileşmesi sırasında, interdental papiller bölgede ve dişeti kenarlarında doku bütünlüğünün bozulma riski bulunmaktadır. Bu riski en alt düzeye indirmek için, bazı özel flep teknikleri, doğru insizyonların yapılması ve bölgenin enfeksiyon odaklarına karşı korunması, yara iyileşmesinde dikkat edilmesi gereken önemli unsurlardır (33).

2.2. Trombositler

2.2.1. Trombositlerin Genel Özellikleri

Trombositler, megakaryositlerden oluşan, ortalama ömürleri 7-10 gün olan, renksiz, 2-4 µm çapında, çekirdeksiz ve küresel hücrelerdir. Sitoplazmadaki aktif moleküllerin dışarıya atılmasını sağlayan dikenli anımsatan uzantılardan oluşan bir kanal sistemine sahiptirler. Trombositlerin hücre duvarı üzerinde birçok girinti, çıkıntı ve veziküller bulunmaktadır. Bu sebepten, morfolojik olarak deniz süngerini anımsatmaktadır. Trombositlerin kandaki toplam sayısı 150.000-400.000/µl'dir. Kanda sayıca en fazla bulunan bu hücreler, sensörleri aracılığıyla dokuda meydana gelen hasarın tespit edebilirler (38).



Şekil 2.1. Trombosit hücresi şematik gösterimi (38).

Trombositlerin esas görevleri, hasarlı endotel yüzeyine atake olarak hemostazı sağlamaktır. Bu görevlerine ek olarak, granüllerinden salgıladıkları sitokinler ve büyüme faktörleri aracılığıyla anjiyogenezi, matriks demodülasyonunu ve hücre çoğalmasını uyararak, yara iyileşmesine rol alırlar (40, 41). Vasküler sistemin muhafızları olarak da görev alan trombositler, bakteriyel reseptörleri savunma hücrelerinin görebileceği hale getirip, bakterileri absorbe edebilirler ve birçok konak savunma fonksiyonu sağlayan çeşitli molekülleri salgırlar (42).

Trombositler, yapısında farklı granüller içerdiği için, ‘ granülosit ’ türlerinden biri olarak kabul edilebilmektedir. Trombositlerde genel olarak 3 farklı tip granül bulunmaktadır (40, 43):

1. Dens (delta) granüller; damar vazokonstrüksiyonu ile ilgili mediyatörleri içerirler. Bu mediyatörler biyoaktif aminler, nükleotidler ve minerallerdir.
2. Alfa granüller; kinosidinler, PMP’ler, koagülasyon faktörleri, büyüme faktörleri, mitojenik faktörler ve proteaz inhibitörlerinden oluşan altı çeşit protein içerirler.
3. Lizozomal granüller; glikozidazlar ve proteazlar gibi trombosit fibrin tıkaç oluşumuyla doku yenilenmesini ve yara iyileşmesini sağlayan çeşitli enzimleri içeren granüllerdir (40, 44).

Aktif trombositlerin alfa granüllerinden salınan büyüme faktörleri, yara iyileşmesini düzenler. Trombositlerden çok sayıda büyüme faktörü salgılanmaktadır. Bunlar; Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Transforming Growth Factor (TGF), Platelet Derived Angiogenesis Factor (PDAF), Vasküler Endotelial Growth Factor (VEGF), Epidermal

Growth Factor (EGF), Epitelial Cell Growth Factor (ECGF), İnsülin-Like Growth Factor (IGF), Osteokalsin (Oc), Osteonectin ,Trombospondin-1 (TSP-1) dir (45, 46).

PDGF'ler (PDGF_{aa}, PDGF_{bb} ve PDGF_{ab}) yara iyileşmesinde en önemli büyüme faktörleridir ve fibroblastlar, osteoblastlar, endotel hücreleri ve mezenkimal kök hücrelerin proliferasyonunu uyarırlar. Ayrıca; fibroblastlar, nötrofiller, monositler, mezenkimal kök hücreleri ve osteoblastlar üzerine kemomekanik etkileri de vardır (47). Yara iyileşmesinin tüm aşamalarında fibroblast ve düz kas hücrelere güçlü repkikasyon etkileri de bulunmaktadır.

TGF'ler, özellikle TGF- β 1ve TGF- β 2 fibroblast, düz kas hücreleri ve osteoblastların çoğalmasını ve matrisi üretimini regüle ederler (48). Kıkırdak veya kemik farklılaşmasında da görev alırlar. Bu nedenle ' morfojenler ' olarak da ifade edilirler. VEGF endotel hücre stimülasyonu ve anjiyogeneziste görev alır. EGF; fibroblast, endotel hücreleri ve keratinositler için mitojenik iken IGF'nin kemik rejenerasyonu ve hücre apoptozunun regülasyonunda önemli etkileri bulunur. (49–51).

2.3. Trombosit Konsantrelerinin Gelişimi

Yapılan cerrahi işlemler sonrasında rejenerasyonu arttırmak amacıyla, uygun biyomateryallerin geliştirilmesine yönelik klinik ve laboratuvar çalışmalar uzun süredir devam etmektedir. Hekimler, yapılan cerrahi müdahalelerden sonra dokunun iyileşmesini hızlandırmak için, son 50 yıldır kan türevlerini kullanmaktadır.

Fibrin yapıştırıcılar, kan türevlerinin ilki olup, 1972 yılında Matras ve ark. tarafından, yaraları kapatmak ve iyileşmeyi hızlandırmak amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (52). Fibrin yapıştırıcıların klinik kullanımı, üretim aşamalarının zorluğu ve çapraz enfeksiyon riski nedeniyle, oldukça kısıtlı düzeyde kalmıştır (53).

Fibrin yapıştırıcıların yerine trombosit konsantrelerinin kullanımı, benzer etkilerin sağlanması amacıyla ilk olarak 1997 yılında Whitman ve ark. tarafından ortaya atılmıştır (54). Bu konuda son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Farklı sistemler ve protokoller ile oluşturulan trombosit konsantrelerinin tamamı, orijinal transfüzyon trombosit konsantreleriyle aynı adı taşıyan trombositten zengin plazma (TZP) olarak adlandırılmaktadır.

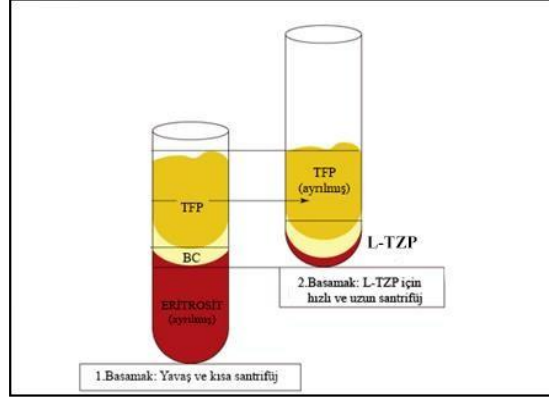
2.3.1. Trombositten Zengin Plazma

TZP'nin gelişimi ilk olarak 1980'li yıllarda başlamıştır. TZP'nin hazırlama protokolleri farklılık gösterebilmektedir. Bu protokollerin ortak noktasını ifade edecek olursak; hastadan alınan kanın otomatik santrifüj cihazları aracılığıyla trombosit konsantresi haline getirilmesidir (56).

TZP'nin hazırlık protokolü şu şekildedir:

- İlk santrifüj (yumuşak döndürme), antikoagülan içeren tüplere alınan venöz kanın üç farklı katman şeklinde ayrışmasını sağlar.
- Tüpün en alt kısmında kırmızı kan hücreleri bulunur ve toplam hacmin %55'lik kısmını meydana getirir.
- Tüpün en üst kısmında ise trombosit açısından fakir plazma (TFP) olarak adlandırılan 'aselüler plazma' bulunur ve toplam hacmin % 40'lık kısmını meydana getirir.
- Bu iki tabaka arasında ise trombosit hücresi konsantrasyonunun önemli ölçüde arttığı katman olan "buffy coat" kısmı bulunur ve toplam hacmin sadece %5'lik kısmını meydana getirir.
- İlk tüpte oluşan TFP katmanını ile 'buffy coat' denilen kısım ve az miktarda kırmızı kan hücresi, enjektör yardımıyla antikoagülan içermeyen başka bir tüpe alınır.
- İkinci tüp daha hızlı ve uzun süreli (sert döndürme) bir prosedür ile santrifüj edilir.
- Sonuç olarak; bu ikinci santrifüj aşamasından sonra tüpün üst kısmında biriken TFP kısmı ayrılarak altında toplanan trombosit zengin plazma (TZP) elde edilir (Şekil 2).
- Elde edilen TZP; kalsiyum klorit veya sığır trombini ile kombine edilerek trombosit aktivasyonu sağlanır ve jel formu haline çevrilir (39, 56).

TZP, doku rejenerasyonunu stimüle eden bir otolog biyomateryal olarak, tıp ve diş hekimliğinde uzun yıllar kullanılmıştır. Ancak, yapılan deneysel çalışmalarda TZP'nin rejeneratif kapasitesinin sınırlı bir düzeyde kaldığı gösterilmiştir (57, 58).



Şekil 2.2. TZP hazırlanışının şematik gösterimi (39).

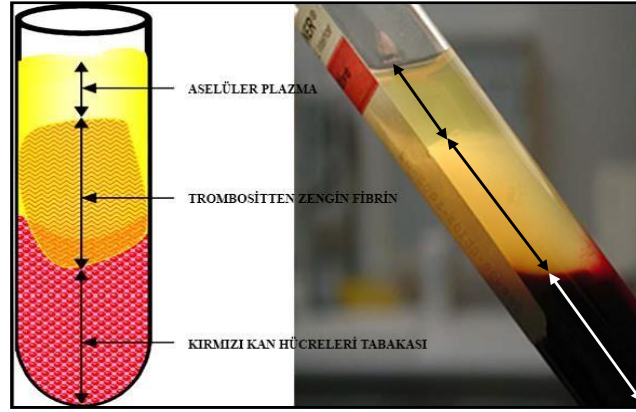
TZP'nin hazırlanma aşamalarında ilk santrifüjde kullanılan ve pıhtılaşmayı önleyen antikoagülan ajanların, dokunun rejenerasyon yeteneğini azalttığı belirtilmiştir (59). Hazırlık protokolünün pahalı ve karmaşık olması, pıhtılaştırıcı ajan olarak hayvan trombinine kullanılması gibi dezavantajlarının bulunması sebebiyle, rejeneratif tedavi prosedürlerinde kullanımı giderek azalmıştır.

2.3.2. Trombositten Zengin Fibrin

2000'li yılların başlangıcında rejenerasyon üzerinde olumsuz özellikleri olduğu bilinen antikoagülan ajanlar kullanılmaksızın, yeni bir trombosit konsantresinin geliştirilmesi amacıyla, Choukroun ve arkadaşları tarafından TZP'nin yerine, trombositlen zengin fibrin (TZF) geliştirilmiştir (4).

TZF'nin hazırlık protokolü şu şekildedir:

- TZF hazırlamak için hastadan alınan venöz kan, antikoagülan içermeyen cam tüplerde 2700 rpm'de 12 dakika boyunca santrifüj edilir (60).
- Tüpün en alt kısmında eritrosit ve kırmızı kan hücrelerinden oluşan kırmızı tabaka görülür.
- Tüpün en üst kısmında hücre içermeyen açık sarı renkteki 'aselüler plazma' tabakası bulunur.
- Bu iki tabakanın arasında, trombositlerin ve lökositlerin çoğunun konsantre halde bulunduğu 3 boyutlu yapıya sahip dayanıklı bir fibrin tabaka oluşur (61, 62). Bu fibrin tabaka, trombositlen zengin fibrin (TZF) olarak adlandırılır.



Şekil 2.3. TZF hazırlandıktan sonra tabakaların görünümü (57).

Elde edilen TZF, jel halinde ya da iki press arasında dikkatli bir şekilde sıkıştırılmakta ve oluşan bu güçlü membran yapısı; oral (63), maksillofasiyal (64, 65), kulak burun boğaz (66) ve plastik cerrahi (67) alanlarında yoğun olarak kullanılmaktadır.

2.3.2.1 Enjekte Edilebilir Trombositten Zengin Fibrin (E-TZF)

TZF'nin cerrahi işlemlerde enjekte edilerek kullanılabilmesi amacıyla, sıvı halinin oluşturulması düşüncesini ortaya çıkarmıştır. Bu amaçla göreceli santrifüj kuvvetinin azaltılması, santrifüj sürecinin düşürülmesi ve antikoagülan bulundurmeyen plastik tüplerin kullanılması ile enjekte edilebilir bir TZF (E-TZF) geliştirilmiştir (60). Sıvı formdaki TZF'nin elde edilmesi, kemik greftleri ile kombine homojen bir yapı formunda kullanılabilmesine de imkan tanımıştır (78).

E-TZF'nin hazırlık protokolü şu şekildedir:

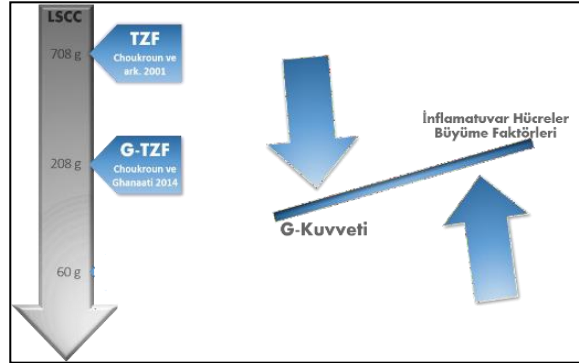
- E-TZF hazırlamak için hastadan alınan venöz kan herhangi bir katkı maddesi içermeyen plastik tüpte 700 rpm'de 3 dakika (60g) boyunca santrifüj edilir.
- Tüpün en üst kısmında sarı turuncu renkte yoğun hücre içeren sıvı halde olan E-TZF bulunur.
- Tüpün en alt kısmında ise kırmızı kan hücrelerinden zengin kırmızı tabaka bulunur.
- Materyalin homojenizasyonunu engellemek için tüp dikkatli bir şekilde açılır ve en üstte yer alan E-TZF kısmı 20 ml'lik enjektör yardımıyla çekilir.

E-TZF, yapısı gereği kemik greft materyalleri ile kombine kullanıldığında greft partiküllerinin yekpare greft benzeri homojen bir yapı haline dönüşmesini sağlar. Bu yapı “sticky bone” kompleksi olarak ifade edilir. Kemik grefti ile bir kompleks haline gelen E-TZF,

hücre içeriği sayesinde greft materyalinin kullanıldığı alandaki rejeneratif özelliklerini artırır. Ayrıca greft partiküllerinin ayrılmasını önleyerek bölgeden uzaklaşmasını engeller. Alveoler kretlerdeki rezorbsiyonun engellenmesi, yara iyileşmesinin desteklenmesi, çekim soketinin korunması ve maksiller sinüs işlemlerinde kemikte rejenerasyon prosedürünü arttırmak amacıyla, greft materyalleri ile birlikte E-TZF'nin kombine kullanımı oldukça artmıştır. E-TZF'nin sıvı halde olması nedeniyle, klinik kullanımı ortopedik cerrahide, artritlik eklem rahatsızlıklarında ve spor hekimliğinde güncel bir tedavi bakışı sağlamış ve uygulama alanları artmıştır (60). Temporomandibular eklem (TME) problemlerine bağlı olarak oluşan kronik ağrılarda, E-TZF'nin TME içerisine enjeksiyonu ile ağrının düzeyinin önemli oranda azaldığı ifade edilmiştir (60).

2.3.2.2 Geliştirilmiş Trombositten Zengin Fibrin (G-TZF)

Choukroun ve arkadaşları tarafından uygulanan klasik TZF protokolünde, yüksek göreceli santrifüj kuvveti (708 g) (Relative centrifugation force, RCF) uygulanmaktadır (şekil 4). Uygulanan RCF'nin azaltılmasıyla, gelişmiş trombositten zengin fibrin (G-TZF) olarak tanımlanan yeni bir TZF geliştirilmiştir (70). Prosedürel olarak RCF'nin azaltılması; kandaki hücrelerin tüpün alt kısmına çökmesini azaltıp, üst kısımda toplanan hücre sayısını arttırarak, TZF matrisi içerisinde kalan trombosit ve lökosit sayısının artmasını sağlamaktadır (75).



Şekil 2.4. Düşük hızda santrifüj konseptinin TZF ürünlerinin elde edilmesine katkısı (70).

Çeşitli in vitro çalışmalarda, uygulanan göreceli santrifüj kuvvetinin azaltılması sonucunda, trombosit konsantrlerinin içerisinde bulunan büyüme faktörü miktarının büyük ölçüde artış gösterdiği ifade edilmiştir (72).

G-TZF'nin hazırlık protokolü şu şekildedir:

- G-TZF hazırlamak için alınan venöz kan herhangi bir katkı maddesi içermeyen cam tüpte 1500 rpm'de 14 dakika (208g) boyunca santrifüj edilir.
- Tüpün en alt kısmında eritrosit ve kırmızı kan hücrelerinden oluşan kırmızı tabaka bulunur.
- Tüpün üst kısmında ise sarı-turuncu renkte G-TZF tabakası bulunur.
- Materyalin homojenizasyonunu engellemek için tüp dikkatli bir şekilde açılır. En üstte yer alan G-TZF kısmı steril presel yardımıyla tutulup tüpten dışarıya doğru alınır ve steril bir makas yardımıyla alttaki kırmızı tabadan kesilerek ayrılır.
- Greft kutusu aracılığıyla kompresyon uygulanıp, kullanıma hazır hale getirilir (73).

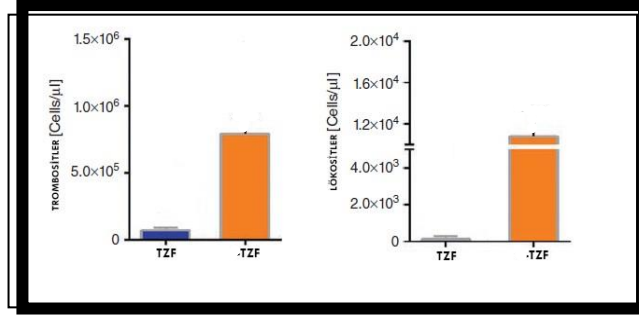


Resim 2.1. G-TZF'nin klinik görüntüsü (70).

2.3.2.2.1. G-TZF'nin Hücre İçeriğinin TZF İle Karşılaştırılması

RCF'nin azaltılması, dikkat çekici bir şekilde G-TZF içeriğinin trombosit ve lökosit açısından daha da zenginleşmesini sağlamaktadır. G-TZF'nin TZF'ye göre hücresel üstünlüklerini ifade edecek olursak; akış sitometrisi ile yapılan analizlerde, G-TZF'nin TZF'ye göre daha yüksek oranda trombosit ve lökositte sahip olduğu belirtilmiştir (Şekil 2.5.) (71). Ayrıca, karşılaştırılmalı kantitatif hücre analizi testlerinde G-TZF'nin TZF'ye göre daha yüksek oranda monosit ve granülosit içerdiği gösterilmiştir (75). G-TZF'nin histolojik ve histomorfometrik yapısının aydınlatılması için yapılan çalışmalarda, TZF'ye göre daha fazla interfibröz alanları yapısında bulundurduğu gözlemlenmiş ve G-TZF'nin yapısında bulunan hücrelerin TZF'de bulunan hücelere göre, daha homojen olarak dağıldığı belirtilmiştir (70). Ayrıca; karşılaştırmalı hücre miktarı analizinde trombositler, T-

lenfositler, B- lenfositler, kök hücreler ve monositlerdeki dağılım miktarı açısından, G-TZF ve TZF arasında fark olmadığı saptanmıştır. Her 2 grupta da trombositlerin diğer hücelere göre daha yüksek oranda olduğu göstermiştir (79).



Şekil 2.5. G-TZF ve TZF'nin hücresel açıdan karşılaştırılması (71)

2.4. Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM), pankreasın beta hücrelerinde oluşan hasara bağlı olarak üretilen, insülin miktarının azalması ya da insülin salınımındaki problemler nedeniyle kan şekerinin yüksek düzeyli seyretmesiyle karakterize, kronik bir metabolizma hastalığıdır (81).

2.4.1. Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması

Klinik olarak diyabet; *tip 1 diyabet*, *tip 2 diyabet*, *gestasyonel diyabet* ve *spesifik nedenlere bağlı olarak görülen diyabet* şeklinde sınıflandırılmaktadır (82).

2.4.1.1 Tip 1 Diabetes Mellitus

Pankreasın langerhans adacıklarında konumlanan β -hücre hasarına bağlı olarak oluşan ve insülin sekresyon eksikliği ile ortaya çıkan kronik metabolizma hastalığıdır. Tip 1 diyabet, çocukluk döneminde (0-18 yaş) en sık görülen diyabet çeşididir (81). Tip 1 diyabet hastalarında insülin hormonunun mutlak eksikliği söz konusudur ve hastalar ' eksojen insüline ' ihtiyaç duyarlar. Bu sebeple, tip 1 diyabet " insülin bağımlı diyabet " olarak da adlandırılmaktadır (82).

2.4.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diyabet " insüline bağımlı olmayan diyabet " veya " adolesan diyabet " olarak adlandırılan ve tüm diyabet vakalarının %90-95'lik kısmını oluşturan diyabet tipidir. İnsülin direncine ve göreceli insülin eksikliğine sahip bireylerde ortaya çıkmaktadır (83). Tip 2

diyabetli bireylerde vücut insülin oluşturabilir, ancak üretilen insülin miktarı yetersizdir veya vücut tarafından kullanılamaz. Bu olgu ‘ insülin direnci ’ olarak tanımlanmaktadır (83). İnsülin miktarındaki yetersizlik veya kullanımındaki problemler nedeniyle glikoz hücre içine giremez ve kanda miktarı artar. Tip 2 diyabet genellikle diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile tedavi edilir. Tip 2 diyabetlikler yaşamlarını sürdürebilmek için, mutlak insüline bağlı olmamakla beraber, bazı durumlarda glisemik kontrol için insüline ihtiyaç duyabilmektedirler (85).

2.4.1.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel diabetes mellitus, hiperglisemik durumun hamilelik sonrasında devam etmesinden bağımsız olarak, ilk kez hamilelik sırasında teşhis edilen ‘glikoz intoleransı’ olarak ifade edilmektedir. Gestasyonel diyabetin risk faktörleri arasında hamilelik sürecinde aşırı kilo alımı, obezite, yaş, daha önceki gebelikte gestasyonel diyabet durumunun varlığı ve ailede diyabet hikayesinin bulunması gösterilmektedir (86).

2.4.1.4 Spesifik Nedenlere Bağlı Diabetes Mellitus

Bu diyabet türü; beta hücresi fonksiyonlarındaki genetik defektler, insülin etkisindeki genetik bozukluklar, ekzokrin pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, enfeksiyonlar, ilaç veya kimyasal kaynaklı diyabet türleri, bağışıklık ile ilişkili diyabetin nadir görülen formları, diyabet ile ilişkilendirilen diğer genetik sendromlar gibi özel durumları içermektedir (87).

2.4.2. Diabetes Mellitus ve HbA1c

İnsan vücudunda, nonenzimatik glikozillenme aracılığıyla farklılaşma görülen ilk protein hemoglobin proteinidir. HbA1, hemoglobinin glikoza bağlanmış olan halidir. Diyabet tanı kriteri olarak kullanılan HbA1c ise HbA1’in %80’lik kısmını oluşturan alt tipidir. HbA1c’nin üretilme hızı, eritrositlerin ilişkili kaldığı glikoz miktarı ile doğrudan ilişkilidir (87). Bu bağlamda, hemoglobin glikozilasyonu ile oluşan HbA1c değeri, eritrositlerin ortalama ömürleri olan 120 günlük süreçteki, glisemik düzeyi hususunda bilgi vermektedir. Bu sebeple, uzun süreli glisemik takip için HbA1c kullanılmaktadır.

2.4.3. Diabetes Mellitus Tanısı

2021 yılında Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) yaptıkları ortak çalışma sonucu diyabet tanı kriterleri güncellenmiştir. Aşağıda belirtilen 4 kriterden herhangi birini taşıyan bireyler diyabet tanısı almaktadır:

- Açlık kan şekerinin > 126 mg/dL (>7 mmol/L) olması. Açlık kan şekeri; en az 8 saat boyunca hiçbir kalori alımının olmaması durumudur.
- Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) esnasında, glikoz yüklenmesinden 2 saat sonra kan glukoz düzeyinin >200 mg/dL (11.1 mmol/L) bulunması
- HbA1c düzeyinin %7 ve üzeri bir değerde olması
- Hiperglisemi ve hiperglisemi semptomları gözlenen hastalarda rastgele bir zamanda bakılan kan glikoz konsantrasyonunun >200 mg/dL (11.1 mmol/L) bulunması (89, 90).

2.4.4. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

Diabetes mellitus, birçok sistemik komplikasyon ile ilişkili bir metabolik hastalıktır. Diyabetin komplikasyonları akut komplikasyonlar ve kronik komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır (91).

2.4.4.1. Akut Komplikasyonlar

Diyabetik bireylerde, kan glukozu miktarındaki ani değişimler sonucunda ortaya çıkan durumlardır. Akut komplikasyonlar arasında; yüksek kan glikoz konsantrasyonlarına bağlı olarak ortaya çıkan diyabetik ketoasidoz tablosu, hipoglisemik koma, hiperglisemik hiperosmolar durum ve laktik asidoz bulunmaktadır (91).

2.4.4.1.1 Diyabetik Ketoasidoz

Hiperglisemi sonucu ortaya çıkan diyabetik ketoasidoz, en çok genç bireylerde görülmektedir. Diyabetik ketoasidozda insülin eksikliği durumu söz konusudur. Bununla beraber, insülin hormonunun tersine çalışan hormonlarda ise, artış durumu mevcuttur. Kanda insülin hormonun seviyesinin yetersizliği nedeniyle, dolaşımdaki glikoz hücre içine girememektedir. Bu durum gerekli enerjinin karşılanması için yağ moleküllerinin yıkılmasına yol açmakta, sonuç da kanda ve idrarda yüksek miktarda keton cisimcikleri oluşmaktadır (91). Diyabetik ketoasidoz durumunda; halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, ağız kuruluğu, polidipsi, poliüri, karın ağrısı, kramplar, nefes darlığı, bilinç bulanıklığı gibi akut semptomlar görülebilmektedir (91). Görülen diyabetik ketoasidoz vakalarının % 70-80'ni, tip 1 diyabetli bireylerde görülmektedir.

2.4.4.1.2 Hipoglisemik Koma

Hipoglisemi, kan glukozunun 70 mg/dl'nin altına düşmesi olarak tanımlanmaktadır. Hipogliseminin gelişmesinde; uygulanan insülin dozunun çokluğu, insülin uygulama prosedürü hataları, oral antidiyabetik ilaç doz aşımı, aşırı ve ağır yapılan egzersizler, yetersiz

karbonhidrat alımı gibi birçok faktör yer almaktadır. Hipogliseminin semptomları arasında titreme, soğuk terleme, anksiyete, bulantı, çarpıntı, acıkma, baş dönmesi, baş ağrısı, konsantre olamama, halsizlik, konuşmada güçlük, konfüzyon görülebilmektedir (92).

2.4.4.1.3 Hiperglisemik Hiperosmolar Durum

Hiperglisemik hiperosmolar durum, kandaki glikoz düzeyinin aşırı artması sonucunda, oluşan dehidratasyona bağlı olarak meydana gelmektedir. Nedenleri arasında kronik hastalıklar, enfeksiyonlar, serebrovasküler hastalıklar, yoğun alkol tüketimi ve travma bulunmaktadır (93). Plazma ya da idrarda keton görülmemesi, plazma glikoz düzeyinin ve ozmolaritesinin çok yüksek olmasıyla diyabetik ketoasidozdan kolayca ayrılmaktadır. Laboratuvar sonuçlarında glikoz, sodyum, üre ve kreatinin değerlerinin arttığı belirtilmektedir (94).

2.4.4.1.4. Laktik Asidoz

Laktik asidoz diyabetik bireylerde nadir görülen akut komplikasyonlarından biridir. Laktik asidoz, laktik asidin vücutta birikmesi durumunu ifade etmektedir. Hücreler, enerji ihtiyaçlarını karşılamak için glukozu kullanarak, laktik asit meydana getirirler. Eğer, fazla miktarda laktik asit vücutta birikir ise, hemostaz bozulur ve diyabetik bireylerde laktik asidoz semptomları ortaya çıkar. Bu semptomlar: halsizlik, yorgunluk, kas ağrısı, baş dönmesi, mide bulantısı, kusma, düzensiz soluma, karıncalanma gibi belirtilerdir. Görülen laktik asidoz vakalarının % 70'i tip 2 diyabetli bireylerde meydana gelmektedir (94).

2.4.4.2. Kronik Komplikasyonlar

Kronik komplikasyonlar, diyabetin ilerlemesiyle ortaya çıkmakta ve ciddi sorunlara neden olmaktadır. Diyabete bağlı kronik komplikasyonların önlenmesi veya geciktirilebilmesi için hastaya, ideal glisemik kontrol önerilmektedir. Diyabette ortaya çıkan kronik komplikasyonlar, makrovasküler komplikasyonlar ve mikrovasküler komplikasyonlar olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (95).

2.4.4.2.1 Makrovasküler Komplikasyonlar

Makrovasküler komplikasyonlar, büyük (ana) damarlarda meydana gelen değişiklikler sonucunda ortaya çıkan durumlardır. Bunlar: koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığıdır (94).

2.4.4.2.1.1 Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı, diyabetik bireyler için en önemli morbidite ve mortalite nedenlerindendir. Tip 2 diyabetik bireylerde, koroner arter hastalığının oluşma riskinin sağlıklı bireylere göre 2-4 kat daha fazla olduğu bilinmektedir. Koroner arter hastalığında en önemli risk faktörü, diyabetli bireylerde dislipidemi ve hipertansiyon durumlarının görülmesidir. Yaşı ≥ 45 olan erkek hastalar ve yaşı ≥ 50 olan kadın hastalar, koroner arter hastalığı açısından yüksek risk taşıyan grupta bulunmaktadır (94).

2.4.4.2.1.2 Serebrovasküler Hastalık

Serebrovasküler hastalıklar; beyine giden damarların daralması, sertleşmesi veya tıkanması sonucu beyindeki kan akımının azalması veya engellenmesiyle oluşmaktadır. Tip 2 diyabetik bireylerin önde gelen ölüm sebepleri arasında, serebrovasküler hastalıklar bulunmaktadır. Hipertansiyon, sigara kullanımı, obezite durumu, yüksek kolesterol bireyin serebrovasküler hastalık açısından, risk altında olduğunu belirtmektedir. Kan glikozunun ve hipertansiyonun kontrol altına alınması, erken teşhis, fiziksel aktivite ve diyet tedavisine uymak, serebrovasküler hastalık riskinin önemli ölçüde azaltmasını sağlamaktadır (94).

2.4.4.2.1.3. Periferik Arter Hastalığı

Bacaktaki kan damarlarının, ateroskleroz plaklarıyla daralması veya tıkanması sonucu, bacağına giden kan akımının azalması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Periferik arter hastalığı (PAH), inme ve kalp krizi için en önde gelen risk faktörüdür. Yürüyüş esnasında baldırda veya bacağın başka bölgelerinde ağrı hissedilmesi ve dinlenmeyle bu ağrının geçmesi şeklinde kendini göstermektedir. Topallayan diyabetli bireylerin, PAH açısından periferik nabızlarının ayrıntılı olarak incelenmesi gerekmektedir (94).

2.4.4.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Kan glikozu seviyesinin, uzun süre yüksek seviyede seyretmesi sonucunda; kapiller bazal membran kalınlığında artış, kapiller damar duvarlarında geçirgenliğinde artış, kan viskozitesinde artış ve trombosit fonksiyonlarında bozulmalar görülebilmektedir (98). Bu değişimlere bağlı olarak, kapiller damarların permeabilitesi azalır ve glikoz dokularda birikir. Dokuda aşırı glikoz birikimi sonucu, mikrovasküler komplikasyonlar görülür (94).

2.4.4.2.2.1. Diyabetik Nefropati

Diyabetik bireylerde nefropati, yetişkin bireylerin en önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında bulunmaktadır. Diyabetik bireylerin %20-40'ında nefropati görülmektedir. Nefropati hipertansiyon, ödem, proteinüri ve böbrek yetmezliği ile kendini göstermektedir. Nefropatinin en önemli sonucu, terminal dönem böbrek yetmezliği oluşmasına neden olmasıdır. Diyabetli hastalarda nefropatinin önüne geçmek ve ilerlemesini geciktirmek için, glisemik kontrolün takibinin yapılması gerekmektedir (95).

2.4.4.2.2.2. Diyabetik Retinopati

Retinopati, gözdeki kapiller damarlarda oluşan hasara bağlı olarak, retinanın beslenememesi sonucu ortaya çıkan durumu ifade eder. Yetişkin diyabetik bireylerde meydana gelen körlüğün en önemli nedenidir. Hastaların yaklaşık %2'sinde retinopatiye bağlı körlük olduğu bilinmektedir. Retinopatiyi önlemek ve ilerlemesinin önüne geçebilmek için, optimal glisemik düzey ve kan basıncı kontrolü sağlanmalıdır. Tip 2 diyabetik bireylerde, diyabet tanısından sonra retinopati taraması yapılmalı ve bireyler yılda bir kontrole çağrılmalıdır (95).

2.4.4.2.2.3. Diyabetik Nöropati

Diyabetik bireylerde görülen nöropati, nöronları besleyen küçük damarlarda hasar oluşmasına bağlı olarak, motor veya duysal sinir liflerinin fonksiyonlarını yitirmesinden kaynaklanmaktadır. En sık olarak görülen alt tipi periferik nöropatidir. Periferik nöropatinin gelişmesi, el ve ayak kaslarında güçsüzlük, ağrı, his kaybı gibi durumlara neden olmaktadır. Periferik nöropatinin duyu kaybına neden olması yaralanmaların fark edilememesine, ülserasyonlara, ciddi enfeksiyonlara sebep olabileceği için, bu durum oldukça önem taşımaktadır (99). Motor nöronlarda tutulum olduğunda idrar retansiyonu, hipogliseminin farkına varamama, gastroparezi, terlemede azalma veya artma, hipotansiyon, aritmi gelişebilmektedir. Diyabetik nöropatinin önlenmesi ve ilerlemesinin geciktirilmesi için, hastada glisemik kontrolün sağlanması gerekmektedir (96).

2.4.4.3. Diabetes Mellitusun 6. Komplikasyonu: Periodontal Hastalık

Diyabetik bireylerde görülen bütün komplikasyonlara ek olarak periodontal hastalıklar, diyabetin en yaygın 6. komplikasyonu olarak kabul görmektedir (97). Diabetes mellitus ve periodontitis uzun zamandır biyolojik olarak bağlantılı oldukları düşünülen

kronik hastalıklardır. Çalışmalar periodontitis görülme riskinin, diyabetik bireylerde diyabetik olmayanlara göre 3-4 kat daha fazla olduğunu belirtmektedir (98).

2.5. Periodontal Dokular

Periodonsiyum; diş eti, periodontal ligament, sement ve alveolar kemik olmak üzere 4 ana bileşenden meydana gelmektedir. Periodonsiyumun esas görevi, dişlerin fonksiyonlarını yapabilmeleri için gerekli desteği sağlamaktır (100). Bu bileşenlerden her birinin konumu, doku yapısı, biyokimyasal bileşimi farklıdır ancak, bu yapıların tümü beraber tek bir doku olarak işlev görmektedir.

2.5.1. Diş Eti

Erişkinde sağlıklı durumda diş eti, alveol kemiğini ve diş köklerini mine sement birleşiminin hemen koronaline kadar uzanmaktadır. Diş eti anatomik olarak; *serbest, yapışık* ve *interdental* olmak üzere 3 bölüme ayrılır (101). Diş etinin her bölgesi, fonksiyonel isteklere göre histolojik ve fiziksel olarak farklılıklar göstermektedir. Çiğnemeye bağlı oluşan travmalar, sıcaklık sebebi ile oluşan travmalar gibi sebeplerle, diş etindeki farklı alanların yapısı değişmektedir (101).

Serbest diş eti, dişleri yaka şeklinde saran diş etinin koronal sınırır. Yapışık diş etinden, *serbest diş eti oluşu* adı verilen bir oluk ile ayrılır. Serbest diş eti yaklaşık 1 mm genişliğindedir. Gingival sulkusun yumuşak doku kısmına bakan duvarını oluşturur. Periodontal sond ile diş duvarından kolayca ayrılabilir. Serbest diş etinin en apikaline ise “gingival zenith noktası” adı verilmiştir (102). Gingival sulkus ise serbest diş etinin diş bakan yüzeyinde, dişin etrafını saran V şeklindeki boşluk olarak ifade edilmektedir. Gingival sulkusun diş bakan yüzeyi çok katlı keratinize olmayan yassı epitel ile kaplıdır. Periodontal sond ile muayenesinde ölçülen derinlik miktarı *sondalama derinliği* olarak tanımlanır ve bu derinlik klinik tanı yöntemlerinde çok önemli bir parametredir. Sondalama derinliğinin 2-3 mm olarak ölçümü sağlıklı kabul edilmektedir. Daha derin değerler ise patolojik bir durumun varlığını ifade eder (102).



Resim 2.2. Diş eti dokusunun anatomisi (99)

Yapışık diş eti, Serbest diş etinin devamıdır. Altındaki kemiğe sıkıca bağlıdır. Yapışık diş eti koronalinde gingival oluk, apikalin de mukogingival sınır ile devam eder. Maksiller anterior bölge en geniş olduğu bölgedir, en dar olduğu bölge ise mandibular premolar bölgedir. Yapışık diş etinin geniş olması oral hijyen uygulamaları ve cerrahi tedavilerin başarısı açısından önem taşımaktadır (102). Alveolar mukoza, mukogingival sınır ile yapışık diş etinden ayrılmaktadır. Altındaki periosta gevşek olarak bağlıdır, kan damarları bakımından zenginlik göstermektedir. Elastik bir yapıdadır, yüzeyi pürüzsüzdür, stippling yapı göstermez (103).

2.5.2. Alveolar Kemik

Alveolar kemik, periodonsiyumun diş soketlerini kaplayan bölümüdür. Dişlerin oluşumu ve sürmeleriyle beraber oluşumu başlamaktadır. Dişlerin şekillerine, büyüklüklerine ve konumlarına göre morfolojik yapısında değişiklikler gösterilmektedir. Alveolar kemik; kortikal kemiğin dış tabakası, lamina dura ve bunların arasında bulunan trabeküler kemikten meydana gelmektedir (103). Kemiğin dış yüzeyi periost denilen bir bağ dokusu ile kaplıdır. Periost iç tabakası osteoblast ve osteoblastlara farklılaşabilme özelliğine sahip progenitör hücreleri bulundurmaktadır. Periost dış tabakası ise kan damarları, sinir lifleri, kollajen lifleri ve fibroblastları yapısında bulundurmaktadır (104).

2.5.3. Periodontal Ligament

Periodontal ligament, diş kökünü kaplayan sement dokusu ile dişlerin soket duvarını meydana getiren alveolar kemik arasındaki özel bir yapıya sahip bağ dokusudur. Hücreler, kollajen lifler ve bağ dokusu ara maddesinden meydana gelmektedir. İçerisinde; kan damarları, sinirler ve lenf damar ağları vardır. Genişliği diş kökünün bulunduğu bölgeye, dişin maruz kaldığı kuvvete ve bireyin yaşına göre farklılıklar göstermektedir. Yaş arttıkça,

periodontal ligament genişliği azalmaktadır. Dişin etkilendiği kuvvetler arttıkça, periodontal ligament genişliğinde artış göstermektedir (105). Sementi ve kemiği birbirine bağlayan periodontal ligamentin yapısında bulunan kollajen lifler seyrine ve dizilişlerine göre sınıflandırılmaktadır. Periodontal ligament lifleri aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır:

- Transseptal lifler; interproksimal alanda bulunurlar ve komşu dişin sementine gömülürler. Bu liflerin kemik bağlantısı yoktur. Periodontal hastalığa bağlı kemik yıkımından sonra tekrar oluşum gösterebilmektedirler (105).
- Horizontal lifler; dişin uzun eksenine dik olarak sementten alveol kemiğine doğru uzanan liflerdir (105).
- Alveol kret lifleri; sementten alveolar krete doğru oblik olarak yönelirler. Bu lifler dişin ekstrüzyonunu engeller ve lateral diş hareketlerine direnç sağlarlar (105).
- Oblik lifler; kemikten koronale doğru semente uzanırlar. Periodontal liflerin en kalabalık grubunu oluştururlar. Vertikal çiğneme kuvvetlerinin alveolar kemiğe iletimini sağlarlar (105).
- Apikal lifler; apikal bölgede sementten kemiğe doğru yayılırlar (105).
- İnterradiküler lifler; furkasyon bölgelerinde sementten dişe doğru uzanan liflerdir (105)

2.5.4. Sement

Sement dokusu ise dişin köklerinin yüzeyini kaplayan dokudur. Sementin rengi dentinden daha açıktır ve dentinden daha yumuşaktır. Kalınlığı ortalama 16-50 mikron arasındadır. Sementin kalınlığı yaşla birlikte artış göstermektedir. Sementin anatomik olarak en kalın olduğu alan kökün apikal 1/3'lük kısmıdır (104). Sement yarı geçirgen bir yapıya sahip olup, periodontal ligamentten gelen lifler sementin içirisine gömülmüş durumdadırlar. Ayrıca, sementin kendini rejenerasyon yeteneği bulunmaktadır. Sement içerisinde damar veya sinir bulunmaz, avasküler yapıdadır (106).

2.6. Diabetes Mellitusun Periodontal Dokulara Etkisi

Diyabetin periodonsiyum üzerine spesifik etkileri üzerinde kesin sonuçlar olmamasına rağmen, ağız hijyeni kötü olan diyabetik bireylerde; şiddetli gingival inflamasyon, derin periodontal cepler, artmış kemik kayıpları ve periodontal apseler sıkça meydana gelmektedir (107).

Son yapılan çalışmalarda, kontrol altına olmayan veya zayıf kontrollü olan diyabetik bireylerde, periodontitis sonucu oluşan enfeksiyona karşı artan bir duyarlılık olduğu ifade

edilmiştir (108). Diyabet, gingivitis veya periodontitise sebep olmamaktadır. Ancak, periodontal dokuların lokal faktörlere cevabını değiştirip, kemik kaybını arttırmakta ve periodontal dokuların rejenerasyonunu geciktirmektedir (108). Günümüzde, periodontitisin lokal oral bir hastalıktan daha çok, kişinin sistemik fizyolojisini etkileyen subklinik bir enfeksiyon olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda diyabetik bireylerin, sağlıklı bireylere göre periodontal hastalığın gelişmesi açısından 2-3 kat fazla riske sahip olduğu gösterilmiştir (108). “Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)” verilerine göre ataçman kaybı ve cep derinliğinin diyabetli bireylerde sırasıyla %11.4 ve %4.9, diyabetli olmayan bireylerde ise %5.8 ve %1.6 olduğu belirtilmiştir (113).

Diyabetin periodonsiyum üzerinde sahip olduğu etkilerin mekanizması, diyabetin klasik komplikasyonlarının patofizyolojisine benzer olduğundan dolayı, periodontitis diyabetin 6. komplikasyonu olarak kabul görmüştür. Diyabetin periodonsiyum üzerindeki esas etkisi, konağın immünoinflamatuvar reaksiyonlarında ve doku homeostazında farklılıklara sebep olması sonucunda oluşmaktadır (109). Diyabet, periodontal enfeksiyonlara karşı görev alan nötrofil, monosit ve makrofajlar gibi savunma hücrelerinin etkinliklerini değiştirirler. Diyabetik bireylerde nötrofillerin; yapışma, kemotaksis ve fagositik aktivitelerinde azalmalar görülmektedir (109). Nötrofil aktivitesindeki azalmanın tersine, diyabetik bireylerde monosit ve makrofajlar periodontal enfeksiyona karşı; TNF- α , IL-6, IL- β gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımının artışı sonuçlanan aşırı immün yanıtlar verirler (109). TNF- α , insülin reseptörünü bloke eder, böylece glukoz taşıyıcı proteinlerin translokasyonunu engeller, insülin direncine katkıda bulunur. İnsülin direnci, glukozun hedef hücrelere transferinde azalmaara neden olduğu için, hiperglisemi gelişmesine neden olur. Hiperglisemiye bağlı olarak oluşan ileri glikasyon son ürünleri (AGE), periodonsiyum dahil olmak üzere çeşitli dokularda yüksek oranlarda birikir (110).

AGEs’ler hücrelerde ve ekstraselüler matriks komponentlerinde önemli değişiklikleri başlattıkları için, birçok diyabetik komplikasyonun oluşmasıyla yakından ilişkilidir. Diyabetik bireylerde periodontal dokularda AGEs birikimi sonucunda; değişmiş endotelial hücre fonksiyonu, kapiller damarlarda büyüme ve damar proliferasyonu gibi durumlar görülebilmektedir (110). AGEs’ler, diyabetik komplikasyonların gelişmesinde önemli rol oynamasının yanı sıra, ekstraselüler matriks aktivitesinde de değişiklikler yaparlar. Ayrıca AGEs’lerin serumdaki seviyeleri arttığı zaman, diş eti oluşu sıvısı

(DOS)'na geçebilmektedirler. AGE'ler, DOS'ta oksidatif strese neden olarak, vasküler değişikliklerin oluşmasına sebep olurlar (110).

Hiperglisemik hastalarda aşırı serum glukozu da AGEs'ler gibi DOS'a geçebilmektedir. Bununla birlikte, DOS'taki yüksek glukoz konsantrasyonunun, fibroblastların atışmanını ve yayılmasını önleyebileceği, böylece periodontal iyileşmeyi geciktirebileceği belirtilmiştir (111). Periodonsiyumdaki AGEs formasyonu kollajen fibrillerin üzerinde oluşur ve kollajen çapraz bağını artırır. Yüksek çapraz bağlanmış kollajenler periodontal damar duvarında birikip, lipoproteinleri bağlayarak, aterom formasyonunun oluşumunu başlatır ve damar lümeninin daralmasına sebep olurlar (111). Ayrıca, damar düz kas hücreleri AGEs'ler varlığında proliferasyon olarak, damar duvarı kalınlığının artmasına neden olmaktadır. Ek olarak, bazal membran kapillerlerinin de kalınlaşması ile periodonsiyumun oksijenlenmesi ve dokuların beslenmesi azalır. Bu durum, dokunun damar desteğini azaltarak periodontitisin ilerlemesini hızlandırır ve periodontal dokuların onarımının gecikmesine neden olur (111). Diyabette kollajen metabolizması önemli oranda değiştiğinden dolayı, doku homeostazı ve yara iyileşmesi de etkilenmektedir. Periodonsiyumdaki kollajenin, yüksek çapraz bağlı kollajene dönüşümü, normal doku iyileşme döngüsünün bozulmasına neden olur. Bu nedenle, yeni kollajen oluşumu azalır ve kollajenaz gibi matriks metalloproteinazlar (MMP) artarak, iyileşme potansiyelinde önemli azalmalar meydana gelmektedir. Kollajenin yapısı, insülin tedavisi ve ideal glisemik kontrol ile salıklı haline dönebilmektedir (111).

2.7. Periodontal Hastalıkların Diabetes Mellitusa Etkileri

Periodontitisin diyabet üzerine olan etkileri incelendiğinde; periodontal hastalıkların, kronik sistemik inflamatuvar bir durum oluşturma potansiyeline sahip olduğu ve kronik periodontal enfeksiyonla insülin direncini değiştirerek diyabetik bireylerde glisemik kontrol düzeyinin bozulmasına neden olduğu ileri sürülmektedir (112):

Periodontal enflamasyon sonucunda salgılanan inflamatuvar mediyatörlerin, özellikle de TNF- α ve IL-6'nın, insülin direncini arttırdığı bildirilmiştir. Kronik periodontal enfeksiyonun, insülin direncine bu sitokinlerin artmasına katkıda bulunarak neden olabileceği ve bu yolla diyabetin ortaya çıkması için de bir zemin hazırlayabileceği düşünülmektedir (112). İki yıl gibi uzun süreli bir çalışmada, periodontitisli Tip 2 diyabet hastalarının, periodontitisi olmayan Tip 2 diyabetik hastalara göre insülin direncindeki artışa bağlı olarak, glisemik kontrolünün 6 kat fazla kötüleşme riski olduğu belirtilmiştir (118).

Ayrıca, periodontal patojenlerce uyarıldığında, diyabet hastalarındaki monositlerin, diyabeti olmayanlara göre 32 kat fazla TNF- α ürettiği belirtilmiştir (112). Üç ayrı çalışmada; periodontal hastalığın, diyabetin komplikasyonlarının görülme ihtimali üstünde olan etkisi araştırılmıştır (112, 113). Üç çalışmada bulgularıda, benzer olarak uyumlu bulunmuş. İleri düzey periodontal hastalığa sahip diyabetli bireylerde, periodontal olarak sağlıklı olan diyabetli bireylere göre diyabete bağlı komplikasyonların daha şiddetli görüldüğü bildirilmiştir (112, 113).

HbA1c'nin , uzun süreli incelendiği bir çalışmada, ileri düzey periodontitisi olan tip 2 diyabetlilerde, HbA1c değeri %0.5 artarken, glisemik kontrolün sağlandığı tip 2 diyabetlilerde ise kullanılan antidiyabetik ilaçlardan bağımsız olarak %0.9 azaldığı belirtilmiştir (114). Ayrıca, yapılan başka bir çalışmada şiddetli periodontitisli (%50 veya daha fazla kemik kaybı) diyabetli bireyler, periodontal olarak sağlıklı diyabetli bireyler ile karşılaştırılmıştır. Yapılan iki yıllık gözlem süresi sonucunda, şiddetli periodontitise sahip hastalarda HbA1c değerleri daha yüksek bulunmuştur (116). Yapılan farklı bir çalışmada ise, Tip 1 diyabetli 37 bireyde yapılan araştırmada, SD >3mm'den çok olduğu bölgelerin miktarı arttıkça, HbA1c değerlerinin de artış gösterdiği bildirilmiştir (122). Benzer olarak farklı bir çalışmada 25-75 yaş arası tip 2 diyabetli bireylerde, sağlık incelenmiş ve SD>5 mm'den çok olduğu bölgelerin miktarı ile HbA1c değerleri arasında bağlantı bulunmuştur (117).

Yapılan tüm bu çalışmalarda, mevcut periodontal durum ile diabetes mellitus arasında karşılıklı bir ilişkinin olduğu açıkça ortaya konmaktadır. Periodontal hastalıklar ile diabetes mellitus arasındaki önemli ilişki göz önüne alındığında, oral hijyen uygulamaları ve rutin diş hekimi ziyaretleri gibi periodontal hastalığı önlemek ve kontrol etmek için etkili olan davranışların, sadece periodontal sağlık için değil aynı zamanda diyabetli bireylerin genel sağlığı için de oldukça önemli olduğunu göstermektedir (118).

2.8. Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalık sınıflamasında uzun zamandır kullanılan Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP)'nin hazırladığı 1999 sınıflaması, 2017 yılında AAP ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu (EPF)'nin katkılarıyla yeniden düzenlenmiştir. Periodontal hastalıklar ve durumlar; periodontal sağlık, diş eti hastalıkları ve durumları, periodontitis ve periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar olmak üzere 3 başlık altında yeni sınıflama sisteminde yer bulmuştur (119). Periodontitis, kronik veya agresif ayrımı olmadan

periodontitis, sistemik hastalıkların belirtisi olarak periodontitis ve nekrotizan periodontitis olmak üzere üç alt başlığa ayrılmıştır. Bunun yanı sıra 2017 Dünya Çalıştay’ında periodontal hastalık sınıflaması; hastalığın şiddeti, ilerleme hızı, genel sağlıkla etkileşimi (diyabet vb.), risk faktörleri (sigara vb.) göz önünde bulundurularak yenilenmiştir. Yeni sınıflandırmada evre ve derece sistemi kullanılmıştır (119). Şiddet, yayılım, komplekslik dikkate alınarak; evre I, II, III, IV şeklinde sınıflama yapılmıştır. Hastalığın ilerlemesi, biyolojik özellikleri ve risk faktörleri göz önüne alınarak ise Derece A, B, C şeklinde gruplandırılmıştır (119).

Tablo 2.1. Periodontal ve Periimplant Hastalık ve Durumların 2017 Sınıflaması (119)

Periodontal Hastalıklar ve Durumlar		
Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar	Periodontitis	Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar
1. Periodontal sağlık ve gingival sağlık 2. Biofilm tarafından indüklenen gingivitis 3. Biofilm tarafından indüklenmeyen gingivitis	1. Nekrotizan periodontal hastalıklar 2. Periodontitis 3. Sistemik hastalığın bir belirtisi olan periodontitis	1. Periodontal destek dokuları etkileyen sistemik hastalıklar ve durumlar 2. Periodontal destek dokuları etkileyen sistemik hastalıklar ve durumlar 3. Periodontal apseler ve endodontik-periodontal lezyonlar 4. Mukogingival deformiteler ve durumlar 5. Travmatik okluzal kuvvetler 6. Diş ve protezle ilgili faktörler

2.8.1. Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar

2.8.1.1. Periodontal Sağlık ve Gingival Sağlık

Periodontal sağlık, çiğneme fonksiyonuna izin veren, bireyin geçmişte yaşadığı periodontal hastalıklar varsa bu hastalıklardan tamamıyla arındığı ve şu anda inflamatuvar periodontal hastalığın olmadığı bir durumu ifade etmektedir. Periodontal sağlık iki şekilde değerlendirilir:

- Bozulmamış periodonsiyum varlığında gingival sağlık
- Azalmış periodonsiyum varlığında gingival sağlık
 - 1- Periodontitisin stabil olduğu durum
 - 2- Periodontitise bağlı olmayan durum (diş eti çekilmeleri, kuron boyu uzatılması vs.)

Periodontal sağlıkta, bozulmamış ya da azalmış periodonsiyumda interproksimal alanda ataşman kaybı yoktur. Sondalanabilen cep derinliği (SCD) en fazla 3 mm'dir. Tüm ağızda sondalamada kanama görülen alanlar %10'dan azdır ve radyografik kemik kaybı bulunmamaktadır (119).

Tablo 2.2. Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar (119)

Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar		
Periodontal ve Gingival Sağlık	Dental Biyofilm Kaynaklı Gingivitis	Dental Biyofilm Kaynaklı Olmayan Diş Eti Hastalıkları
1. Sağlam periodonsiyumda klinik diş eti sağlığı 2. Azalmış periodonsiyumda klinik diş eti sağlığı a. Stabil periodontitis hastasında azalmış periodonsiyumda klinik diş eti sağlığı b. Periodontitisi olmayan hastada azalmış periodonsiyumda klinik diş eti sağlığı	1. Yalnızca bakteri plağı ile ilişkili gingivitis 2. Sistemik ve lokal faktörler ile ilişkili gingivitis 3. İlaçlara bağlı diş eti büyümleri	1. Genetik veya kazanılmış deformiteler 2. Spesifik enfeksiyonlar 3. İnflamatuvar ve immün durumlar 4. Reaktif oluşumlar 5. Neoplaziler 6. Endokrin, beslenme ve metabolik hastalıklar 7. Travmatik lezyonlar 8. Diş eti pigmentasyonları

2.8.1.2. Gingivitis

Mikrobiyal dental plağa bağlı olarak meydana gelmektedir. Diş etinde renk değişikliği, ödem, yapı/form bozukluğu ve sondalamada kanama gibi durumlarla karakterize diş eti iltihabıdır. Gingivitiste inflamasyon sadece diş etiyle sınırlıdır. Periodonsiyumda ataşman kaybı bulunmamaktadır. Periodontitisten farklı olarak, plak elimine edildikten

sonra gingival dokuda oluşan değişiklikler tamamen geriye döndürülebilmektedir (120). Gingivitis olgularında, bozulmamış ya da azalmış periodonsiyumda interproksimal alanda ataşman kaybı gözlenmemektedir. Cep derinliği en fazla 3mm, tüm ağızda sondalamada kanama görülen alanların tamamı en az %10 oranındadır, radyografik kemik kaybı bulunmamaktadır (120).

2.8.2. Periodontitis

Periodontitis dental plağa bağlı gelişen, diş destek dokularının yıkımıyla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Periodontitis, temel olarak periodontal doku desteği kaybına sebep olan ataşman kaybı, radyografi de görülebilen alveolar kayıp, periodontal ataşman kaybına bağlı cep ve spontane diş eti kanaması bulgularıyla kendini göstermektedir (121).

Periodontitis sınıflamasına 2017 yılında evreleme ve derecelendirme sistemi getirilmiştir. Yeni sınıflamada bir hastanın periodontitis olarak kabul edilebilmesi için iki kriterden biri gereklidir: komşu olmayan bölgelerdeki minimum iki dişte KAK ≥ 3 mm ya da en az iki dişte bukkal/oral KAK ≥ 3 mm ve Sondalama Cep Derinliği (SCD) ≥ 3 mm olmalıdır. Ancak, periodontitise bağlı olmayan travmatik kaynaklı diş eti çekilmeleri, dişin servikal alanına ilerleyen diş çürükleri, ikinci molar dişin distal yüzeyi ve üçüncü molar dişin bozuk pozisyonu veya çekimine bağlı olarak gerçekleşen ataşman kayıpları, periodontitis olarak kabul edilmemektedir (122).

2017 yılında yapılan sınıflamada periodontitis üç alt grupta tanımlanmıştır:

- Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
- Sistemik Hastalıkların Göstergesi Olan Periodontitis
- Periodontitis

Önceden kronik form ve agresif form olarak kabul edilen hastalık çeşitleri etiyolojik ve patofizyolojik olarak farklılık ortaya konamadığı için, tek bir başlık altında toplanmıştır. Periodontitiste çok boyutlu bir evreleme derecelendirme şeması üretilmiştir. Evreleme (stage) esasen hastalık kontrolünün kompleksliğine bağlıdır.

Evre I Periodontitis: Periodontitisin başlangıç aşaması olarak kabul edilmektedir. Gingivitisten periodontitise geçişteki ilk evredir. Ataşman kaybının erken dönemini tanımlayan bu evrede maksimum sondalama derinliği 4 mm'dir ve kemik defektleri horizontal defektlerdir. Tedavisi, bakteriyel biyofilm ve diş taşlarının uzaklaştırılmasını

takiben etkin plak kontrolü ile sağlanır (123).

Evre II Periodontitis: Diş destek dokularında yerleşmiş durumda olan periodontitisi temsil eder. Periodontitisin bu aşamasında, profesyonel uygulamalarla dental plağın uzaklaştırılmasına yönelik tedavi yöntemleri ile hastalığın ilerlemesinin durdurulmaya çalışılması gereklidir. Hastaların periodontal tedaviye verdiği yanıt dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Tedaviye verilen cevap cerrahi periodontal tedavi için rehberlik etmektedir (123).

Evre III Periodontitis: Bu evrede, belirgin derecede klinik ataşman kaybı mevcuttur ve etkin bir periodontal tedavi yapılmazsa diş kayıpları görülmektedir. Bu evrede kökün orta üçlüsüne kadar ilerlemiş periodontal lezyonlar vardır. Derin kemik içi defektler, periodontitise bağlı diş kayıpları, furkasyon lezyonları, lokalize alveoler kret defektleri gibi faktörler sebebiyle komplike periodontal tedaviler gerekmektedir (124).

Evre IV Periodontitis: Periodontal doku desteği ciddi şekilde hasarlıdır. Çiğneme fonksiyonunu etkileyecek önemli ölçüde diş kayıpları mevcuttur. Bu aşamada apikal üçlüye kadar uzanan, derin periodontal lezyonlar görülmektedir. Çoklu diş kayıpları, sekonder oklüzal travma sebebiyle dişlerin hipermobilitesi ve buna bağlı olarak çiğneme disfonksiyonu mevcuttur. Periodontal tedavi ve takibin yapılmadığı durumlarda, tüm dentisyonun kaybedilme riski bulunmaktadır. Tedavi yönetiminde çiğneme disfonksiyonunun stabilizasyonu gerekmektedir (124).

Tablo 2.3. Periodontitis Evrelendirmesi (124)

Periodontitis Evreleri		Evre I Periodontitis	Evre II Periodontitis	Evre III Periodontitis	Evre IV Periodontitis
Şiddet	İnterdental klinik ataçman kaybı miktarı	1-2 mm	3-4 mm	≥5 mm	≥5mm
	Radyografik kemik kaybı miktarı	Koronal üçlü (<%15)	Koronal üçlü (%15-%33)	Orta veya apikal 1/3	Orta veya apikal 1/3
	Diş kaybı sayısı	Periodontal kaynaklı diş kaybı yok		Periodontal kaynaklı diş kaybı ≤4 diş	Periodontal kaynaklı diş kaybı ≥5 diş
Kompleks Oluşu	Lokal (SD:Sondlama derinliği)	Sondalama derinliği ≤4 mm Genellikle horizontal kemik kaybı	Sondalama derinliği ≤5 mm Genellikle horizontal kemik kaybı	Evre II'ye ek olarak; Sondalama derinliği ≤5 mm Vertikal kemik kaybı ≥3 mm Sınıf II veya III furkasyon defekti Orta düzey kret defekti	Evre III'e ek olarak; Çiğneme disfonksiyonu Sekonder okluzal travma Azalmış dikey boyut İleri düzey kret defekti 20'den az kalan diş

Derecelendirme (grade) ise hastalığın biyolojik özellikleri, ilerleyiş hızı, tedaviye yanıtın azlığı, hastalığın ve tedavinin genel sağlık durumunu etkileme prosedürlerine bağlı olarak oluşturulmuş bir şemadır (125).

Tablo 2.4. Periodontitis Derecelendirmesi (125)

Periodontitis Derecesi			Derece A: Yavaş Hızda İlerleme	Derece B: Orta Hızda İlerleme	Derece C: Hızlı İlerleme
Primer Kriter	Direkt ilerleme kanıtı	Longitudinal data (radyolojik kemik kaybı veya klinik ataçman kaybı)	Son 5 yıl içinde kayıp yok	Son 5 yıl içinde <2 mm	Son 5 yıl içinde ≥2 mm
	İndirekt ilerleme kanıtı	Kemik kaybı/yaş %'si	<0.25	0.25-1	>1
		Fenotip	Mevcut biyofilme göre düşük yıkım	Biyofilme uyumlu yıkım	Mevcut biyofilme göre daha fazla yıkım
Dereceyi Modifiye Ediciler	Risk faktörleri	Sigara	-	<10 sigara/gün	≥10 sigara/gün
		Diyabet	-	HbA1c<7	HbA1c≥7
Periodontitisin Sistemik Etki Riski	İnflamatuvar Yük	Yüksek hassasiyetli CRP (hsCRP)	<1 mg/L	1-3 mg/L	>3 mg/L

2.9. TZF'nin Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkinliği

Yara iyileşmesinde; *inflamasyon*, *proliferasyon* ve *remodelasyon* olmak üzere 3 aşama vardır. *İnflamasyon* aşaması ilk prosedür olup, yara bölgesinde fibrin pıhtının gelişmesiyle başlamaktadır. Fibrinde bulunan, pıhtıda yer alan trombositlerden salgılanan büyüme faktörleri, proliferasyon ve remodelasyon aşamalarında görev alan hücreleri uyarmaktadır. Ardından, nötrofiller damar yüzeyine çıkarak yara bölgesine gider ve proinflamatuvar sitokinleri salgılar. Salgılanan proinflamatuvar sitokinler, monositlerin yara alanına geçerek makrofajlara dönüşerek, ilgili alana gitmelerini sağlarlar. Makrofajlar, MMP'ler aracılığı ile yarayı temizlerler ve salgıladıkları büyüme faktörleri aracılığıyla dokunun rejenerasyonunu uyarırlar. *Proliferasyon* prosedüründe, endotel hücreleri ve fibroblastlar artarak granülasyon dokusunu meydana getiriler. *Remodelasyon* fazında da granülotik dokuyu oluşturan yeni fibriller ve yeni oluşan damarlar, proliferere olarak daimi dokuyu oluşturlar (127).

Yapılan periodontal cerrahinin ardından yara iyileşmesi sırasında oluşan doku hasarında, ekstraselüler matristen fazlaca büyüme faktörleri, sitokinler ve enzimler salınmaktadır (128). TZF'nin yara iyileşmesinde çeşitli yollarla etki edebileceğini ifade eden çalışmalar bulunmaktadır: TZF'nin fibrin ağı yapısı içerisinde bulunan hücreler, proteinler, sitokinler, büyüme faktörlerin ve enzimler aracılığıyla doku rejenerasyonunda önemli roller alabileceği düşünülmüştür (129). TZF'nin; dişeti fibroblastları, osteositler ve periodontal ligament hücrelerinin proliferasyonunu arttırdığı gözlemlenmiştir (130). Ancak, bu mekanizma net bir biçimde açıklanamamıştır.

2.9.1. TZF'nin Yara İyileşmesindeki Rolü ile İlgili Mekanizmalar

2.9.1.1. TZF' nin Çevre Hücreler ile Teması

Araştırmacılar, TZF'nin özellikle *integrinler* başta olmak üzere *fibronektin*, *vitronektin*, *nöronektin* gibi çeşitli adezyon molekülleri aracılığı ile çevre hücrelerle doğrudan temasa geçerek, etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (131).

2.9.1.1.1. TZF'nin Fibroblast Hücreleri İle Teması

Yapılan çalışmalarda TZF'nin, kültüre edilmiş insan dermal fibroblastlarının mitojenik özelliklerini arttırdığı ve büyümesini hızlandığı gösterilmiştir. TZF'de bulunan PDGF ve TGF- β gibi büyüme faktörlerinin, hücre proliferasyonunu, integrin reseptörlerinin ekspresyonunu ve çevre dokularda bulunan fibroblastların yara bölgesine göçlerini stimüle ettiği gözlenmiştir (132). Clipet ve ark, TZF'nin fibroblastik hücrelerinin rejenerasyon ve çoğalmasını indüklediğini belirtmişler (133). TZF'nin, dermal fibroblastların ve periodontal fibroblastların proliferasyon potansiyellerini arttırdığı, bunun da içinde yer alan büyüme faktörleri aracılığıyla yapabileceği ifade edilmiştir.

2.9.1.1.2. TZF'nin Endotel Hücreleri İle Teması

Yara bölgesindeki iyileşmesinin önemli adımlarından biri anjiyogenezistir. Anjiyogenezis, endotel hücrelerindeki integrin proteinlerinin ekspresyonu ile başlamaktadır. TZF, integrin ekspresyonunu düzenler ve endotel hücrelerinin fibronektine bağlamalarını sağlar. Yapılan bir çalışmanın histolojik ve kimyasal değerlendirmeleri sonucunda, TZF'nin damar oluşumunu ve doku rejenerasyonu desteklediği ortaya koyulmuştur (133). Ayrıca, araştırmacılar TZF matrisinde VEGF'nin yavaş salımının söz konusu olduğunu ileri sürmüşler, bu büyüme faktörünün endotel hücrelerinin mitojenik özelliklerinin artışında görev alabileceğini belirtmişler (135)

2.9.1.1.3. TZF'nin Mezenkimal Hücreleri İle Teması

Kanın içindeki hücresel eleman olan mezenkimal hücreler, yara alanına dolaşım ile göç eder ve çeşitli hücre çeşitlerine farklılaşırlar. Bu durumun fibrin pıhtıda olduğu, fibrin matrisin mezenkimal hücreler ve periost hücreleri için uygun doku kalıbı oluşturduğu ifade edilmiştir(136). Fibrin yapıdaki mezenkimal hücrelerinin, kemik dokusunun belirteci olan alkalen fosfatazı (ALP) ürettiği belirtilmiştir (136). Mezenkimal hücre kültüründe, TZF'nin hücre kültüründeki yapıların, rejeneratif ve mitojenik kapasitesini attırdığı belirlenmiştir (137). Araştırmacılar büyüme faktörlerinin, TZF'nin bu rejeneratif etkisinde önemli olabileceğini ileri sürmüşlerdir (137). Mezenkim hücre kültürüne TZF eklendiğinde, rejenerasyon ve farklılaşmanın arttığı, ALP aktivitesinin arttığı ve mineralizasyon odaklarının olduğu ileri sürülmüştür (138). TZF ile birlikte periodontal ligament kaynaklı mezenkim hücrelerinin periodontal ligamente benzer bir yapı, yine TZF ile birlikte alveolar mezenkim hücrelerinin alveolar kemik benzeri bir yapı oluşturduğu belirtilmiştir (138).

2.9.1.2. TZF Ve P-ERK Sinyal Yolu

ERK sinyal yolağı, hücre gelişmesi ve proliferasyonunda önemli bir role sahiptir. ERK, büyüme faktörleri aracılığıyla stimüle olan ve hücre çekirdeğine olan serin-treonin protein kinazdır. ERK, çekirdek ve sitoplazmadaki yapısal proteinlerin fosforilasyonunu sağlar. Fosforilasyonu tamamlanan proteinler yara iyileşmesi aşamalarının başlamasını sağlarlar (139). TZF ile kültüre edilen periodontal ligament kaynaklı fibroblastik hücrelerde, fosforile ERK (p-ERK) transkripsiyonunun arttığı belirlenmiştir. Benzer olarak osteoblastlarda da p-ERK transkripsiyonunu, TZF'nin uyardığı belirlenmiştir (140). Araştırmacılar bu bulguları bir arada değerlendirdiğinde, TZF'nin hücre proliferasyonunu stimüle edici etkinliğinin p-ERK sinyal yolu aracılığıyla olabileceğini ileri sürmüşlerdir (140).

2.9.1.3. TZF VE OPG/RANK/RANKL Sinyal Yolu

Osteoklastik hücrelerinin kemik yıkımı fonksiyonlarını yerine getirebilmeleri için, RANKL-RANK bağlantısını sağlamaları gerekir. Osteoprotegrin (OPG), RANKL'a bağlanarak osteoklast formasyonu ve fonksiyonu inhibe eden, TNF-a ailesinin önde gelen üyesidir (141). Pulpa kaynaklı hücreler, odontoblastik hücreler ve periodontal ligament kaynaklı hücreler ile TZF'nin etkileşimi incelenmiş ve TZF'nin OPG ve ALP ekspresyonunu aktive ettiği belirtilmiştir (138). Araştırmacılar bu verilerine ışığında, TZF'nin dental kökenli hücrelerin proliferasyonunu arttırabileceğini, periodontal ligament

rejenerasyonunu stimüle edebileceğini ve OPG sekresyonunu arttırarak osteolitik kapasiteyi azaltabileceğini ifade etmişler (138, 141).

2.10. TZF Ve Diyabet

Diyabetes Mellitus dünya genelinde prevalansı hızla artan, önemli bir sistemik hastalıktır. Glisemik kontrolü zayıf olan diyabet hastalarında; yara iyileşmesinde gecikmeler, enfeksiyon duyarlılığında artış ve mikrovasküler komplikasyonlar gibi negatif etkili durumlar görülmektedir (142). Yara iyileşmesinde; TGF- β 1 , PDGF-aa, VEGF, IGF, EGF-2 gibi birçok büyüme faktörü görev almaktadır. Yapılan çalışmalarda, diyabetli bireylerde görülen yara iyileşmesindeki gecikmelerin büyüme faktörleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (143).

Büyüme faktörleri yara iyileşmesini ve rejenerasyonu destekleyici özelliktedirler. Büyüme faktörleri biyolojik mediyatörler olup, hücre migrasyonu ve proliferasyonunu düzenlerler. Ayrıca, ekstraselüler matriks proteinleri ve diğer komponentlerin sentezini uyarırlar. Bu faktörler periodontal yapıların yapımı ve yıkımı, proliferasyonu ve tamiri ile ilgili birçok prosedürü başlatmaktadır (144). Diyabetik bireylerde, ileri glikozilasyon son ürünleri (AGEs), kovalent bağların yapısını modifiye ederek, büyüme faktörlerinin etkisinde değişmelere neden olabilmektedir (144). Yeni oluşan çapraz bağlar büyüme faktörlerinin hedef hücrelere bağlanmasını engelleyerek, ilgili bölgede bulunan hücrelerin sayılarının artış hızını azaltmaktadır (144). Bu nedenle, ideal yara iyileşmesinde büyüme faktörlerinin etkisiyle meydana gelen endotel rejenerasyonu, yeni damar ağlarının oluşumu, kollajen yapımı gibi olaylar diyabetik bireylerdeki büyüme faktörleri değişikliğe uğradığı için, aksamakta ve yara iyileşmesini geciktirebilmektedir (145). Bu sebeple, TZF içerisinde bulunan büyüme faktörleri sayesinde, diyabetli bireylerde meydana gelen yara iyileşmesindeki gecikmeleri önlemede, önemli bir yardımcı faktör olarak ele alınmaktadır (146).

2.11. TZF ve Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalıkların tedavinin esas amacı, periodontal hastalık sonucu ile yıkılan dokulan tekrardan eski sağlıklı halini almasıdır (147). Bu amaca doğrultusunda çeşitli biyomateryaller kullanılmaktadır. TZF bu biyomateryallerden birisidir. (69). TZF, hücre rejenerasyonu ve çoğalmasına imkan sağlayacak yapıda olan bir fibrin ağı yapısındadır (148). Fibrin ağının regülasyonu sırasında, içerisinde bulunan trombositlerden birçok protein ve glikoproteininin salınımı meydana gelir (149). Bu sebeple, ideal yara iyileşmesine pozitif

yönde etkileri mevcuttur. Yumuşak doku ve kemik iyileşmesini hızlandırıcı özellikleri nedeniyle, diş hekimliğinin cerrahi alanlarında kullanımı giderek artış göstermektedir (150). TZF periodontoloji de rejeneratik kemik cerrahisinde, mukogingival plastik cerrahilerde kullanılmaktadır (151).

2.11.1 Kemik İçi Defektlerin Tedavisinde TZF Kullanımı

Günümüzde yapılan periodontal tedavilerde, rejenerasyonu gerçekleştirmek ana hedeftir. Kemik defektlerinin tedavisinde, en yaygın yöntem kemik greftleri ve membranların beraber kullanılmasıdır (152). Kemik greftleri çeşitlerinden, otojen kemik greftleri, osteojenik etkileri ve mekanik özelliklerinden dolayı en ideal greft tipi olarak gösterilmiştir (152). Ayrıca, otojen kemik greftleri düşük immün yanıt oluşturabilme özelliklerinden dolayı, kemik cerrahilerinde altın standart olarak kabul görmektedir (152). Yapılan araştırmalar, cerrahilerde otojen greft kullanımının, otojen greft kullanılmadan yapılan cerrahi flep operasyonlarına göre daha ideal klinik ve radyografik sonuçlar verdiği ifade edilmiştir (152). Ancak, yeterli düzeyde otojen kemik kaynağı bulunmaması ve verici bölgede farklı bir yara alanının oluşması otojen greftlerin dezavantajları olarak belirtilmektedir (153). Bu nedenlerden dolayı, allogreft ve alloplastik greft materyalleri otojen kemik greftlerinin yerini almıştır (154, 155). Allogreft ve sentetik greft materyallerinin cerrahilerde kullanımı, bu materyaller olmadan yapılan cerrahilere göre daha çok kemik kazanımına neden olduğu belirtilmiştir (156). Bu greftlerin de kemik rejenerasyonunu istenilen oranda artıramamaları, osteoindüktif potansiyellerinin sınırlı olması ve hastaya ek maliyetler getirmeleri kullanılmalarını olumsuz etkilemektedir.

Yara iyileşmesini stimüle etmek, rejenerasyon ve ataşman kazancını artırmak maksadıyla, büyüme faktörleri yoğun olarak kullanılmaya başlanmıştır. Büyüme faktörlerinin kollajen sentezini hızlandığı doku rejenerasyonunu arttırdığı bildirilmiştir (157). Yapılan çalışmalarda, trombositlerin alfa granülleri aracılığıyla büyüme faktörlerini salgıladığı belirtilmiştir (158). Bu sebeple, TZF'nin doku rejenerasyonunu arttırmak maksadıyla, kullanımı artmıştır (152). Tunalı ve ark. endo-perio lezyonlu bir dişte yapılan periodontal cerrahide otojen greft ve TZF'nin beraber kullanılmasıyla başarı elde edilebileceğini ifade etmişlerdir (159). Arabacı ve ark. periodontal tedavilerde kemik defektlerinin rejenerasyonunda TZF kullanımının iyileşmeyi hızlandığını belirtmiştir (160).

2.11.2 Furkasyon Defektlerinin Tedavisinde TZF Kullanımı

TZF'nin sert ve yumuşak dokunun rejenerasyonu üzerine etkisinin olabileceği ifade edilmiştir (161). Bir çalışmada sınıf 2 furkasyon defekti olan bireylerde; kontrol grubunda sadece flep cerrahisi, test grubuna ise flep cerrahisi ile birlikte TZF uygulanmıştır. 9 aylık klinik ve radyografik takiplerde, ilk haline göre test grubunda tüm klinik ve radyografik belirteçlerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli oranda kazanç olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları ışığında TZF'nin furkasyon defektlerinin rejeneratif tedavisinde rejenerasyonu artırıcı etkinliğinin olabileceği sonucuna varılmıştır (162).

2.11.3 Alveolar Kretin Rehabilitasyonu Amacıyla TZF Kullanımı

İmplant cerrahisi işlemleri öncesinde, rezorbe olmuş alveolar kemiğin düzenlenmesi için, TZF'nin kemik greftiyle beraber kombinasyonu uygulanmış ve greftin üzerine de TZF membran yayayı korunması maksadıyla yerleştirilmiştir (165). BT sonuçları incelendiğinde, 3 ay sonra uygulanan greft ile çevresindeki kemiğin kemiğin homojenitesinin benzer olduğu saptanmıştır (168). TZF membranın greftin üzerine konulmasıyla, daha hızlı rejenerasyon sağlanmış ve implant periferindeki daha ideal bir periodontal estetik elde edilmiştir (168). 3. ayın sonunda implant yapılması için bölge tekrar cerrahi olarak açıldığında , greftin oldukça sert ve homojen olduğu belirtilmiştir (168).

Ayrıca diş çekiminin takiben alveolar kretin korunması ve buna bağlı olarakta kemik augmentasyonuna olan ihtiyacın azaltılması için ‘ çekim soketinin korunması ’ ya da ‘ alveolar kretin korunması ’ olarak adlandırılan işlemler yapılmaktadır (1169). Bu amaçla, çekimin ardından soketin TZF ile kapatıldığı çalışmada, 6 hafta sonra implant cerrahisi amacıyla, bölge açıldığında kretin morfolojisini koruduğu ve alveolar rezorpsiyonun olmadığı bildirilmiştir (172).

2.11.4 Periodontal Plastik Cerrahide TZF Kullanımı

Serbest diş eti kenarının, mine-sement sınırından daha apikal pozisyonda konumlanması olarak tanımlanan dişeti çekilmeleri, sıklıkla karşılaşılan ve prevalansı yaşla beraber artan bir durumdur (173). Mevcut tedaviler arasında, açık kök yüzeyini kapatmada başarı oranı en yüksek yöntem Subepitelyal bağdoku greft (BDG) kullanılarak yapılan tedavilerdir (174). Bu tekniğe ait en önemli dezavantajlar, ek bir verici sahaya ihtiyaç duyulması ve cerrahi tekniğin gerektirdiği hassasiyettir (175).

Koronale pozisyone flep (KPF) ise daha az teknik hassasiyet gerektirmesi, verici sahaya gerek duyulmaması ve morbidite riskinin az olmasından dolayı Miller Sınıf I diş eti

çekilmelerinde tercih edilmektedir (175). Yapılan meta-analizlere göre, KPF tekniği ile açık kök yüzeylerinin ortalama % 75'i kapatılabilirken; tam kök yüzeyi kapanması durumu vakaların % 35'inde sağlanmaktadır (176). Ancak, koronale pozisyone flep uygulamaları ile ilgili hayvan çalışmaları incelendiğinde, tedavi sonrası meydana gelen iyileşmenin çoğunlukla minimal rejenerasyonla beraber kısmi bağ dokusu ataşmanı (% 40-50) ve uzun birleşim epiteli oluşumu (% 50-60) şeklinde gerçekleştiğini göstermektedir (177).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, estetik ve fonksiyonel problemlere neden olan diş eti çekilmelerinin tedavisine yönelik yaklaşımlar sadece yumuşak dokunun değil ataşman düzeyinin de artırılmasını konu almaktadır (178). Trombositten zengin plazma, bu konuda yaşanan gelişmeler üzerine önemli düzeyde katkı sağlayacağı düşünülen materyallerden biridir (179).TZF'nin yumuşak doku iyileşmesi üzerine olan etkileri hakkında çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Elde edilen veriler sonucunda, TZF'nin periodontal plastik cerrahilerde kullanımının sonuçları değerlendirmiştir.

Petrungaro ve ark. TZF'yi BDG ile kombine kullanmış ve yayınladığı vaka raporunda, iki ay sonunda 3mm kök kapanması elde edildiği belirtmiştir. Ayrıca TZF'nin postoperatif kanamayı azalttığı, yumuşak doku iyileşmesini hızlandığı, flep ve greftin primer stabilizasyonunu ve revaskülarizasyonunu artırdığı, postoperatif enfeksiyonu azalttığı sonucuna varılmıştır (179). Jankovic ve ark. 15 bireydeki çift taraflı Miller Sınıf I veya II diş eti çekilmelerinin tedavisinde, BDG ve BDG+TZF kombinasyonunu kıyasladıkları kontrollü çalışmalarında, 6 aylık değerlendirmelerinde diş eti çekilmelerinin tedavisinde her iki tekniğin de etkili olduğunu göstermişlerdir. Ancak, test grubundaki % 91,7'lik kök kapanma ortalamasının kontrol grubundan farklı olmadığı sonucuna varmışlardır. Kombine teknikle, sadece daha fazla keratinize doku artışı ve daha iyi yara iyileşmesi sağlanmıştır (180). Yen ve ark. çift taraflı çoklu defektlerin tedavisinde TZF + BDG'yi tek başına BDG ile; ayrıca da verici bölgelerin tedavisinde TZF ile plaseboyu postoperatif komplikasyonlar, ağrı seviyeleri, yara iyileşme hızları, palatinal doku kalınlığı açısından karşılaştırmışlardır. Verici sahalardan histolojik ve immünokimyasal analiz yapmışlardır. Postoperatif komplikasyonlar ve yara iyileşme hızları açısından TZF'nin faydalı olduğu sonucuna varılmıştır. Histolojik olarak verici bölgede daha az enflamatuar hücre ve daha fazla olgunlaşmış kollajen olduğunu tespit etmişlerdir (181).

Huang ve ark. 15 hastada çift taraflı diş eti çekilmelerinin tedavisinde kollajen sünger taşıyıcıyla birlikte uyguladıkları TZF ile BDG'yi karşılaştırmışlardır. 8. ay sonunda

her iki tekniğin de Miller Sınıf I ve II bukkal çekilmeleri etkili bir şekilde tedavi ettiğini rapor etmişlerdir. Buna göre, BDG uygulanan bölgelerde % 95 kök kapatılması görülürken; bu oran TZF ile tedavi edilen bölgelerde % 80 olup gruplar arasında kök kapanma miktarı, klinik ataşman seviyeleri ve keratinize diş eti genişliği açısından istatistiksel olarak önemli bir fark bulunamamıştır. Ancak 8. ayda cep derinliği ortalamasının TZF ile tedavi edilen grupta (1,05 mm), BDG ile tedavi edilene göre (1,79 mm) belirgin olarak daha az olduğu görülmüştür. Buna ek olarak TZF ile tedavi edilen bölgelerde postoperatif rahatsızlık seviyesinin belirgin olarak daha düşük olduğu ve yumuşak doku uyumunun ideal olmasından ötürü daha iyi estetik görünüm kazandırabileceği sonucuna varmışlardır (182).

Diş eti çekilmelerinin tedavisi amacıyla, TZF membranın laterale pozisyonlandırılmış flep (LPF) ile kombine kullanımının değerlendirildiği bir vaka raporunda 6 ayın sonunda ideal doku konturuyla birlikte tam kök yüzeyi kapanmasının sağlandığı bildirilmiştir (183).

Yapılan tüm çalışmalarda, periodontal plastik cerrahi işlemlerde TZF kullanılan durumlarda ilgili bölgelerde yara iyileşmesinde yararlı etkileri olduğu görülmüştür. Ayrıca postoperatif ağrı, ödem, enfeksiyon kontrolü açısından kullanımının etkili olabileceği bildirilmiştir.

2.12. Kök Hücre Nedir

Kök hücreler; farklılaşma yoluyla birçok farklı hücre tipine dönüşme potansiyeline sahip, olgunlaşmamış, nonspesifik hücrelerdir. Bu hücreler yüksek rejeneratif kapasiteye sahiptirler. Araştırmalar, diş hekimleri tarafından kolayca erişilebilen ağız içi dokuların zengin bir kök hücre kaynağı bölgesi olduğunu göstermiştir (184). Kök hücreler, hastalıklı veya eksik dokuları, in vitro hücre manipülasyonu ve ekstraselüler çevre tasarımıyla yenilemede önemli bir role sahiptirler (185). Diş hekimliğinde doku mühendisliği, eksik oral dokuların yenilenmesinde yeni bir alan olarak düşünülmektedir (186). Dişlerin kaybedilmesi sonucunda bireylerde çeşitli derecelerde alveolar kemik rezorpsiyonu meydana gelmektedir. Özellikle mandibular krette kemik rezorpsiyonu, birçok dişsiz hastada yaşam boyunca devam etmektedir. Dişsiz bölgelerdeki şiddetli kemik rezorpsiyonu, eksik dişlerin implantlarla veya protetik olarak onarılmasını zorlaştırmaktadır. Kök hücrelerin kullanımı, periodonsiyumun onarımı ve rejenerasyonu için mevcut tedavilere alternatif sunmaktadır (187). Mezenkimal kök hücrelerin, dental dokular da dahil olmak üzere birçok yetişkin dokuda farklı özelleşmemiş hücre tiplerine dönüşebilme özelliği, onları

periodontal rejenerasyonda umut verici bir hücre kaynağı haline getirmiştir (188). Doku mühendisliği yöntemleriyle yapılan tedavilerin, periodontal dokular ve alveolar kemikteki büyük kayıpları yenilemesi ve sonuçta kaybedilen dokuların eski halini almasına yardımcı olması beklenmektedir (189). Doku mühendisliğinin orofasiyal kemik dokusu yenilenmesindeki etkinliği gösteren klinik ve hayvan modeli araştırmaları günümüze dek sürmüştür. Bu konudaki başarılarla rağmen, farklı kök hücre tiplerinin oral ve maksillofasiyal bölgeden elde edilebileceği yönündeki yeni bulgular, oral dokuların rejenerasyonunda kullanılabilecek en ideal kök hücre tipi konusunda, net bir fikir birliği henüz sağlanamamıştır.

2.12.1. Kök Hücre Tipleri

Kök hücre uzun bir zaman süresince bölünebilme özelliği olan, rejeneratif kapasitesi yüksek, özelleşmemiş hücreler olarak tanımlanmaktadır. Kök hücrelerin en önemli özelliği hasar gören alıcı bölgeye uygulandıktan sonra, konak dokuda hücresel proliferasyonu arttırması ve in vivo ortamlarda doku hasarı olmasa bile rejenerasyona katkı sağlamasıdır (190). Kök hücrelerin ‘ erişkin kök hücreler ’ ve ‘ embriyonik kök hücreler ’ olmak üzere iki ana kaynağı bulunmaktadır. İnsan vücudunda doğal olarak bulunan bu kök hücrelere ek olarak, uyarılmış pluripotent kök hücreler de son zamanlarda somatik hücrelerin genetik manipülasyonu yoluyla yapay olarak üretilmiştir. Her üç germinal tabakadan gelen tüm hücrelere dönüşebilme kapasitesine sahip oldukları için, embriyonik kök hücreler ve uyarılmış pluripotent kök hücreler, topluca pluripotent kök hücreler olarak adlandırılırlar. Buna karşın, yetişkin kök hücrelerin çoğu ‘ *multipotenttir* ’, diğer bir deyişle sınırlı sayıda hücre tipine ayrılabilirler (191).

2.12.1.1. Erişkin Kök Hücreler

Erişkin kök hücreler, birçok doku ve organda bulunan postnatal kök hücreler olarak da adlandırılan, kök hücre grubudur. Bu hücrelerin az bir kısmı erişkin dokularda mevcut olmakla birlikte, sağlıklı dokuları korumak ve onarmak amacıyla, farklılaşmaya uğrarlar (192). Diş hekimliği alanındaki son kök hücre çalışmalarıyla, oral ve maksillofasiyal bölgede birçok yetişkin kök hücre kaynağı bulunduğu tespit edilmiştir. Birçok yetişkin kök hücresi türü farklı mezenkimal dokularda bulunur ve bu hücrelere topluca mezenkimal kök hücreler veya *çok merkezli mezenkimal stromal kök hücreler* (MSC'ler) denir (193).

2.12.1.2. Embriyonik Kök Hücreler

Embriyonik kök (EK) hücreler, *blastosistin* farklılaşmamış iç hücre külesinden

toplanan hücrelerin, kültüre edilmesiyle üretilen kök hücre tipidir. EK hücreler, in vitro olarak tüm somatik hücre tiplerine ve germ hücrelerine farklılaşabilirler (194). Bu nedenle, bilim insanları ve klinisyenler tarafından yoğun ilgi görmüşlerdir. Ancak, EK hücrelerinin doku mühendisliği uygulamaları oldukça sınırlıdır. Çünkü, hücreler allojeniktir ve immünolojik olarak donörle alıcı arasında uyumsuzluklar oluşabilmektedir (194). Bu nedenle, hastanın kendi hücrelerinden nükleer transplantasyon yoluyla kişiye özgü EK hücrelerinin oluşturulması gerekmektedir. Ancak, kullanılan tekniklerin etkisiz ve pahalı olması nedeniyle, EK'lerin kullanımı sınır düzeyde kalmıştır (194).

2.12.1.3. Pluripotent Kök Hücreler

Hücrelerin embriyo veya hücre kültürü ortamından gelen sinyallere yanıt olarak, olgun organizmanın tüm hücre tiplerini üretme kapasitesi ' *pluripotensi* ' olarak tanımlanmaktadır. Pluripotent kök hücreler sınırsız rejenaratif özellikleri nedeniyle, öncelikli olarak gelişimsel biyoloji, ilaç testleri ve rejeneratif terapiler üzerine temel araştırmalarda yoğun olarak kullanılmaktadır (192).

2.12.2. Kök Hücre Kaynakları

Diş hekimliği alanında kullanılan kök hücreler, mezenkimal dokulardan elde edilen, mezenkimal stromal kök hücreler olarak adlandırılan erişkin kök hücrelerdir. Hücre kültüründe MSC'ler, doku kültürü ile muamele gören plastiklere yapışmalarına dayanarak tanımlanabilir ve izole edilebilirler (193). MSC'ler, başlangıçta kemik iliğinde bulunurlar ancak, MSC'lerin benzer alt grupları, cilt, yağ dokusu ve çeşitli diş dokuları da dahil olmak üzere birçok diğer yetişkin dokudan da izole edilebilmektedirler (194).

2.12.2.1. Dental Doku Kaynaklı Kök Hücreler

Günümüze kadar, iki tür yetişkin kök hücre diş dokusunda bulunmuştur. Bunlar MSC'ler ve epitelyal kök hücrelerdir. Dişlerdeki epitelyal kök hücre örneği, ilk kez 1999 yılında deney farelerinin alt keser dişinin apikal organ kültüründe gösterilmiştir (188). Epitelyal kök hücreler diş apeksinin servikalinde bulunmakta ve mine üreten ameloblastlara dönüşebilmektedirler. Epitelyal kök hücrelerin diş gelişiminde önemli rolleri olmasına rağmen, insanlardaki diş epitel kök hücreleri için hiçbir bilgi mevcut değildir. Diş epitelyal kök hücreleri yalnızca kemirgenlere özgüdür çünkü, kemirgenlerin dişleri insanlardan farklı olarak, yaşamları boyunca sürmeye devam etmektedir (195).

Mezenkimal kök hücrelerin, diş dokularında uzun süredir var olduğu düşünülmektedir. Bunun nedeni ise, periodontal dokular ve pulpanın, dental işlemlerden

sonra eğer çevresel koşullar da uygun ise rejenere olabilmektedir. Bugüne kadar diş dokularında çeşitli MSC kaynakları tespit edilmiştir. Dental dokulardaki MSC kaynaklarından biri periodontal ligamenttir. Çekilmiş dişlerden bile periodontal ligament kök hücreleri izole edilebilmektedir. Bu hücreler plastik adherent ve koloni oluşturma yeteneği olan hücrelerdir (191). Ayrıca periodontal ligament kök hücreleri, periodonsiyumun yapısında bulunan hücelere veya dokulara farklılaşabilmektedirler. Periodontal kök hücrelerin kullanılmasıyla, başarılı bir fonksiyonel periodonsiyumun kurulabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Periodontal ligament kök hücrelerinin özellikleri, hücrelerin elde edildiği bölgeye göre farklılık gösterebilmektedir (188). Örneğin alveoler kemik yüzeyinden elde edilen periodontal ligament kök hücreleri, kök yüzeyinden elde edilenlere göre daha iyi bir alveolar kemik rejenerasyonu sağlarken, kök yüzeyinden elde edilen periodontal kök hücreleri, kemik yüzeyinden elde edilenlere göre daha iyi yumuşak doku rejenerasyonu sağlamaktadır.

2.12.2.2. Periost Kaynaklı Kök Hücreler

Periost kemik dokusunun dış yüzeyini kaplayan özel bir bağ dokusudur. Uzun kemiklerin periost membranının, uygun in vitro koşullar altında mineralize ekstrasellüler matriks oluşturduğu bildirilmiştir (194). Periost iki farklı katmandan oluşmaktadır. Dış kısım çoğunlukla fibroblastlar ve elastik lifler bulunurken, iç kısımda ise MSC'leri, osteojenikprogenitör hücreleri, osteoblastları ve fibroblastları, ayrıca mikrodamarları ve sempatik sinirleri içermektedir. Periostdan izole edilen heterojen kök hücre popülasyonu daha çok osteojenik olarak farklılaşsa da fibroblastlar, adipositler ve kondrositlere de farklılaşabilmektedirler. Bu nedenle, periost kaynaklı hücreler kemik yenilenmesi için kullanılabilir (194).

2.12.2.3. Kemik İliği Kaynaklı Kök Hücreler

Yetişkin kemik iliği, nadir bulunan 'multipotent öncü hücreler' içermektedir. Kemik iliği kaynaklı MSC'ler çeşitli bağ dokusu hücre tiplerine dönüşme kapasitesine sahiptir. Buna ek olarak, kemik iliği kaynaklı MSC'ler kemik oluşturlar ve bu da onları kemik rejenerasyonu tedavisi için uygun bir kök hücre kaynağı yapmaktadır (191).

2.12.2.4. Süt Dişlerinden İzole Edilen Kök Hücreler

Postnatal kök hücrelerin doku mühendisliği ve klinik uygulamalar için kolay elde edilmesi gereksinimi, araştırmacıları süt dişlerinin pulpasından mezenkimal progenitör hücrelerin izole edilmesine yönlendirmiştir. Süt dişlerinin pulpasından elde edilen bu

hücreler; odontoblastlara, osteoblastlara, fibroblastlara, yağ ve sinir hücrelerine farklılaşabilirler (196). Yüksek proliferasyon kapasitesine sahip olmalarına rağmen, sağlıklı dişlerde bulunan dentin pulpa kompleksini oluşturamazlar. Ancak, kemik ve dentin oluşumunu indükleyebilirler. Yapılan çalışmalarda farelerdeki geniş boyuttaki kemik defektlerini osteoindüktif potansiyelleri ile tamir ettikleri bildirilmiştir (196).

2.13. Hücre kültürü ve Çalışmaları

2.13.1. Hücre Kültürü

Hücre kültürünün temel amacı, canlı dokulardan alınan doku parçalarının in-vitro koşullarda yaşama ve üremelerini sağlamaktır. Bu amaçla farklı canlıların (insan, maymun, tavşan, kobay, fare) çeşitli organları (böbrek, akciğer, tümör, amniyon zarları, vb) önce parçalanarak tek tek hücrelere ayrılırlar. Bu hücreler çeşitli tuzlar, tampon maddeleri, tüp veya şişelere konulur. Bu hücre süspansiyonu 37 derecede bekletildiğinde hücreler kabın çeperine yapışarak ürerler. Üreme sonucunda oluşan yapıya ‘ hücre kültürü ’ denir (197). Çeşitli kaynaklardan sağlanan ve dokulardan elde edilen hücre kültürleri üç bölümde incelenir:

- Primer (birincil) hücre kültürleri
- Sekonder veya diploid hücre kültürleri
- Sürekli veya heteroploid hücre kültürleri

2.13.1.1. Primer hücre kültürü

Doğrudan dokudan elde edilen hücre kültürlerine ‘ primer hücre kültürleri ’ denir. Primer kültürler elde edildikleri dokunun özelliklerini taşırlar. Genellikle heterojen bir yapı gösterirler. Primer hücre kültürleri küçük doku parçalarının petri yüzeylerine ekilmesiyle oluşan, eksplante dokulardan oluşan yapılardır.

2.13.1.2. Sekonder hücre kültürü

Primer hücre kültüründe kullanılan hücrelerdir. Diploid kromozom sayısına sahiptirler ve en fazla 50 kez pasajlanabilirler (198).

2.13.1.3. Sürekli hücre kültürü

Genellikle kötü huylu tümörlerden elde edilirler. Laboratuvar koşullarında değişime uğrarlar ve kromozom sayıları sabit değildir. Sonsuz kez pasajlama yapılabilen hücrelerdir (198).

2.13.2. Hücre kültürü besiyeri ve solüsyonlar

Hücre kültürü besiyerleri, laboratuvar ortamında hücrelerin normal metabolik

aktivitelerini sürdürebilmeleri için gerekli olan mikro çevreyi sağlayan, besleyici solüsyonlardır. Hücre kültürü besiyerleri içeriklerindeki aminoasit, karbonhidrat, vitamin ve iyonlarla hücrelerin gelişimini desteklerler. Laboratuvar ortamında hücrelerin çoğaltılabilmesi için uygun pH, sıcaklık ve nemin sağlanması çok önemlidir. Hücre kültürü besiyerleri içeriklerindeki iyonlarla gerekli ozmolarite ve pH'ı da sağlarlar. Besiyeri ihtiyacı hücrelerin tipine, adaptasyon kabiliyetine ve hücre kaynağı organizmanın türüne göre farklılık gösterir. Hücreler, farklı besiyerlerinde farklı davranabilirler. Bu yüzden çalışmanın amacına göre hücrenin besiyeri ihtiyaçlarının belirlenmesi gerekir. Hücrelerin canlılıklarının devamı ve çoğalmaları için aminoasitler, karbonhidratlar, lipidler, vitaminler, iyonlar ve proteinlerin ortamda bulunması şarttır (199). Standart bir besiyerinde yukarıdaki bileşenlerin sağlanması için 4 temel solüsyon uygulanır:

- Dulbecco's Modified Eagle Media (DMEM)
- Fetal Bovin Serum (FBS)
- Dulbecco's Phosphate Buffered Saline (dPBS)
- Trypsin

2.13.2.1. Dulbecco's Modified Eagle Media (DMEM)

Hücre kültürlerinde olması gereken temel aminoasit kombinasyonu ilk defa Eagle tarafından 1955'te tanımlanmıştır. Kendi ismini taşıyan Minimum Eagle's Medyum (MEM) isimli besiyeri bazı modifikasyonlarla bugüne kadar gelmiştir. DMEM hücrelerin beslenebilmeleri için gerekli glukoz, canlılıklarını sürdürebilmeleri için uygun ozmolarite ve pH'a, fonksiyonlarını görebilmeleri için gerekli aminoasitlere ve vitaminlere sahiptir. Ancak tek başına hücre gelişimi için yeterli değildir (200).

2.13.2.2. Fetal Bovin Serum (FBS)

Serum, hücrelerin çoğalmaları için kullanılan ve içeriği tam olarak tanımlanmamış, zengin bir protein çözeltilisidir. Bu protein çözeltilisinin içinde hormonlar, enzimler, vitaminler ve hücreler arası matris proteinleri bulunur. Hücre türüne ve uygulamalara göre besiyerindeki serum oranı değişebilir. Standart bir somatik hücre kültüründe serum oranı %10'dur. Serum üretimi pahalı ve zahmetli bir süreç olup, hücre kültürü çalışmalarından kullanımı önem taşımaktadır (200).

2.13.2.3. Dulbecco's Phosphate Buffered Saline (dPBS)

Hücre içi ve dışındaki ozmotik basıncı dengede tutan bir tuz solüsyonudur. İçeriğindeki inorganik tuzlar ve su, hücre metabolizmasını destekleyerek, pH'ı tamponlar ve

hücreler için uygun bir ortam sağlar (200).

2.13.2.4. Trypsin

Trypsin, hücre pasajlamalarında kullanılan temel enzimdir. Trypsin bir serin proteaz olup, lizin ve arjinin aminoasitlerinin peptit bağlarını yıkar. Hücre kültürü çalışmalarında kullanılan trypsin, bölgede protein denatürasyonuna neden olmasının önlenmesi amacıyla, %2,5 EDTA ile seyreltilerek kullanılmalıdır (200).

2.13.3. Hücre Pasajlama

Hücreler, pasajlanabilmeleri için kültüre edildikleri petrilerinin yüzeyini tamamen kaplamış olmalıdır. Böyle petrilere '*konfluent petrilere*' denir. Konfluent petrilerin üzerindeki besiyeri aspire edilerek uzaklaştırılır. Hücreler inkübatörde tripsinle 5 dakika inkübe edilerek pasajlanır. Tripsine duyarlılık, hücre tipine göre farklılık gösterir. Bu nedenle mikroskop altında aralıklarla kontrol edilerek pasajlanmanın yapılması gerekmektedir (201).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Anabilim Dalı Diyabet Polikliniği'ne diyabet kontrolü veya tip 2 diyabet teşhisiyle başvurmuş olan 21 birey dahil edildi. Tüm bireyler, aydınlatılmış onam formu dahilinde çalışmanın içeriği ve yapılacak olan tetkikler hakkında bilgilendirilerek, onay alındı. Bu çalışma için, Karadeniz Teknik Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Etik Kurulu'na başvuruldu ve 2022/2 nolu kurul onayı alındı.

3.1. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilen Bireylerde Aranılan Kriterler

- Sistemik olarak sağlıklı olan veya tip 2 diyabet dışında bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olmadığını beyan eden,
- 18-70 yaş arasında,
- Son 3 ay içerisinde antibiyotik tedavisi almış olmayan,
- Sigara kullanmayan,
- Antikoagülan ilaç kullanmayan,
- Laktasyon veya gebelik döneminde olmayan bireyler çalışmaya dahil edildi.

3.2. Çalışma Gruplarının Seçimi

Çalışmaya dahil edilen bireyler; Uluslararası Diyabet Federasyonu (İDF) ve Amerikan Diyabet Derneği'nin (ADA) yaptıkları ortak çalışma sonucu hazırlanan diyabet tanı ve tedavi atlası'nın belirlediği teşhis ve sınıflandırma kriterlerine göre değerlendirildi. Çalışma grupları; kontrol altında olan tip 2 diyabet grubu (Grup 1), kontrol altında olmayan tip 2 diyabet grubu (Grup 2) ve sistemik sağlık grubu (Kontrol) şeklinde oluşturuldu.

3.2.1. Kontrol Altında Olan Tip 2 Diyabet Grubu (Grup 1)

Kontrol altında olan tip 2 diyabet grubuna; daha önce tip 2 diyabet teşhisi konmuş olup, rastgele kan şekeri seviyesi <200 mg/dl veya HbA1c düzeyi $<7\%$ olan, 7 hasta dahil edildi.

3.2.2. Kontrol Altında Olmayan Tip 2 Diyabet Grubu (Grup 2)

Kontrol altında olmayan tip 2 diyabet grubuna; daha önce tip 2 diyabet teşhisi konmuş olup, rastgele kan şekeri seviyesi ≥ 200 mg/dl veya HbA1c düzeyi $\geq 7\%$ olan, 7 hasta dahil edildi.

3.2.3. Sistemik Sağlık Grubu (Kontrol)

Sistemik sağlık grubuna; oral glikoz tolerans testi (OGTT) sonrasında kan glikoz düzeyi <200 mg/dL olan veya HbA1c düzeyi <%6,5 olan, bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 7 birey dahil edildi.

3.3. Örneklemeye İşlemi

3.3.1. G-TZF Örneklerinin Elde Edilmesi

Çalışmaya dahil edilen her hastadan, 11 ml'lik katkı maddesi içermeyen plastik tüplerde (Becton Dickinson, BD, New Jersey, ABD) (Resim 3.1.) 10 ml kan örneği alındı. Daha sonra bu tüpler oda sıcaklığında santrifüj cihazında (PR-Fix, İstanbul, Türkiye) 1500 rpm'de 14 dk (208 g kuvvet altında) santrifüj edildi. Santrifüj işleminin ardından, tüpün alt kısmında kırmızı kan hücreleri, üst kısmında ise koyu sarı renkte fibrin pıhtısı halindeki G-TZF oluşturuldu. Elde edilen G-TZF'ler, ATİGEN-CELL Hücre ve Doku Merkezi bünyesinde bulunan kök hücre laboratuvarına nakledildi ve kültüre edilene kadar -96 derecedeki dolapta muhafaza edildi.



Resim 3.1. G-TZF'nin hazırlanılışında kullanılan kan alma tüpü

3.4. Laboratuvar Çalışmaları

Laboratuvar çalışmalarının tamamı ATİGEN-CELL Hücre ve Doku Merkezi'ne bağlı kök hücre laboratuvarında gerçekleştirildi. Laboratuvar çalışmaları aşağıdaki aşamaları içermektedir:

1) Hücre kültürü ortamının hazırlanması

- Periodontal ligamentten eksplante doku örneğinin alınması

- Primer hücre kültürü ortamının hazırlanması
 - Primer pasaj aşaması
 - Sekonder pasaj aşaması
- 2) Sekonder pasaj hücrelerinin karakterizasyonu
 - 3) Primer periodontal fibroblastik hücre kültürü ortamının hazırlanması
 - 4) Primer fibroblastik hücre kültüründe yapay boşluk oluşturulması
 - 5) G-TZF'nin primer periodontal fibroblastik hücre kültürüne yerleştirilmesi
 - 6) Oluşturulan boşlukların kapanma oranlarının analizi

3.4.1. Hücre Kültürü Ortamının Hazırlanması

Hücre kültürü ortamının hazırlanması amacıyla çeşitli laboratuvar aşamaları uygulandı.

3.4.1.1. Periodontal Ligamentten Eksplante Doku Örneğinin Alınması

ATİGEN-CELL Hücre ve Doku Merkezi bünyesinde uygun koşullarda saklanan ve gerekli anonimleştirme işlemleri yapılmış olan periodontal ligament dokusu, primer hücre izolasyonu amacıyla çoğaltılma işleminin yapılacağı *kök hücre laboratuvarına* nakledildi. Laboratuvarda periodontal ligament dokusundan, hücre kültürü oluşturmak amacıyla doku 'eksplante' edildi.

3.4.1.2. Primer hücre kültürü ortamının hazırlanması

Eksplante edilen doku örnekleri, 'primer hücre' üretimi için DMEM-Ig (Dubelco's Modifiye Eagle Media-low glucose) solüsyonu ile %10 FBS (Fetal Bovine Serum) içeren bir flask (hücre kültürü şişesi) içindeki besiyeri ortamına alındı (Resim 3.2.). Flask içerisindeki besiyeri, oda sıcaklığındaki steril çalışma kabininde 24 saatlik aralıklarla %10 FBS içeren yeni besiyerleri ile değiştirildi. 14. günden itibaren eksplante periodontal ligament dokularının etrafında, ilk primer hücreler gözlemlenmeye başlandı. 21. günde flask içerisindeki eksplante periodontal ligament dokusu etrafındaki primer hücreler, koloni yükünü taşıyamaz hale geldiği için (Resim 3.3.) primer hücre kolonisine tripsinizasyon işlemi yapılarak flasktan ayrılmaları sağlandı. Flasktan ayrılan primer hücreler primer pasaj aşamasına hazır hale getirildi.



Resim 3.2. Eksplante dokunun flask içerisinde kültüre edilmesi



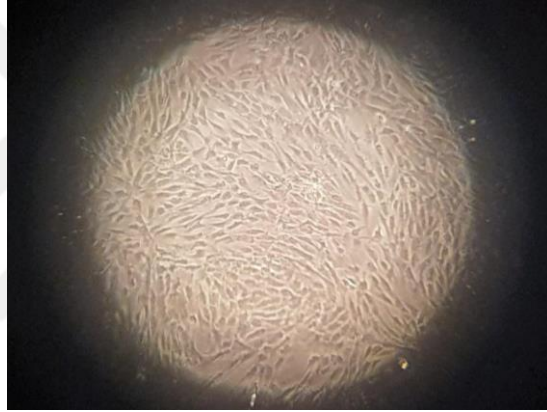
Resim 3.3. 21. Günde eksplante doku çevresinde oluşan primer hücreler

3.4.1.3. Primer Pasaj Aşaması

Flask yüzeyinde serbest halde bulunan primer hücreler alınarak T-75 formatındaki flaska cm²'ye 3000 hücre olacak şekilde pasajlandı. Bu aşama ilk pasajlanma olduğu için primer pasajlanma olarak adlandırıldı ve oluşan hücreler ' primer pasaj hücreleri ' olarak tanımlandı. Flask yüzeyinde konfluent hale gelen primer pasaj hücrelerine T-75 formundaki flastan ayrılmaları için tripsinizasyon işlemi uygulandı ve flask yüzeyinde serbest hale getirildi.

3.4.1.4. Sekonder Pasaj Aşaması

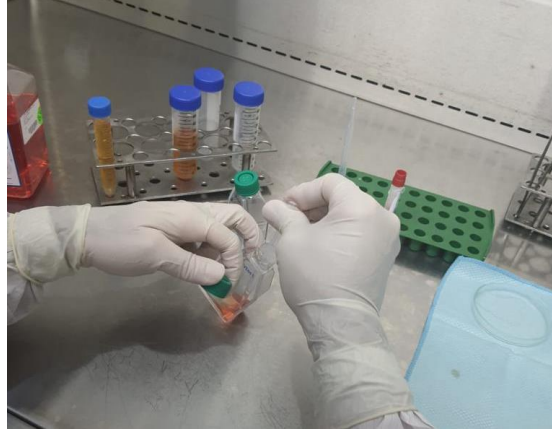
Primer pasaj sonucu oluşan primer pasaj hücreleri, sekonder pasaj aşaması için T-175 formatındaki flaska cm²'ye 3000 hücre olacak şekilde pasajlandı. Sekonder pasaj aşamasının 3. gününde %40 oranında konfluent olan hücreler 7.gün sonunda %80 oranında konfluent olarak flask yüzeyini monolayer olarak kapladılar (resim 3.4.). Sekonder pasaj aşamasının sonucunda oluşan bu hücreler ‘ sekonder pasaj hücreleri ’ olarak tanımlandı. Flask yüzeyinde monolayer halde bulunan sekonder pasaj hücrelerine tripsinizasyon işlemi uygulanarak flasktan ayrılmaları sağlandı. Flasktan ayrılan sekonder pasaj hücreleri karakterizasyon aşamasına hazır hale getirildi.



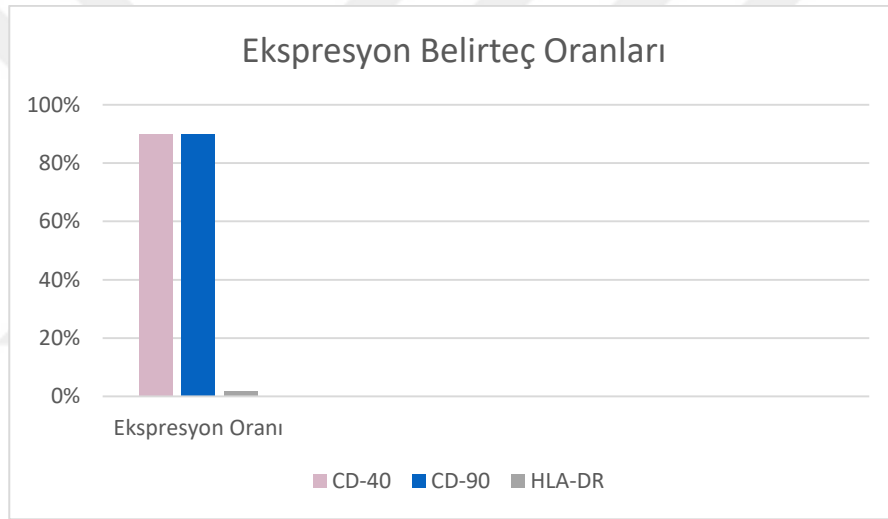
Resim 3.4. Sekonder pasaj hücrelerinin flask yüzeyinde konfluent hal alması

3.4.2.Sekonder Pasaj Hücrelerinin Karakterizasyonu

Oluşan sekonder pasaj hücrelerinden primer periodontal fibroblastik kök hücrelerin ayrıştırılması amacıyla, *karakterizasyon* işlemi yapıldı (Resim 9). Karakterizasyon için çeşitli hücre belirteçlerinin ekspresyonu kontrol edildi. Sekonder pasaj hücreleri belirteçlerinden CD 40 ve CD 90'ın %90 üstü ekspresyonu ile HLA-DR'nin % 2 altında ekspresyonuyla karakterize edildiler (Şekil 3.5.). Karakterizasyon sonucunda elde edilen hücreler ‘ *primer periodontal fibroblastik hücre* ’ olarak tanımlandı (Resim 10).



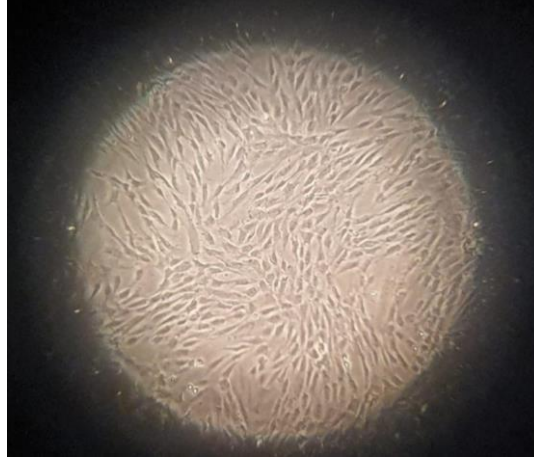
Resim 3.5. Sekonder pasaj hücrelerine karakterizasyon işleminin yapılması.



Şekil 3.1. Primer periodontal fibroblast hücre ekspresyon belirteç oranları

3.4.3 Primer Periodontal Fibroblastik Hücre Kültürü Ortamının Hazırlanması

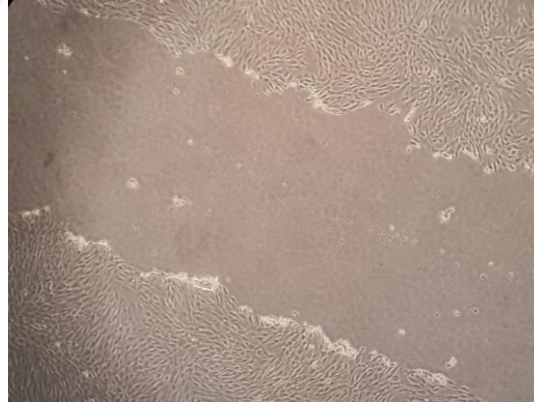
Elde edilen primer fibroblastik hücreler 6 bölmeli platelere, cm^2 'ye 3000 hücre olacak şekilde kültüre edildi. Her 24 saatte bir %10 FBS içeren solüsyon hücre kültürü ortamına eklenerek, hücrelerin gelişimi için besin kaynağı olarak kullanılması sağlandı. Kültüre edilen primer fibroblastik hücreler, 8'er saatlik aralıklarla invert mikroskop ile takip edildi. Primer periodontal fibroblastik hücreler, 3.gün sonunda plate yüzeyinde % 80 oranında konfluent olduktan sonra (Resim 3.6.) yapay boşlukların oluşturulması aşamasına geçildi.



Resim 3.6. Plate yüzeyinde konfluent olan primer fibroblast hücreleri

3.4.4. Primer Fibroblastik Hücre Kültüründe Yapay Boşluk Oluşturulması

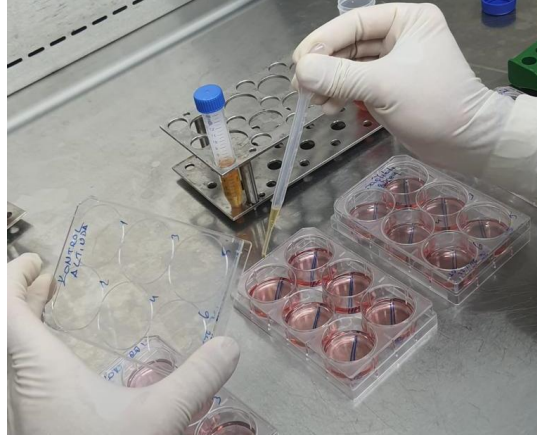
Oluşturulan primer periodontal fibroblastik hücre kültürünün 4. gününde, plate yüzeyinde konfluent olan hücrelerin arasında standart boyutlarda boş alanlar oluşturmak amacıyla, hücre kazıyıcı (cell scraper) aracılığıyla kazıma işlemi yapıldı (Resim 3.7.).



Resim 3.7. Hücre kültürü yüzeyinde hücre kazıyıcı ile oluşturulan yapay boşluklar

3.4.5. G-TZF 'nin Primer Periodontal Fibroblastik Hücre Kültürüne Yerleştirilmesi

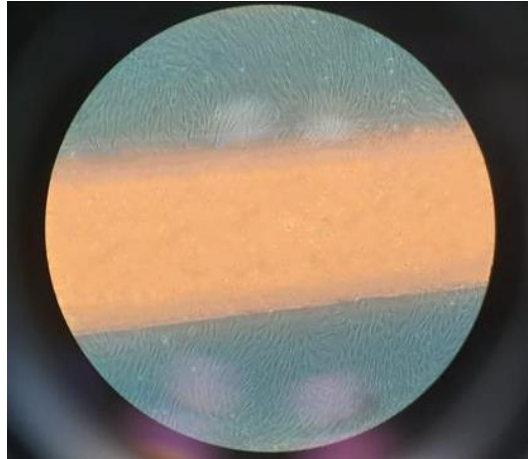
Laboratuvar ortamına getirilen G-TZF'ler çalışma gruplarına göre numaralandırıldı. Ardından steril bir presel yardımıyla tüpten çıkarıldı ve alttaki kırmızı renkli kan hücrelerinin bulunduğu tabakadan makas ile kesilerek ayrıldı. Daha önceki aşamalarda 6 bölmeleri platelerde hazırlanan primer periodontal fibroblastik hücre kültürlerinde oluşturulan boşluklara boşluğun hacminin % 10'u oranında yerleştirildi (Resim 3.8.).



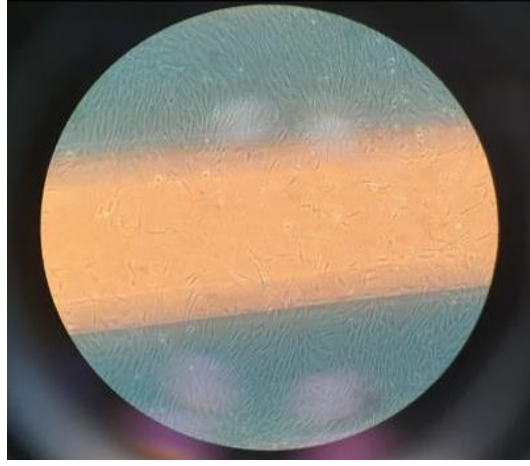
Resim 3.8. Hücre kültürü ortamında oluşturulan boşluklara G-TZF'lerin yerleştirilmesi.

3.4.6. Oluşturulan Boşlukların Kapanma Oranlarının Analizi

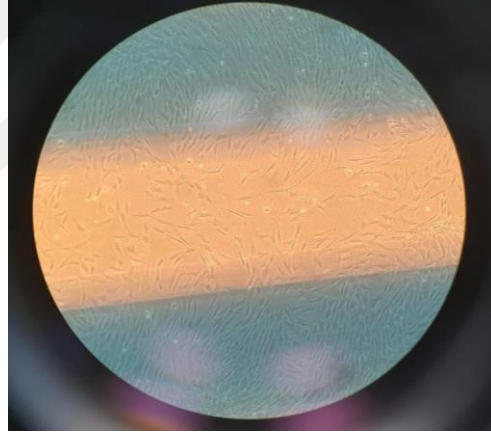
G-TZF'ler hasta gruplarına göre 6'lı platelere yerleştirildi. Her plate 24 saatlik aralıklarla 3 gün boyunca invert mikroskop aracılığıyla ve kadraj büyüklüğü eşit olacak şekilde ayrı ayrı fotoğraflandı (Resim 3.9.). Daha sonra fotoğraflar bir görüntü yazılımı aracılığıyla (Fiji, V1.49) 0-100 arasında olacak şekilde boşluğun kapanma oranına göre değerlendirilerek skorlandı.



Resim 3.9.1. hücre kültüründe oluşturulan boşluğun 5. Gün görüntülenmesi (**örnek resim kontrol altında olmayan tip 2 diyabet grubundan alınmıştır; hücre görülmemektedir**)



Resim 3.9.2. Hücre kültüründe oluşturulan boşluğun 6. Gün görüntülenmesi (**örnek resim kontrol altında olmayan tip 2 diyabet grubundan alınmıştır; sık oranda hücre görülmektedir**)



Resim 3.9.3. Hücre kültüründe oluşturulan boşluğun 7. Gün görüntülenmesi (**örnek resim kontrol altında olmayan tip 2 diyabet grubundan alınmıştır; az oranda hücre görülmektedir.**)

3.5 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS for Windows 17.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum-maksimum değerleri olarak kaydedildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırılma için Kruskal Wallis, Mann Whitney U testi ve Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Zamana bağlı değişikliklerin analizi için Friedman, Wilcoxon testi ve Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. $P < 0.05$ düzeyi farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

4.1.1. Çalışmaya Katılan Bireylerin Gruplara Göre Yaş Dağılımları

Çalışmamıza dahil edilen bireyler 25 - 48 yaş aralığındadır. Katılımcıların yaş ortalaması $38,8 \pm 6,2$ olarak saptandı. Hastaların yaşları, grup 1’de $38,1 \pm 6,7$, grup 2’de $39,4 \pm 4,7$ ve kontrolde $38,4 \pm 7,4$ olarak gözlemlendi.

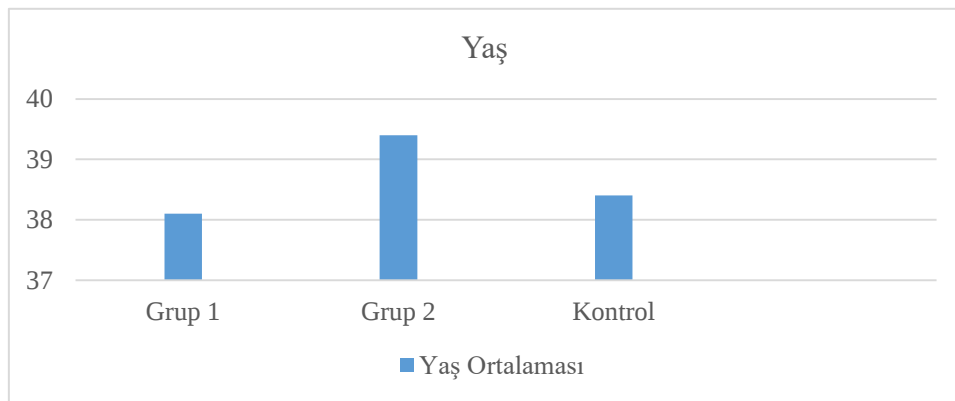
Hastaların yaşlarının ortanca, ortalama (ort), standart sapma (ss), minimum (min) ve maksimum (max) değerleri Tablo 4’te ve Şekil 8’de gösterilmektedir.

Hastaların yaş ortalamalarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$).

Tablo 4.1. Çalışmaya katılan bireylerin gruplara göre yaş dağılımları

	Hasta sayısı	Min-Max	Ortalama $\pm$ Ss	Ortanca
Tüm Hastalar	21	24 - 48	$38,8 \pm 6,2$	39,50
Grup 1	7	32 - 45	$38,1 \pm 6,7$	40,50
Grup 2	7	24 - 48	$39,4 \pm 4,7$	39,50
Kontrol	7	27 - 47	$38,4 \pm 7,4$	40,00

Hastaların yaşlarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$)



Şekil 4.1. Çalışmaya katılan bireylerin yaşlarının gruplar arası karşılaştırması

Hastaların yaşlarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$)

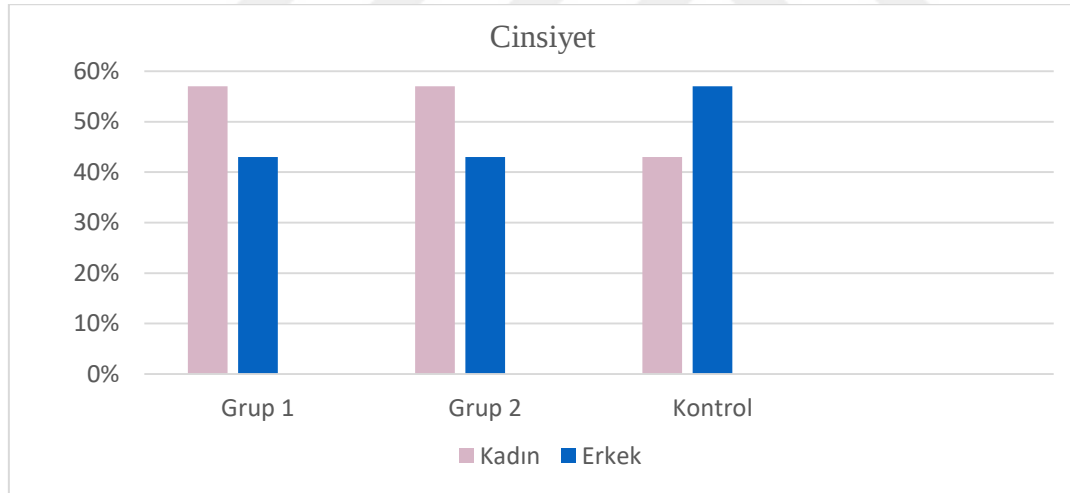
4.1.2. Çalışmaya Katılan Bireylerin Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımları

Çalışmamıza dahil edilen 21 hastanın 11'i (%52,38) kadın, 10'u (% 47,62) erkektir. Hastaların cinsiyetlerinin gruplara göre yüzdeleri Tablo 5'te ve Şekil 9'da gösterilmektedir. Hastaların cinsiyet dağılımlarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$).

Tablo 4.2. Çalışmaya katılan bireylerin gruplara göre cinsiyet dağılımları

	Kadın (/%)	Erkek (/%)
Tüm hastalar	% 52,38	% 47,62
Grup 1	%57,14	%42,86
Grup 2	%57,14	%42,86
Kontrol	%42,86	%57,14

Hastaların cinsiyet dağılımlarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0.05$)



Şekil 4.2. Çalışmaya katılan bireylerin cinsiyet dağılımlarının gruplar arası karşılaştırması

Hastaların cinsiyet dağılımlarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0.05$)

4.1.3. Çalışmaya Katılan Bireylerin Gruplara Göre Eğitim Durumları

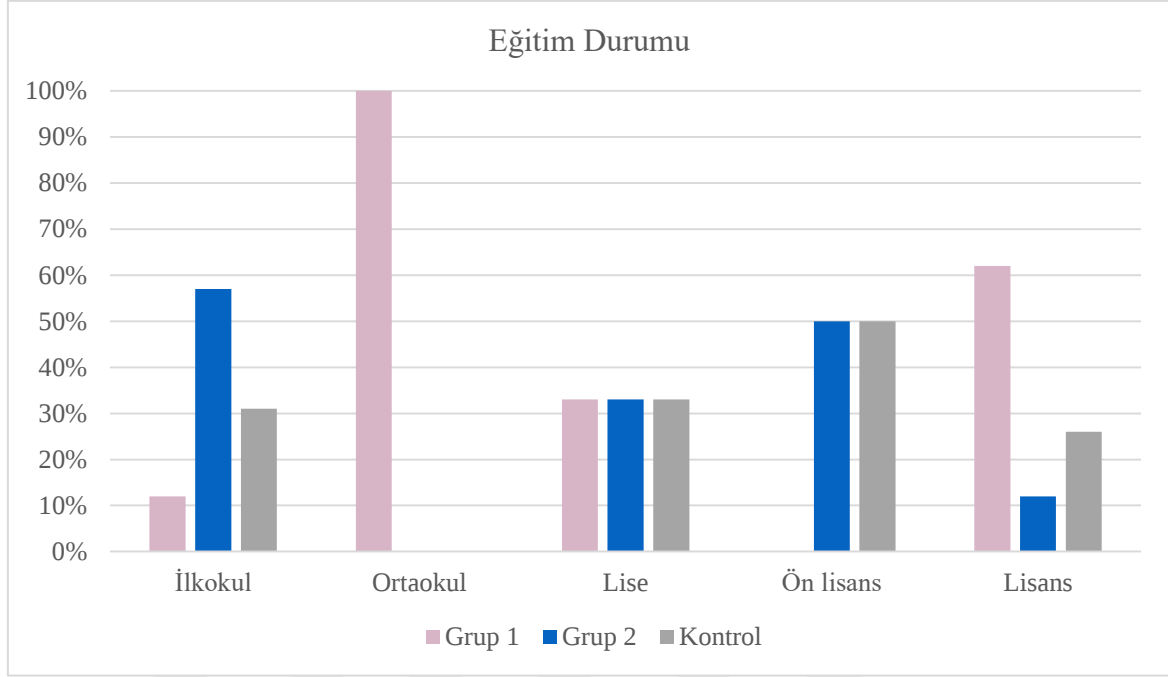
Çalışmaya dahil edilen bireylerin eğitim durumları incelendiğinde; % 33.3'ü (n = 7) ilkokul, % 4.7'si (n = 1) orta okul, % 14.3'ü (n = 3) lise, % 9.5'i (n = 2) ön lisans, % 38.2'si (n = 8) lisans olarak tespit edildi. Hastaların eğitim durumlarının gruplara arası karşılaştırması Tablo 6'da ve Şekil 10'da gösterilmektedir.

Hastaların eğitim durumlarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Grup 1'de ve grup 2'de sırasıyla 5 (% 62.5) ve 1 hasta (% 12.5) üniversite mezunu iken kontrol grubundaki 2 hasta (% 25) üniversite mezunu dur. Grup 1'de 1 hasta (% 14.3) ve grup 2'de 4 hasta (% 57.1) ilkokul mezunu iken, kontrol grubunda bu hasta sayısı 2'dir.

Tablo 4.3. Çalışmaya katılan bireylerin eğitim durumlarının gruplar arası karşılaştırması.

		N (%)				p
		Tüm Hastalar	Grup 1	Grup 2	Kontrol	
Eğitim Durumu	İlkokul *	7 (33.3)	1 (14.3)	4 (57.1)	2 (28.6)	0.031
	Ortaokul	1 (4.7)	1 (8.3)	-	-	
	Lise	3 (14.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	
	Ön lisans	2 (9.5)	-	1(50)	1 (50)	
	Lisans *	8 (38.2)	5 (62.5)	1 (12.5)	2 (25)	

* Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0,05$).



Şekil 4.3. Çalışmaya katılan bireylerin eğitim durumlarının gruplar arası karşılaştırması

Hastaların eğitim durumlarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$)

4.2. Klinik Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen katılımcıların HbA1c değerleri kaydedildi. Katılımcıların HbA1c değerleri % 4,4 - %8,1 arasındadır. Katılımcıların HbA1c değeri ortalaması % 6,48 $\pm$ 0,4 olarak saptandı. Hastaların HbA1c değerleri, grup 1’de % 6,27 $\pm$ 0.4, grup 2’de % 7.95 $\pm$ 0.3 ve kontrolde % 5.23 $\pm$ 0.5 olarak gözlendi.

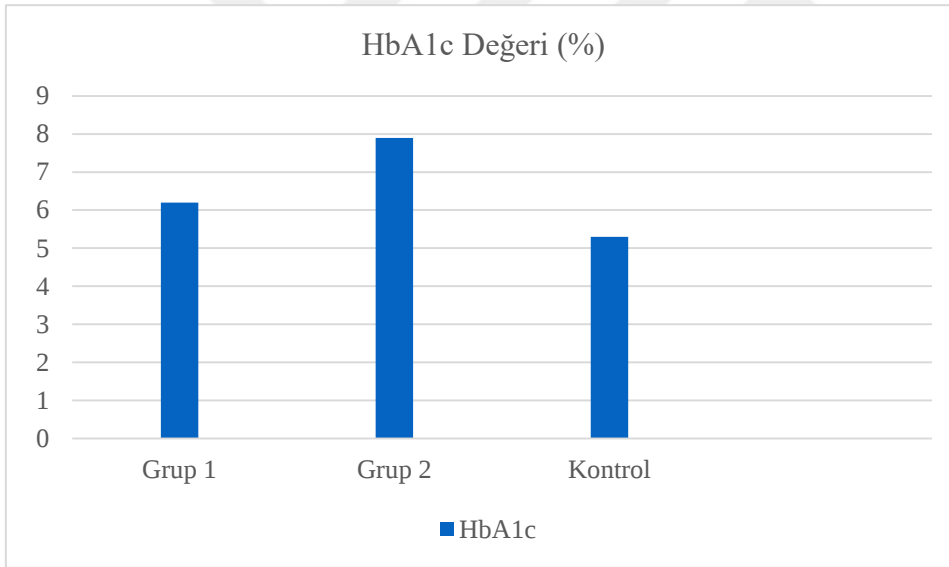
Hastaların HbA1c değerlerinin ortanca, ortalama (ort), ki-kare ve standart sapma (ss) değerleri Tablo 7’de ve Şekil 11’de gösterilmektedir.

Hastaların HbA1c değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0.05$).

Tablo 4.4. Çalışmaya katılan bireylerin gruplara göre HbA1c değeri dağılımları

	N	Ortalama±Ss	Ortanca	Ki- kare	p
Tüm Hastalar	21	6,48 ± 0,4	6,99	0.253	0,044
Grup 1*	7	6.27 ± 0,4	6.97		
Grup 2*	7	7.95 ± 0.3	7,04		
Kontrol*	7	5.23 ± 0.5	5,15		

**Hastaların HbA1c değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0.05$).*



Şekil 4.4. Çalışmaya katılan bireylerin HbA1c değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

Hastaların HbA1c değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0.05$).

Laboratuvar Bulguları

Çalışmamıza katılan hastalardan elde edilen G-TZF'lerin, laboratuvar ortamında bulunan primer periodontal fibroblastik hücre kültürlerinde oluşturulan boşlukların kapanma düzeylerine olan katkıları karşılaştırıldı. 5.gün, 6.gün ve 7. günde olan kapanma oranları ayrı ayrı değerlendirildi. 5.gün sonunda yapılan analizlerde boşluğun kapanma oranı ortalaması grup 1'de 30.3 ± 0.4 , grup 2'de 20.0 ± 0.5 ve kontrol grubunda 39.7 ± 1.1 olarak gözlemlendi. 6.gün sonunda yapılan analizlerde boşluğun kapanma oranı ortalaması grup 1'de 71.8 ± 2.3 , grup 2'de 50.2 ± 0.7 ve kontrol grubunda 80.3 ± 0.9 olarak gözlemlendi. 7. gün sonunda analizlerde ise boşluğun kapanma oranı grup 1'de 85.3 ± 0.8 , grup 2'de 79.7 ± 0.6 ve kontrol grubunda 99.6 ± 0.2 olarak gözlemlendi.

Oluşturulan boşlukların kapanma oranlarının ortanca, ortalama (ort), standart sapma (ss), minimum (min) ve maksimum (max) değerleri Tablo 8'de ve Şekil 12'de gösterilmektedir.

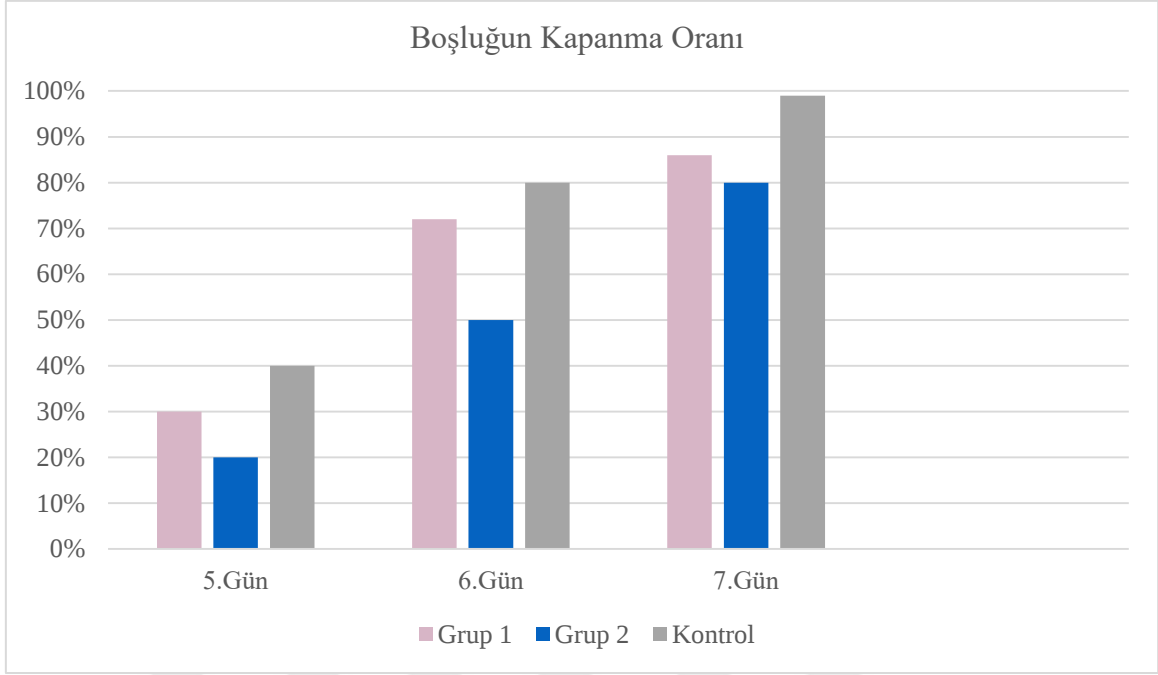
Oluşturulan boşlukların kapanma oranlarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0.05$).

Tablo 4.5. Oluşturulan boşlukların kapanma oranlarının gruplara göre dağılımları

	5. Gün	6. Gün	7. Gün
Grup 1*	(30.3 $\pm$ 0.4) (30.3;29.1 - 30.1)	(71.8 $\pm$ 2.3) (71.1;69.7 - 75.5)	(85.3 $\pm$ 0.8) (85.1;83.7 - 86.3)
Grup 2*	(20.0 $\pm$ 0.5) (20.1;19.1 - 20.5)	(50.2 $\pm$ 0.7) (50.4;48.8 -51.2)	(79.7 $\pm$ 0.6) (79.8;78.6 - 80.4)
Kontrol*	(39.7 $\pm$ 1.1) (39.9;38.2 - 40.8)	(80.3 $\pm$ 0.9) (80.1;79.1 - 81.7)	(99.6 $\pm$ 0.2) (99.7;99.1 - 99.9)
p	0,001		

*(mean $\pm$ Ss)(max;min-median)

**Oluşturulan boşlukların kapanma oranlarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0.05$).*



Şekil 4.5. Oluşturulan Boşluğun Kapanma Oranlarının Gruplara Göre Karşılaştırılması

Oluşturulan boşlukların kapanma oranlarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0.05$).

5. TARTIŞMA

Yara; deri veya mukoza dokusunun çeşitli fiziksel, kimyasal ya da enflamatuvar etkilere bağlı bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanmaktadır (202). Dokularda meydana gelen yaraların iyileşmesi haftalarca süren ve birbirini takip eden aşamalardan oluşurken, bu aşamalar inflamasyon, proliferasyon ve remodelasyon evrelerini kapsamaktadır. Diğer taraftan, yara iyileşmesi yapılan tedavinin başarısı ve hastaların post operatif dönemi rahat geçirmesi açısından da oldukça önemlidir. Bu nedenle yara iyileşmesinin süresini kısaltan, bölgedeki rejenerasyonu arttıran ve inflamasyon prosedürlerini düzenleyen biyomateryallerin bulunması için pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar kapsamında, doku yapıştırıcı özelliği nedeniyle yara iyileşmesini arttırmaya yönelik olarak, ilk fibrin yapıştırıcılar geliştirilmiştir (203). Fibrin yapıştırıcılar, uzun yıllar cerrahi işlemler sonrasında yara bölgesinde kullanılmış, ancak rejeneratif kapasitesinin yetersizliği ve hazırlık prosedürünün karmaşıklığı nedeniyle, yerini trombosit konsantrelerine bırakmıştır (204).

Trombosit konsantreleri, ilk kez 1984 yılında Ferrari ve ark. tarafından açık kalp ameliyatında kullanılmaya başlanmıştır (205). Diş hekimliği alanında ise ilk kez 1997 yılında Whitman tarafından oral maksillofasiyal cerrahi işlemlerde kullanılmaya başlanmıştır. 1998 yılında, Marx ve ark. tarafından yapılan çalışma ile trombosit konsantrelerinin elde edilme prosedürü standardize edilmiş ve bu standardizasyon sonucu TZP elde edilmiştir. TZP, kısaca hastadan alınan kanın santrifüj edilmesiyle elde edilen büyüme faktörlerinin otolog konsantrasyonu olarak tanımlanmaktadır (206). TZP ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve TZP'nin hazırlık protokolünün karmaşık olması, pıhtılaştırıcı ajan olarak hayvan trombinine ihtiyaç duyulması, pahalı olması, rejeneratif potansiyelinin yetersiz olması gibi dezavantajlara sahip olduğu görülmüştür (207).

Günümüzde, TZP'nin dezavantajlarını kompanse edebilmek için yeni biyomateryaller geliştirilmektedir: bu amaca yönelik olarak ilk geliştirilen biyomateryal TZF'dir. TZF ilk olarak, 2001 yılında Choukroun ve ark. tarafından antikoagülan ajanlar ve ek maddeler kullanılmadan geliştirilmiştir (208). TZF'nin hazırlık protokolünün TZP'ye göre daha basit olması ve hazırlanırken antikoagülan ajanlara ihtiyaç duyulmaması gibi avantajları bulunmaktadır. Bu nedenlerden dolayı, TZF'nin kullanımı zaman içinde giderek artmış ve cerrahi işlemlerde TZP'nin yerini almıştır (209). TZF; yüksek trombosit ve lökosit konsantrasyonuna sahip, yapısında trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), vasküler

endotelial büyüme faktörü (VEGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) dahil olmak üzere yüksek konsantrasyonlarda büyüme faktörü içeren fibrin matriksinden oluşan otolog bir biyomateryaldir (210). Yapılan bir çalışmada TZF'nin içinde TZP'ye göre daha yoğun miktarda trombosit, granülosit, sitokin, enzim ve büyüme faktörü olduğu gösterilmiştir (211).

TZF'nin TZP'den daha yoğun hücre içeriğine sahip olması ve rejeneratif kapasitesinin daha fazla olması, araştırmacıları TZF üzerinde daha fazla çalışma yapmaya yöneltmiştir:

Bu kapsamda Carroll ve ark. yapmış oldukları histolojik bir araştırmada, TZF'nin içerisinde hiyalüronik asit ve heparin gibi glikozaminoglikanların (GAG) varlığını saptamışlardır. Araştırmacılar, GAG'ların peptit yapıda olan sitokine bağlanma afinitesinin yüksek olduğunu ve hücre göçünü stimüle ederek iyileşmeyi desteklediğini belirtmişlerdir (212). Bu çalışmayı destekler bir diğer çalışmada, Dohan ve ark. TZF'nin içerisinde bulunan GAG'ların, oluşan fibrin yapının polimerizasyonunu arttırdığını ve buna bağlı olarak TZF'nin içerisinde bulunan sitokin miktarının artış gösterdiğini gözlemlemişlerdir (213). Yapılan başka bir histolojik çalışmada, doku tamirinde önemli roller alan GAG'ların salınımında etkili olan FGF ve VEGF'nin, TZF'de yoğun miktarda bulunduğunu belirtmişlerdir (214).

Miron ve ark. yapmış oldukları in vitro çalışmada, TZF'nin, içerisinde bulunan sitokinler ve büyüme faktörleri aracılığıyla endotel, osteoblast, kondroblast ve fibroblast gibi doku rejenerasyonu ve anjiyogeneze etkili olan hücreleri stimüle ederek, rejenerasyonu hızlandığını öne sürmüşlerdir (215). Bu çalışmayı destekler bir diğer in vitro çalışmada, Vahabi ve ark. TZF'nin, kültüre edilmiş fibroblastların mitojenik özelliklerini arttırdığını ve büyümesini hızlandığı ifade etmişlerdir (216). Buna benzer başka bir in vitro çalışmada, Clipet ve ark. TZF'nin, fibroblast hücrelerinin rejenerasyon ve proliferasyonunu arttırdığını ve bunu da TZF'nin yapısında bulunan TGF- β 1, PDGF, FGF, IGF gibi büyüme faktörleri aracılığıyla yaptığını ileri sürmüşlerdir (217).

TZF, yukarıda da belirttiğimiz yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle, dental cerrahi işlemlerde uzun bir süre kullanılmıştır. Bununla birlikte, TZF'nin rejeneratif kapasitesini daha da arttırmak için hazırlık protokollerinde modifikasyonlar yapılmış, bu amaca yönelik santrifüj hızı, santrifüj süresi ve göreceli santrifüj kuvveti azaltılarak G-TZF

elde edilmiştir. G-TZF'nin içinde bulunan enflamatuar ve anti-enflamatuar sitokinler, çok sayıda büyüme faktörü ile etkileşime geçerek (FGF, VEGF, TGF, IGF-1 başta olmak üzere), yara iyileşmesi sürecini hızlandırmaktadır (218).

Literatürde, G-TZF'nin doku rejenerasyonu üzerine etkisini inceleyen çok sayıda laboratuvar ve klinik çalışma bulunmaktadır:

Lundquist ve ark. yaptıkları in vitro çalışmada, G-TZF'nin, kültüre edilmiş dermal fibroblastların, mitojenik özelliklerini arttırdığını ve dermal fibrositlerin büyümesini hızlandığını ifade etmişlerdir (219). Bu çalışmayı destekler bir diğer çalışma, Clark ve ark. tarafından yapılmış, G-TZF'nin, dermal fibroblast hücrelerinin yara bölgesine migrasyonunu hızlandığını ve bölgedeki rejenerasyonu arttırdığını gözlemlemişlerdir (220).

Yukarıda anlatılan, G-TZF'nin, dermal fibroblastlara olan etkilerinin incelendiği in vitro çalışmalara ek olarak, periodontal fibroblastlara olan etkilerinin incelendiği in vitro çalışmalar da yapılmıştır. Dohan ve ark. yaptıkları çalışmada, G-TZF'nin, periodontal fibroblastların proliferasyon potansiyellerini arttırdığını, bunu da yapısında bulunan TGF, VEGF, IGF, EGF gibi büyüme faktörleri aracılığıyla yaptığını ileri sürmüşlerdir (221). Benzer olarak Miron ve ark. yaptıkları çalışmalarında, G-TZF'nin, periodontal fibroblastların hücresel fonksiyonlarını arttırdığını ve fibroblastların tip 1 kollajen sentezini hızlandığını ifade etmişlerdir (222).

G-TZF'nin etkinliğinin klinik olarak araştırıldığı çalışmalar da mevcuttur. Eren ve ark. yapmış oldukları klinik çalışmada, G-TZF'nin, cerrahi yapılan alanda bariyer membran veya rejenerasyon materyali olarak kullanıldığı durumlarda, G-TZF'nin kullanılmadığı durumlara göre post operatif dönemde, daha az ödem ve ağrı oluşumuna neden olduğunu belirtmişlerdir (223). Ayrıca Dohan ve ark. tarafından yapılan farklı bir çalışmada, G-TZF'nin yumuşak doku iyileşmesi üzerine etkinliği değerlendirilmiş, G-TZF kullanılan durumda doku rejenerasyonunun daha hızlı olduğu ve iyileşme sürecinin önemli oranda kısaldığı gösterilmiştir (224).

Çalışmamızda G-TZF'nin periodontal fibroblastlar üzerindeki etkisi kontrol altında olan ve olmayan tip 2 diabetes mellituslu bireylerden elde edilen kan örneklerinde araştırılmıştır. Diabetes Mellitus, insülin sekresyonunun veya insülin etkisinin, mutlak ya da göreceliği azlığına bağlı olarak meydana gelen, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasının bozukluğuna neden olan kronik bir metabolizma hastalığıdır (225). Diyabet, dünyada en yaygın görülen endokrin hastalıktır ve hastalığın prevalansı giderek

artmaktadır. 2017 yılında dünyada diyabetli hasta sayısı 425 milyon iken 2045 yılında bu sayının 629 milyonun üzerine çıkacağı tahmin edilmektedir. Bu açıdan bakıldığında, diyabetin teşhis ve tedavisi giderek önem kazanmaktadır (226).

Diyabet teşhisindeki parametreler arasında altın standart olarak kabul edilen HbA1c, glukoz ve hemoglobinin eritrosit içerisinde, irreversibl reaksiyonla bağlanması sonucunda oluşmaktadır. Plazmadaki glukoz, eritrosit içerisine difüzyonla girer. Bu nedenle eritrosit içerisindeki HbA1c yüzdesi, plazma glukozunun “ kümülatif ” ortalamasını göstermektedir. HbA1c değerinin kan glukozunun kısa süreli değişimlerinden etkilenmediği ve kanın alınmasından önceki 3-4 aylık bir sürenin ortalama kan glukoz düzeyini ifade ettiği kabul edilmektedir (227). 2017 yılında Uluslararası Diyabet Kongresi’nde, epidemiyolojik bulgu ve göstergelerin detaylıca gözden geçirilmesinden sonra, diyabet tanısı için HbA1c eşik değerinin %7’nin üzerinde olmasına karar verilmiş ve HbA1c, diyabet tanı kriteri olarak kabul edilmiştir (228).

Diyabetik bireylerde vücutta çeşitli komplikasyonlar görülmektedir. Görülen bu komplikasyonlar akut komplikasyonlar ve kronik komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Diyabetik bireylerin kan glukozundaki ani değişimleri sonucunda ortaya çıkan komplikasyonlar, akut komplikasyonlar olarak tanımlanmıştır. Akut komplikasyonlar; diyabetik ketoasidoz, laktik asidoz, hipoglisemik koma ve hiperglisemik hiperosmolar durumudur. Kronik komplikasyonlar ise kan glukozu düzeyinin uzun süre yüksek seyretmesi sonucunda ortaya çıkan durumlardır. Kronik komplikasyonlar, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır. Makrovasküler komplikasyonlar büyük damarlarda meydana gelen değişimler sonucunda oluşan komplikasyonlardır. Makrovasküler komplikasyonlar; koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığıdır. Mikrovasküler komplikasyonlar kapiller damarlarda meydana gelen değişiklikler sonucunda oluşan komplikasyonlardır ve nefropati, nöropati, retinopati mikrovasküler komplikasyonlar olarak kabul edilmektedir (229). Ayrıca diyabetli bireylerde görülen tüm bu komplikasyonlara ek olarak, peridontal hastalık diyabetin en yaygın 6. komplikasyonu olarak kabul görmüştür (229).

Diyabet tanısında en önemli parametre olan HbA1c değeri, diyabetik bireylerde görülen komplikasyonların ortaya çıkma riskini belirlemede önemli bir faktördür. Diyabetik bireylerde yapılan prospektif çalışmalarda, diyabete bağlı makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar ile HbA1c düzeyi arasında doğrusal ilişki olduğu gösterilmiştir (230).

Diyabetli bireylerde yapılan uzun dönemli bir çalışmada, HbA1c düzeyinde %1'lik azalmanın, mikrovasküler komplikasyon riskini %35 oranında azalttığı gösterilmiştir (231). Bu çalışmayı destekler başka bir prospektif araştırmada, HbA1c düzeyinde %1'lik azalmanın, miyokard infarktüsünde %14, diyabete bağlı ölümlerde %21 ve mikrovasküler komplikasyonlarda %37 oranında azalma sağladığı belirtilmiştir (232). Bu konuda yapılan farklı bir çalışmada, diyabetli hastalar konvansiyonel tedavi alanlar ve yoğun tedavi alanlar şeklinde karşılaştırılmış ve glisemik kontrol sağlanan bireylerde; retinopatide %76, nefropatide %70 ve nöropatide %60 oranında azalma olduğu belirtilmiştir (233).

Diyabetli bireylerde HbA1c değeri ile yara iyileşmesinde gecikmeler arasındaki etkileşimi inceleyen çalışmalarda mevcuttur. Diyabetli bireylerde HbA1c düzeyi ile yara iyileşmesi arasındaki ilişkiyi incelen uzun dönemli bir çalışmada, HbA1c değerindeki % 1'lik azalmanın, diyabetli bireylerdeki yara iyileşmesi sürecini % 32 oranında kısalttığı gösterilmiştir (234). Bu çalışmaya benzer olarak yapılan farklı bir çalışmada, HbA1c değerindeki azalmanın, yara iyileşmesi süresini önemli oranda azalttığı belirtilmiştir (235).

Diyabet, oluşturduğu komplikasyonlar nedeniyle organ ve işlev kayıplarına yol açarak, yaşam süresi ve kalitesini olumsuz etkileyen, işgücü ve iş verimi kayıplarıyla sosyoekonomik yükü ağır olan, kronik bir hastalıktır. Diyabetik bireylerde glisemik kontrol sağlandığında; mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişiminin anlamlı şekilde azalabileceği, diyabetli bireylerde görülen yara iyileşmesindeki gecikmelerin ve ağız içerisinde görülen periodontal hastalıkların ilerlemesinin önüne geçilebileceği ifade edilmiştir.

Periodontal hastalıklar, destek dokuların enflamatuvar reaksiyonu sonucunda alveol kemiği, sement ve periodontal ligamentin yıkımına yol açarlar. Periodontal hastalıkların tedavisinde amaç, mikrobiyal etiyojolojiyi ve ilgili risk faktörlerini kontrol altına alarak, enfeksiyonun ilerlemesini durdurmak ve periodontal dokuların rejenerasyonlarını sağlamaktır. Periodontal hastalıkların tedavisi sonrası iyileşme, tamir ya da rejenerasyonla olabilmektedir. Tamir, yaranın yapısal ve fonksiyonel olarak tamamen restore edilmeden iyileşmesidir. Periodontal rejenerasyon ise hastalık sonucu kaybedilen dişeti, alveol kemiği, periodontal ligament ve sementin yeniden oluşturulması ve fonksiyonel olarak restore edilmesidir (236). İdeal periodontal tedavi, kaybolan periodonsiyumun rejenerasyonunu içermelidir. Rejenerasyonda periodontal ligamentteki progenitör hücrelerin rol aldıkları bilinmektedir. Progenitör hücreler, rejeneratif kapasitesi iyi olan özelleşmiş hücrelere

dönüşerek, rejenerasyonda görevli hücrelerin prolifer olmalarını sağlamaktadırlar (237). Hem periodontal ligamentin hem de gingival dokunun, periodontal rejenerasyonu uyaraabilen hücreleri içerisinde bulundurduğu düşünölmektedir (237). Periodontal rejenerasyonda birçok hücre görev almasına karşın, en önemli görevi fibroblastlar üstlenmiştir. Fibroblastlar, yaralanma veya periodontal cerrahi sonrası aktive olarak prolifer olur ve yara bölgesine göç ederek yara bölgesindeki hasar düzeltilene kadar yeni matris bileşenlerini sentezlerler. Bu matris oluşturma özellikleri nedeniyle, günümüzdeki rejeneratif cerrahi teknikler ile ilişkili çalışmalar, periodontal ligamentin rejenerasyonuna ve fibroblast hücrelerinin proliferasyonuna odaklanmıştır (238). G-TZF'nin, diyabetik bireylerdeki rejeneratif kapasitesinin anlaşılması konusunda yeni bilgilere ulaşmamıza imkan sağlayacağı düşünöldüğü için, bu çalışmada kontrol altında olan ve olmayan tip 2 diyabetiklerden elde edilen G-TZF'nin periodontal fibroblastlar üzerindeki etkinliği incelenmiştir.

Sonuç olarak yukarıdaki tüm bulguları bir arada değerlendirdiğimizde;

Klinik ve laboratuvar çalışmaları sonuçları, diyabetik bireylerde gerek travma gerek periodontal cerrahi sonrasında oluşan yaraların iyileşmesinde gecikmeler olduğunu göstermektedir (239). Günümüzde diyabetik bireylerde yara iyileşmesini hızlandırmak ve hasar gören dokuların rejenerasyonu arttırmak amacıyla, birçok biyomateryal üzerinde çalışılmaktadır. Bu çalışmalar arasında üstün özellikleriyle dikkat çeken trombosit konsantreleri, literatürdeki başarılı sonuçlar rehberliğinde giderek önem kazanmakta ve klinik pratikte daha sıklıkla kullanılmaktadır. Bununla birlikte, trombosit konsantrelerinin yara iyileşmesi üzerine olan katkılarına dair birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen, elde edilen trombosit konsantrelerinin içerik ve etkinliklerinin değerlendirildiği çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Ayrıca, trombosit konsantrelerinin elde edildiği diyabetli bireylerin glisemik kontrol altında olup olmadığı ve bu konsantrelerin yara iyileşmesine olan katkılarının karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız son yıllarda klinik kullanımı giderek artan ve trombosit konsantreleri arasında yüksek oranda büyüme faktörü içeriğiyle kullanımı popüler bir hal alan G-TZF, kontrol altında olan ve olmayan tip 2 diyabetli bireylerden elde edildikten sonra, periodontal fibroblast hücrelerinin proliferasyonuna olan etkilerinin in vitro olarak değerlendirilmiştir. Bizim literatür bulgularımıza göre bu çalışma G-TZF'nin kontrol altında olan ve olmayan tip 2 diyabetik bireylerde rejeneratif etkinliğinin değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Çalışmamız sonucunda elde edilen veriler demografik bulgular, klinik bulgular ve laboratuvar bulguları olarak 3 ayrı başlıkta incelendi. Bununla birlikte, çalışmamız G-TZF'nin tip 2 diyabetik bireylerde rejeneratif etkinliğinin incelendiği ilk araştırma olduğu için, literatürde çalışmamıza benzer klinik ve laboratuvar parametrelerin incelendiği çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, çalışmamızın bulguları daha önceki benzer araştırmaların bulguları rehberliğinde tartışılmıştır:

Çalışmamıza dahil olan bireylerin demografik bulguları incelendiğinde, yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Çalışmamıza katılan bireylerin yaşları 24 - 48 aralığında iken, yaş ortalamaları; kontrol altında olan tip 2 diyabet grubunda 38.1, kontrol altında olmayan tip 2 diyabet grubunda 39.4 ve kontrol grubunda 38.4 idi.

Goel ve ark. tarafından yürütülen periodontitis ve sağlıklı bireylerden elde edilen G-TZF'nin periodontal fibroblastik hücrelerin proliferasyonuna olan etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmada, periodontitis grubunun yaş ortalamasının daha yüksek olduğu gözlenmekle birlikte, periodontitis grubuyla sağlık grubunun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı saptanmıştır (240).

Hasta grupları açısından bizim çalışmamıza benzerlik gösteren, Gupta ve ark.'nın diyabetik ve sağlıklı bireylerden elde edilen TZF'lerin sitokin ve büyüme faktörü miktarlarının karşılaştırıldığı histolojik çalışmada, diyabet ve sağlık grubunun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark görülmediği belirtilmiştir (241).

Hasta grupları açısından benzerlik gösteren bir diğer çalışmada Rudresh ve ark. diyabetli ve sağlıklı bireylerden elde edilen TZF'lerin, fiziksel ve biyolojik özelliklerini in vitro ortamda karşılaştırmıştır. Bu çalışmada diyabet ve sağlık gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı görülmüştür (242).

Yukarıda çalışmalar ve bizim çalışmamızın yaş bulgularını bir arada değerlendirdiğimizde, benzerlik gösteren bulgular diyabetik ve sağlıklı gruplar arasında yaş açısından bir fark olmadığını ortaya koymuştur. Gruplar arasında yaş farkının olmamasının nedenleri, çalışma planlanırken rejeneratif kapasitenin yaşla birlikte azalacağı düşüncesinden hareketle özellikle benzer yaş grubundaki hastaların çalışmaya dahil edilmesi idi (243). Ayrıca tip 2 diyabetik tablo her yaş grubunda gözlenebildiği için gruplar arasında yaş açısından standardizasyonu yakalamak güç olmamıştır.

Çalışmamıza katılan bireylerin gruplara göre cinsiyetlerini incelediğimizde, diyabetik gruplarda çalışmaya katılan 7 bireyden 4'ü ve kontrol grubunda 3'ü kadın idi. Çalışmamıza katılan bireylerin cinsiyetlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı ($p>0.05$). Literatürde, G-TZF'nin, yara iyileşmesi ve rejeneratif kapasite üzerinde kadın erkek arasında fark olmadığını gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte bizim çalışmamıza standardizasyonu yakalamak açısından gruplar arasında cinsiyet farklılığının olmamasına dikkat edilmiştir.

Goel ve ark. tarafından yapılan, periodontitis ve sağlıklı bireylerden elde edilen G-TZF'nin, periodontal fibroblastik hücre proliferasyonuna olan etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmada, periodontitis grubuyla sağlık grubunun cinsiyet verileri arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı görülmüştür (240).

Gupta ve ark. tarafından yapılan, diyabetli bireylerden elde edilen TZF'lerin, sitokin ve büyüme faktörü miktarlarının, sağlıklı bireylerden elde edilen TZF'lerin sitokin ve büyüme miktarlarıyla karşılaştırıldığı çalışmada, diyabet ve sağlık grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak önemli bir fark görülmediği belirtilmiştir (241).

Benzer olarak Rudresh ve ark. diyabetli ve sağlıklı bireylerden elde edilen TZF'lerin fiziksel ve biyolojik özelliklerini in vitro ortamda karşılaştırıldığı çalışmada, diyabet ve kontrol grupları arasında, cinsiyet açısından istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı görülmüştür (242).

Yukardaki çalışmalar ve bizim çalışmamızın cinsiyet bulgularını bir arada değerlendirdiğimizde, çalışma gruplarının cinsiyet açısından istatistiksel analizi literatürün geneli ile uyum göstermektedir. Yukarıda da belirttiğimiz gibi, bizim çalışmamız ve diğer çalışmalardaki cinsiyet bulgularının gruplar arasında fark göstermemesine dikkat ettik. Bunun nedeni, G-TZF'nin cinsiyete bağlı olarak rejeneratif kapasite ve yara iyileşmesi üzerindeki etkisini standardize etmek amacıyla.

Çalışmamıza katılan bireylerin eğitim durumları incelendiğinde; yüksek öğrenim seviyesi en yüksek olan grubun kontrol altında olan tip 2 diyabet grubu olduğu, ilköğretim seviyesinin en yüksek olduğu grubun ise kontrol altında olmayan tip 2 diyabet grubu olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, kontrol grubu her iki gruba göre istatistiksel olarak önemli fark göstermez iken, ilköğretim seviyesinin kontrol altında olmayan tip 2 diyabet grubunda, kontrollere göre daha yüksek olduğu saptandı. Bulgularımızı bir arada değerlendirdiğimizde, eğitim seviyesinin ve buna bağlı olarak bilinç düzeyinin diyabet tablosunu olumlu yönde

etkilediği ve diyabetin kontrol altına alınmasına katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde bizim çıkardığımız sonuca paralellik gösteren bulgular bulunmaktadır:

Roman ve ark.yaptıkları çalışmada, glisemik düzeyi kontrol altında olan ve olmayan diyabetik bireyleri karşılaştırmış, glisemik düzeyi kontrol altında olmayan diyabetli bireylerin eğitim seviyesinin, glisemik düzeyleri kontrol altında olan diyabetli bireylere göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük olduğunu göstermiştir.

Mishali ve ark. diyabetli bireylerin hastalık algısını araştırmış, düzenli olarak diyabet polikliniğine kontrole gelmeyen hastaların eğitim seviyesinin, düzenli olarak diyabet polikliniğine kontrole gelen hastalara göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük olduğunu bildirmiştir (245). Buna benzer olarak Koopmanschap ve ark. tarafından yapılan tip 2 diyabetli bireylerin metabolik kontrol düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada, metabolik kontrolü kötü olan diyabetik hastaların, metabolik kontrolü iyi olan diyabetiklere göre eğitim durumlarının istatistiksel olarak önemli derece düşük olduğu belirtilmiştir (246).

HbA1c, glikoz molekülünün hemoglobin içerisine difüzyonla girmesi sonucunda oluşur. HbA1c değeri diyabetik bireylerin teşhisinde ve glisemik kontrolünde kullanılan en önemli parametredir. Çalışmamıza katılan bireylerin HbA1c değerleri incelediğinde; bireylerdeki HbA1c değerleri % 4.4 - % 8.1 arasında iken, HbA1c değeri ortalamaları kontrol altında olan tip 2 diyabet grubunda % 6.27, kontrol altında olmayan tip 2 diyabet grubunda % 7.95 ve kontrol grubunda % 5.23 olarak tespit edildi. HbA1c değerleri ortalamaları gruplar arası karşılaştırıldığında; kontrol altında olmayan tip 2 diyabet grubundaki HbA1c değerlerinin, kontrol altında olan tip 2 diyabet grubu ve kontrollere göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Aynı zamanda, kontrol altında olan tip 2 diyabet grubundaki HbA1c değerlerinin de kontrollere göre yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$). HbA1c değerlerini bir arada değerlendirdiğimizde, kontrol altında olan tip 2 diyabetik bireylerin istatistiksel olarak önemli fark göstermekle birlikte, sistemik olarak sağlıklı bireylere yakın glisemik indeks değerine sahip olduğunu göstermektedir. Literatürde, kontrol altında olan tip 2 diyabetik bireylerin sistemik olarak sağlıklı birey olarak da kabul edilebileceğini vurgulayan sayısız çalışma bulunmaktadır (247).

Literatürde kontrol altında olan ve olmayan tip 2 diyabetik bireylerdeki trombosit konsantrasyonlarının yara iyileşmesindeki rejeneratif kapasiteye etkileri incelenmemiş olmakla birlikte, bizim çalışmamıza çalışma grupları ve yöntem açısından benzer çalışmalar bulunmaktadır.

Sağlıklı ve diyabetik bireylerden elde edilen TZF'nin büyüme faktörleri ya da biyolojik özelliklerini karşılaştıran çalışmalarda HbA1c değerleri incelendiğinde:

Rudresh ve ark. diyabetli ve sağlıklı bireylerden elde edilen TZF'nin fiziksel ve biyolojik özelliklerini in vitro ortamda karşılaştırıldığı çalışmada, diyabet grubunun HbA1c değeri ortalamasının sağlık grubunun HbA1c değeri ortalamasından istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, diyabetik bireylerin kontrol altında olup olmadığı karşılaştırılmamıştır (242).

Gupta ve ark., diyabetik ve sağlıklı bireylerden elde edilen TZF'lerin sitokin ve büyüme faktörü düzeylerini karşılaştırdığı çalışmada, diyabet grubunun HbA1c değeri ortalamasının, sağlık grubunun HbA1c değeri ortalamasına göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğunu göstermiştir (241). Benzer olarak, Bozkurt ve ark. sağlıklı ve diyabetli bireylerden elde ettikleri TZF'lerin içerisinde bulunan İGF-1 miktarlarını karşılaştırdığı çalışmada, diyabetik grubun HbA1c değeri ortalamasının, sağlık grubunun HbA1c ortalamasından istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek saptamıştır (248).

Literatürde, bizim çalışmamızda olduğu gibi kontrol altında olan bireylerdeki HbA1c değerlerinin kontrol altında olmayanlara göre daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır:

Jama ve ark. yaptıkları çalışmada kötü kontrollü diyabetik bireylerin HbA1c değerlerinin, iyi kontrollü diyabetik bireylere göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğunu belirtmiştir (249).

Faridi ve ark., düzenli diyabet polikliniği ziyaretlerine göre gruplandıkları hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, tip 2 diyabet teşhisi konduğu halde düzenli diyabet polikliniği ziyaretinde bulunmayan hastaların, tip 2 diyabet teşhisine sahip olup düzenli diyabet polikliniği ziyaretinde bulunan hastalara göre HbA1c değerlerinin istatistiksel açıdan önemli derecede yüksek olduğunu ifade etmiştir (250).

Başka bir çalışmada ise Morrison ve ark., düzenli kontrollere gelmeyen diyabetik ayak ülserine sahip olan hastaların, düzenli kontrollere gelen diyabetik ayak ülserine sahip olan hastalara göre HbA1c değerlerinin istatistiksel olarak önemli derece yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan tüm bu çalışmalar ışığında, çalışmamızda elde edilen grup 2'deki bireylerin HbA1c değerlerinin, grup 1 ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olma verisi, literatürün geneliyle uyum göstermektedir (251).

Bizim çalışmamızın yukarıda belirttiğimiz benzer nitelikteki diğer çalışmalardan en önemli üstünlüğü, G-TZF'nin kontrol altında olan ve olmayan tip 2 diyabetikler ile sistemik olarak sağlıklı bireylerdeki rejeneratif kapasiteye olan etkisinin ilk defa incelenmesidir. Çalışmanın literatüre bir diğer önemli katkısı, G-TZF'nin periodontal ligament kaynaklı fibroblastik hücrelerdeki proliferatif etkinliğinin incelendiği ilk çalışma olmasıdır. Bu çalışmada, diyabetin kontrol altında olup olmadığı HbA1c parametresine göre belirlenmiştir. Bulgularımızı bir bütün olarak değerlendirdiğimizde, kontrol altında olan diyabetik bireyler ile sistemik olarak sağlıklı bireylerin HbA1c değerlerinin birbirine yakın olduğu, bu benzerliğin G-TZF'nin rejeneratif kapasitesine olumlu olarak yansıdığı görülmektedir.

Trombosit konsantreleri arasında son dönemde kullanımı ve popülaritesi giderek artan G-TZF'nin, içerik ve mekanik özellikler açısından diğer trombosit konsantreleriyle karşılaştırıldığı çok sayıda çalışma yapılmıştır:

Dohan ve ark., G-TZF ile TZF'nin hücrel içeriğini kıyasladıkları histolojik çalışmalarında, G-TZF'nin TZF'ye göre daha yüksek miktarda trombosit, lökosit ve granülosit içerdiğini gözlemlemiştir (252).

Başka bir histolojik çalışmada, Masuki ve ark. G-TZF ile TZF'nin içerdiği büyüme faktörü miktarlarını karşılaştırmış, bu çalışma sonucunda G-TZF'nin TZF'ye göre daha fazla büyüme faktörü içerdiğini belirtmişlerdir (253). Bu çalışmayı destekler bir diğer histolojik çalışmada, Kobayashi ve ark. TZP, TZF ve G-TZF'nin içerdiği büyüme faktörleri miktarını karşılaştırmış, çalışma sonucunda G-TZF'nin içerdiği büyüme faktörü miktarının, diğer 2 trombosit konsantrisine göre daha fazla olduğunu ifade etmişlerdir (254).

Ravi ve ark. TZF ve G-TZF'nin büyüme faktörü salınımı yaptıkları süreleri karşılaştırmış, çalışma sonucunda G-TZF'nin TZF'den daha uzun süre büyüme faktörü salınımı yaptığını ifade etmişlerdir (255).

Yakın zamanda Mirhaj ve ark. tarafından yapılan TZF ve G-TZF'nin mekanik stres dayanımlarının karşılaştırıldığı histolojik çalışma sonucunda, G-TZF'nin, diğer trombosit konsantrisine göre fiziksel kuvvetlere daha üstün dayanım özelliğine sahip olduğu gösterilmiştir (256).

Sterczala ve ark. tarafından yapılan in vitro çalışmada, G-TZF'nin periodontal fibroblastların canlılığı ve proliferasyonları üzerindeki etkileri araştırılmış, bu karşılaştırma sonucunda G-TZF'nin yüksek oranda fibroblast proliferasyonu sağladığı belirtilmiştir

(257). Bu çalışmaya benzer olarak yapılan başka bir in vitro çalışmada, Pitzurra ve ark. L-TZF ve G-TZF'nin periodontal fibroblastların proliferasyonuna olan etkileri karşılaştırmış, G-TZF'nin L-TZF'ye oranla daha fazla fibroblast proliferasyonu sağladığı görülmüştür (258).

Sonuç olarak, G-TZF'nin diğer trombosit konstreleri karşısında daha üstün özelliklere sahip olduğunu gösteren tüm bu çalışmaların sonuçları göz önüne alınarak, çalışmamızda G-TZF'nin rejeneratif etkinliği kontrol altında olan ve olmayan diyabetik bireylerde karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda, kontrol altında olan ve olmayan tip 2 diyabetik bireyler ve kontrol grubundan elde edilen G-TZF'lerin, fibroblastların proliferasyonlarına olan katkıları periodontal fibroblastik hücre kültürü ortamında karşılaştırılmıştır. Gruplar arası rejeneratif kapasitenin değerlendirilmesinde uygulanan yöntem şu şekildedir: Öncelikle, periodontal fibroblastik hücre kültürü ortamında hücreler arasında hücre kazıyıcıyla boşluklar oluşturuldu. Boşlukların oluşturulmasındaki amaç, periodontal fibroblastik hücrelerin plate yüzeyinde bulunan boş alanlardaki proliferasyonunu gözlemlemektir. Proliferatif kapasite, rejeneratif kapasite olarak değerlendirilmiştir. Takiben bu boşluklara doğru proliferasyon yapan periodontal fibroblastik hücrelerin oranı fotoğraf kadraj analizi ile 5. 6. ve 7. günlerde gruplar arası karşılaştırıldı.

Fotoğraf kadraj analizi yönteminde ilgili bölgedeki boşlukların kapanma oranları değerlendirilirken, standart özellikler taşıyan fotoğraflar elde etmek için, oküler odakları eşit derecede olacak şekilde (33 derece) konumlandırılmıştır. Nesne tablasına yerleştirilen flasklar ile hareketli revolver arasında mesafe, kumpas aracılığıyla 195 mm olacak şekilde belirlenmiştir. Daha sonrasında tüm çalışma gruplarındaki flasklar 24 saatlik aralıklar ile fotoğraflandı. Bu yöntem ile elde edilen standart mercek büyütmesine sahip olan fotoğraflar bir görüntü yazılımı (images analysis fiji v.41) aracılığıyla skorlanmıştır. Yapılan skorlama ile oluşturulan boşlukların hücreler tarafından kapatılması oranları tespit edilmiştir. Resim analizinde kullanılan yazılım programında integral ile alan hesaplaması yapılarak boşlukların kapanma değerleri % olarak elde edilmiştir.

Hücre kazıyıcı (cell scraper) aracılığıyla periodontal fibroblastik hücre kültürü ortamında oluşturulan boşlukların kapanma oranı, 5.gün kontrol altında olan tip 2 diyabetiklerde % 30.3, kontrol altında olmayan tip 2 diyabetiklerde % 20 ve kontrol grubunda % 39.7 olarak ölçüldü. 6.gün yapılan analizde, oluşturulan boşlukların kapanma

oranları kontrol altında olan tip 2 diyabetiklerde % 71.8, kontrol altında olmayan tip 2 diyabetiklerde % 50.2 ve kontrol grubunda % 80,3 olarak tespit edildi. Son olarak, 7.gün yapılan analizde boşluğun kapanma oranı kontrol altında olan tip 2 diyabetiklerde % 85.3, kontrol altında olmayan diyabetiklerde % 79,7 ve kontrol grubunda ise % 99,6 olduğu gözlemlendi. 7. Gün en yüksek proliferasyon oranı % 99,6 ile kontrol grubunda görülürken, en düşük proliferasyon oranı % 79.7 ile kontrol altında olmayan tip 2 diyabet grubunda görülmüştür. Kontrol altında olan tip 2 diyabet grubu ile kontrol altında olmayan tip 2 diyabet grubu kıyaslandığında proliferasyon oranları yakın olmasına karşın, kontrol altında olan tip 2 diyabet grubunda daha yüksek oranda periodontal fibroblastik hücre proliferasyonu gözlemlenmiştir. 5.gün, 6.gün ve 7.gün yapılan analizler sonucunda, tüm gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında, diyabet ve kontrol grupları arasında boşluğun kapanma oranları açısından istatistiksel olarak önemli derecede fark bulunmuştur ($p<0.05$).

Bizim çalışmamızın yukarıda belirttiğimiz benzer nitelikteki diğer çalışmalardan en önemli üstünlüğü, G-TZF'nin kontrol altında olan ve olmayan tip 2 diyabetikler ile sistemik olarak sağlıklı bireylerdeki rejeneratif kapasiteye olan etkisinin ilk defa incelenmesidir. Çalışmanın literatüre bir diğer önemli katkısı, G-TZF'nin periodontal ligament kaynaklı fibroblastik hücrelerdeki proliferatif etkinliğinin incelendiği ilk çalışma olmasıdır. Bu çalışmada, diyabetin kontrol altında olup olmadığı HbA1c parametresine göre belirlenmiştir. Bulgularımızı bir bütün olarak değerlendirdiğimizde, kontrol altında olan diyabetik bireyler ile sistemik olarak sağlıklı bireylerin HbA1c değerlerinin birbirine yakın olduğu, bu benzerliğin G-TZF'nin rejeneratif kapasitesine olumlu olarak yansıdığı görülmektedir.

Literatürde G-TZF'nin in vitro ortamda fibroblastik proliferasyonunu inceleyen az sayıda çalışma bulunmakla birlikte, bizim çalışmamıza benzer nitelikte G-TZF'nin diyabetik bireylerde / kontrol altında olan ve olmayan diyabetiklerde / periodontal fibroblastlardaki proliferatif kapasitesini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, bulgularımız TZF'nin periodontitisli bireylerde ve sağlıklı bireylerdeki fibroblastik proliferatif kapasitesinin ya da büyüme faktörlerinin karşılaştırıldığı benzer çalışmalar ile kıyaslanmıştır.

Bizim çalışmamıza gereç ve yöntem açısından kısmi benzerlik gösteren çalışmada, Goel ve ark., periodontitis ve sağlıklı bireylerden alınan TZF'lerin in vitro ortamda periodontal ligament kaynaklı fibroblastik hücre proliferasyonuna olan etkilerini karşılaştırmış ve sağlık grubundan elde edilen TZF'lerin, periodontitis grubundan elde

edilen TZF'lere göre daha fazla periodontal ligament kaynaklı fibroblast proliferasyonu meydana getirdiğini gözlemlemişlerdir (240).

Gupta ve ark. histolojik bir çalışmada, sağlıklı ve periodontitisli bireylerden elde edilen TZF'lerin içerdikleri PDGF ve TGF- β 1 miktarları karşılaştırmış, sağlıklı bireylerden elde edilen TZF'lerin, periodontitisli bireylerden elde edilen TZF'lere göre daha yüksek düzeyde PDGF ve TGF- β 1 içerdiğini gözlemlemiştir. Ayrıca bu çalışmada TZF'ler fibrin çapları ve içinde bulunan hücresiz alan miktarları bakımından da karşılaştırılmış, sağlıklı bireylerden elde edilen TZF'lerin daha büyük fibrin çapına sahip olduğu ve yapısında daha az hücresiz alan bulundurduğu gösterilmiştir (241).

Bozkurt ve ark. sağlıklı ve periodontitisli bireylerden elde ettikleri TZF'lerin içeriğini karşılaştırdığı çalışmada, sağlıklı bireylerden elde edilen TZF'lerin diyabetik bireylerden elde edilen TZF'yegöre daha yüksek oranda İGF-1 içerdiğini ifade etmişlerdir (248). Benzer olarak Yayınlanan bir derlemede periodontitisli ve sağlıklı bireylerden elde edilen TZF'nin içerisinde bulunan FGF miktarını karşılaştırdığı çalışmada, periodontitisli bireylerden elde edilen FGF miktarının daha az olduğu gözlemlemiştir (259).

Yukarıdaki çalışma bulgularını beraber değerlendirdiğimizde, periodontitisli bireylerden elde edilen TZF'lerin, sağlıklı bireylerden elde edilen TZF'lere göre içerisinde bulunan büyüme faktörü miktarı, 3 boyutlu yapısı ve periodontal fibroblastlar üzerindeki proliferatif etkileri bakımından azalmalar gösterebileceği görülmüştür.

Güncel çalışmalar periodontitisin lokal bir hastalık olmadığını, sistemik etkilere sahip olan kronik enflamatuvar bir hastalık olduğunu göstermiştir (260). Diabetes mellitus da son derece güçlü makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların yanı sıra, yara iyileşmesinde gecikme ile birlikte periodontal inflamasyon ile karakterize olan ve kronik inflamatuvar süreç gösteren bir metabolizma hastalığıdır. Diabetes mellitustaki kronik inflamatuvar süreç, periodontal hastalıklara benzer etyopatojenik mekanizma gösterdiğinden dolayı, diyabet ile periodontitis arasında çift yönlü ilişki bulunmaktadır. Diyabet, periodontitis için önemli bir risk faktörüdür ancak periodontitiste sistemik enflamatuvar etkileri nedeniyle diyabet üzerinde önemli bir role sahiptir. Diabetes mellituslu bireylerde periodontal inflamasyonun görülmesi, periodontopatojenler ve konak hücreleri arasındaki etkileşim sonucu açığa çıkan pro-inflamatuvar mediatörlerin periodontal hasara neden olmasına bağlı oluşan sıklıkla görülen bir patolojidir (261). Sonuç olarak; diyabete bağlı oluşan immünoinflamatuvar yanıt periodontal inflamasyonu arttırabilir, periodontal

inflamasyon diyabetik bireylerde hiperglisemik ve hiperlipidemik tablonun daha da ilerlemesine neden olabilir. Bu patolojik nedenlerden dolayı, diyabetik bireylerde periodontal cerrahi ve cerrahi olmayan tedavi uygulanırken, dokunun rejeneratif kapasitesini arttırmaya yönelik olarak öncelikle mekanik takiben antimikrobiyal tedavi yöntemleri ile periodontopatojenler eliminasyonuna dikkat edilmelidir (262).

Diyabetik bireylerde, yapılan cerrahi işlemlerden sonra yara iyileşmesinde gecikmeler görülebilmektedir. Diyabetik bireylerde görülen gecikmiş yara iyileşmesinin ana sebebi hiperglisemi ve hiperglisemiye bağlı oluşan durumlardır. Hiperglisemi sonucunda HIF-1 proteinin fonksiyonu bozulur. HIF-1 proteini hücrelerin hipoksik koşullarda anjiyogenezis, proliferasyon ve glikoz metabolizmalarını devam ettirebilmeleri için gerekli olan transkripsiyon proteinidir. HIF-1 proteinin fonksiyonunun bozulmasına bağlı olarak, dokuda iskemi gelişir. Bu durumda bölge enfeksiyonlara karşı savunmasız hale gelir. Ayrıca hiperglisemi sonucunda vücuttaki vasküler permeabilite bozulur ve ileri glikasyon son ürünleri (AGEs) dokularda birikir. AGEs'ler çeşitli mekanizmalar aracılığıyla trombosit, fibroblast ve savunma hücrelerinin fonksiyonlarını etkilerler. AGEs'ler trombosit yüzeyinde bulunan AGE reseptörüne (RAGE) bağlanarak trombositlerin fonksiyonlarını bozar. AGE-RAGE bağlantısı sonucunda oluşan transkripsiyon faktörleri hücre zarından içeri girerek, trombositlerin endoplazmik retikulum organelinin yüzeyinde bulunan membran yapısında değişikliğe neden olur. Yapısı değişen endoplazmik retikulumun, büyüme faktörü sentezi ve salgısı azalır. Bu nedenle diyabetik bireylerde, sağlıklı bireylere göre büyüme faktörü sentezi ve salgısı daha azdır. Ayrıca diyabetik bireylerde, ileri glikozilasyon son ürünleri (AGEs) matriks moleküllerinin çapraz bağlarını modifiye edebilmekte ve büyüme faktörlerinin yapısında bozulmalara neden olmaktadır. Bunlara ek olarak, AGEs'ler fibroblast hücrelerinin fonksiyonunu bozmakta ve kollajen sentezinin azalmasına neden olmaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı, normal yara iyileşmesinde büyüme faktörlerinin etkisiyle meydana gelen, endotel hücre proliferasyonu, anjiogenezis, kollajen sentezi gibi olaylar diyabetik bireylerde, büyüme faktörlerinin yapısı ve miktarları değişikliğe uğradığı için aksamakta ve yara iyileşmesinde gecikmeler görülmektedir (263).

Literatürü incelediğimizde, yukarıda da belirttiğimiz gibi G-TZF'nin rejeneratif kapasitesinin diyabetik bireylerdeki etkinliği üzerinde çalışma bulunmaz iken, diyabetik bireylerden elde edilen trombosit konsantrasyonlarının içerik ve özelliklerinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Rudresh ve ark. sağlıklı ve diyabetik bireylerden elde ettiği TZF'leri büyüme faktörü miktarı açısından karşılaştırmıştır. Çalışmanın sonuçları incelendiğinde; sağlıklı bireylerden elde edilen TZF'lerin daha yüksek miktarda büyüme faktörü içerdiği gözlenmiştir. Ayrıca araştırmacılar bu çalışmada sağlık grubundan elde edilen TZF'lerin, diyabet grubundan elde edilen TZF'lere göre fibrin lifi çapı açısından daha üstün olduğunu belirtmişler ve fibrin lifi çapı arttıkça, TZF içerisinde bulunan büyüme faktörü miktarının artacağını ileri sürmüştürler (242). Bu çalışmayı destekler başka bir çalışmada, Bozkurt ve ark. sağlıklı ve tip 2 diyabetli bireylerden elde edilen TZF'lerin içerdiği İGF-1 miktarlarını karşılaştırmış, çalışma sonucunda tip 2 diyabetli bireylerden elde edilen TZF'nin daha düşük miktarda İGF-1 içerdiğini ifade etmişlerdir (248).

Rudresh ve ark. diyabetik ve sağlıklı bireylerden elde ettikleri G-TZF'leri içerdikleri büyüme faktörü miktarı ve gerilme mukavemeti açısından karşılaştırmış. Yapılan çalışma sonucunda sağlıklı bireylerden elde edilen TZF'lerin, diyabetik bireylerden elde edilen TZF'lere göre daha yüksek oranda büyüme faktörü içerdiği gösterilmiştir. Ayrıca sağlıklı bireylerden elde edilen TZF'lerin, diyabetik bireylerden elde edilen TZF'lere göre gerilme mukavemeti açısından daha dirençli olduğu ve daha iyi fiziksel özellikler gösterdiği belirtilmiştir (242).

Abooj ve ark. sağlıklı ve kontrol altında olan diyabetik bireylerden elde ettikleri TZF'leri, fibrin yoğunluğu açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında, sağlıklı bireylerden elde edilen TZF'lerin, kontrol altında olan diyabetli bireylerden elde edilen TZF'lere göre daha yoğun fibrin ağına sahip olduğunu, buna bağlı olarak daha fazla büyüme faktörü içerebileceğini ileri sürmüştürler (264).

Sonuç olarak, yukarıdaki çalışmalarda diyabetik ve periodontitisli hastalardan elde edilen TZF'nin 3 boyutlu yapısı ve içeriği incelendiğinde, büyüme faktörü miktarının ve trombosit/lökosit sayısının sağlıklı bireylere göre daha az olduğu ve elde TZF'nin fiziksel kuvvetlere karşı dayanıklılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda bu bulgulara göre, periodontitisli bireylerden elde edilen TZF'lerde görülen yapısal ve içeriksel değişiklikler, diyabetli bireylerden elde edilen TZF'lerde görülen değişikliklere benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızın G-TZF ile ilişkili diyabetik (kontrol altında olan/kontrol altında olmayan diyabet) ve sağlıklı bireylerdeki proliferasyon bulgularını bir arada değerlendirdiğimizde, kontrol altında olmayan diabette kontrol altında olan diyabete ve

sağlığa göre, ayrıca her iki diyabet grubunda da sağlığa göre periodontal fibroblastik proliferasyon (rejenerasyon) oranının istatistiksel olarak önemli derecede düşük olduğu gösteren bulgularımız yukarıdaki çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Elde ettiğimiz bulgular, özetle diyabetik bireylerden elde edilen TZF'nin periodontal fibroblastik hücreler üzerindeki proliferatif etkinliğinin, sağlığa göre daha az olduğu göstermektedir. Bunun nedeni, kontrol altında olmayan tip 2 diyabetik bireylerden elde edilen G-TZF'nin, kontrol altında olan tip 2 diyabetik bireylerden elde edilen G-TZF'den ve ayrıca diyabette elde edilen G-TZF'nin sağlıklıdaki G-TZF'den daha heterojen trombosit fibrin matriksi içermesi ve bu nedenle içeriğindeki büyüme faktörü miktarının daha az olmasına bağlı olarak, periodontal fibroblastlar üzerindeki proliferasyon etkinliklerinin azalması ile ilişkili olabilir.

Günümüzde, periodontal hastalığın diyabetik bireylerde oluşturduğu yıkımı rejeneratif yöntemler ile tedavi etmeye yönelik uygulanan güncel cerrahi prosedürlerde, cerrahi bölgedeki ve inflamasyona bağlı oluşan yara iyileşmesindeki gecikmelerin/komplikasyonların önüne geçmek ve rejenerasyonu arttırmak en önemli hedef haline gelmiştir. Periodontal rejenerasyon amaçlı kullanılan, trombosit konsantreleri arasında G-TZF, diğer trombosit konsantrelerine göre daha yüksek hücre içeriği ve yapısında yoğun olarak bulunan büyüme faktörü miktarıyla öne çıkmaktadır. Bu çalışmada, kontrol altında olan tip 2 diyabetikler ile kontrol altında olmayan tip 2 diyabetiklerden elde ettiğimiz G-TZF'lerin, periodontal fibroblast hücrelerinin proliferasyonları üzerine olan etkilerini karşılaştırılmış ve rejeneratif etkinliğin kontrol altında olan diyabet ve sağlıklı, kontrol altında olmayan diyabete göre daha üstün olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızın bulguları, diyabetiklerdeki periodontal rejenerasyona farklı bir bakış açısı kazandıracak şekilde G-TZF'ye yönelik güncel tedavi yaklaşımlarını ortaya koymas, aynı zamanda diyabet kontrol altına alındığında G-TZF'nin rejeneratif etkinliğinin artabileceğini düşündürmesi nedeniyle ümit vericidir. Ayrıca, bu çalışmada diyabetik bireylerde yapılan cerrahi işlemlerde hastanın kendi kanından üretilen ve daha düşük maliyeti olan G-TZF'nin kullanılması ile periodontoloji ve implantolojiye ait rejeneratif cerrahi işlemlerde ideal başarı elde edilmesine yönelik uygun tedavi protokolü oluşturulması için adım atılmıştır. Bununla birlikte, G-TZF'nin proliferatif kapasitenin yanı sıra hücre içeriği, 3 boyutlu yapı ve büyüme faktörü miktarları açısından da ayrıntılı olarak analiz edildiği daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Kontrol altında olan ve olmayan tip 2 diyabetik bireylerden elde edilen G-TZF'nin periodontal ligament kaynaklı fibroblastik hücrelerin proliferasyonlarına olan katkılarının değerlendirildiği çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1– Kontrol altında olan tip 2 diyabetik bireylerden elde edilen G-TZF'nin kontrol altında olmayan tip 2 diyabetik bireylerden elde G-TZF'lere göre periodontal fibroblastlar üzerinde daha fazla proliferatif etkiye sahip olduğu gözlenmiştir.

2 – Sağlıklı bireylerden elde G-TZF'lerin kontrol altında olan ve olmayan tip 2 diyabetli bireylerden elde edilen G-TZF'ye göre istatistik olarak anlamlı derece daha yüksek düzeyde periodontal fibroblast hücresi proliferasyonu sağladı görülmüştür.

3 – Diyabetik bireylerden elde edilen G-TZF'lerin içerisinde bulunan büyüme faktörü miktarının, sağlıklı bireylerden elde edilen G-TZF'lerin içerisinde bulunan büyüme faktörü miktarına göre daha az olduğundan dolayı periodontal fibroblast hücreleri üzerindeki proliferatif etkinliklerinin farklı olduğunu düşünmekteyiz.

5 – Tip 2 diyabetik bireylerin hastalıklarının kontrol altına alınmasına bağlı olarak kontrol altında olmayan tip 2 diyabetik bireylere göre G-TZF'lerinin periodontal fibroblastlar üzerindeki proliferatif etkinliğinin değişeceğini düşünmekteyiz.

6 – Diyabetik bireylerde elde edilen G-TZF'lerin büyüme faktörü içeriği, 3 boyutlu yapısı ve periodontal fibroblastlara olan proliferatif etkileri konusunda daha ileri çalışmalar yapılmasına ihtiyaç olduğu görülmüştür.

7.KAYNAKÇA

1. Bielecki T, Dohan Ehrenfest DM: Platelet-Rich Plasma (PRP) and Platelet-Rich Fibrin (PRF): surgical adjuvants, preparations for in situ regenerative medicine and tools for tissue engineering, *Curr Pharm Biotechnol* 13:1121–1130, 2012
2. Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang C-Q, Pinto NR, Bielecki T (2014). Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Ligaments and Tendons Journal* 4: 3–9.
3. Kawase T (n.d.). Platelet-rich plasma and its derivatives as promising bioactive materials for regenerative medicine: basic principles and concepts underlying recent advances. doi:10.1007/s10266-015-0209-2.
4. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunité en paro-implantologie: le PRF. *Implantodontie* 2000;42:55-62. French
5. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJJ, 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 endodontics* 101.
6. 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. *European review for medical and pharmacological sciences*.
7. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, Dohan DM (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part V: Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology* 101: 299–303.
8. Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, Landes C, Sader R, Kirkpatrick CJ, Choukroun J (n.d.). Advanced Platelet-Rich Fibrin: A New Concept for Cell-Based Tissue Engineering by Means of Inflammatory Cells. doi:10.1563/aaid-joi-D-14-

00138.

9. Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, Landes C, Sader R, Kirkpatrick CJ, Choukroun J (n.d.). Advanced Platelet-Rich Fibrin: A New Concept for Cell-Based Tissue Engineering by Means of Inflammatory Cells. doi:10.1563/aaid-joi-D-14-00138.
10. El-Sharkawy H, Kantarci A, Deady J, Hasturk H, Liu H, Alshahat M, Dyke TE van (2007). Platelet-Rich Plasma: Growth Factors and Pro- and Anti-Inflammatory Properties. *Journal of Periodontology* 78: 661–669.
11. Yang L-C, Hu S-W, Yan M, Yang J-J, Tsou S-H, Lin Y-Y (2015). Antimicrobial Activity of Platelet-Rich Plasma and Other Plasma Preparations Against Periodontal Pathogens. *Journal of Periodontology* 86: 310–318.
12. Guyton A.C, Hall J.E. İnsülin, Glukagon ve Diabetes Mellitus, (Çeviren:Sanlı Sadi Kurdak), İçinde:Tıbbi Fizyoloji. 12.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013.p. 950.
13. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice* 138: 271–281.
14. Bilen H. Yara yönetiminde alternatif yöntemler ve yenilikler. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special topics 2015; 8(3):50-57
15. Blakytyn R, Jude E (2006). The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. *Diabetic Medicine* 23: 594–608.
16. Rebolledo FA, Soto JMT, Peña JE de la, Rebolledo FA, Soto JMT, Peña JE de la (2011). The Pathogenesis of the Diabetic Foot Ulcer: Prevention and Management. *Global Perspective on Diabetic Foot Ulcerations*. doi:10.5772/30325.
17. Özkan S, Eser H.R. Diyabetik ayak ve cerrahi yaklaşım.1.Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresi Bildiri Kitabı. Burdur: 2018; 319-325
18. Saltoğlu N, Kılıçoğlu Ö, Baktıroğlu S, Oşar-Siva Z, Aktaş Ş, Altındaş M, Arslan C, Aslan T, Çelik S, Engin A, et al. (2015). Diyabetik ayak yarası ve Enfeksiyonunun tanısı, tedavisi ve önlenmesi: Ulusal uzlaşısı raporu. *Klimik Dergisi* 28: 2–34.
19. Meloni M, Izzo V, Giurato L, Uccioli L (2018). A Complication of the Complications: The Complexity of Pathogenesis and the Role of Co-Morbidities in the Diabetic Foot Syndrome.

Frontiers in Diabetes 26: 19–32.

20. Demirel SH ve Çetinkaya S. Hipoksiyle indüklenen faktör-1: hücrenin hipoksiye fizyolojik ve patolojik cevabı. *Sakarya Tıp Dergisi* 2014;4(4):171-177.
21. Natarajan S, Williamson D, Stiltz AJ, Harding KG (2000). Advances in wound care and healing technology. *American Journal of Clinical Dermatology* 1: 269–275.
22. Robson MC, Steed DL, Franz MG (2001). Wound healing: Biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Current Problems in Surgery* 38: A1-140.
23. Clark RAF (1998). Overview and General Considerations of Wound Repair. *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair* 3–33. doi:10.1007/978-1-4615-1795-5_1.
24. Guo S, Dipietro LA (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of dental research* 89: 219–229.
25. McCulloch J, Kloth L, Feedar J (1990). Wound healing : alternatives in management.
26. Williams DT, Harding K (2003). Healing responses of skin and muscle in critical illness. *Critical care medicine* 31.
27. Bennett NT, Schultz GS (1993). Growth factors and wound healing: Biochemical properties of growth factors and their receptors. *The American Journal of Surgery* 165: 728–737.
28. Busti AJ, Hooper JS, Amaya CJ, Kazi S (2005). Effects of Perioperative Antiinflammatory and Immunomodulating Therapy on Surgical Wound Healing. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 25: 1566–1591.
29. McCulloch J, Kloth L, Feedar J (1990). Wound healing : alternatives in management.
30. Karukonda SRK, Flynn TC, Boh EE, McBurney EI, Russo GG, Millikan LE (2000). The effects of drugs on wound healing: part 1. *International Journal of Dermatology* 39: 250–257
31. Schwartz (2005). Schwartz’s Principles of Surgery 8th Ed. Oral Surgery p 223. doi:10.1007/978-3-540-49975-6_3.

32. Glim JE, van Egmond M, Niessen FB, Everts V, Beelen RHJ (2013). Detrimental dermal wound healing: What can we learn from the oral mucosa? *Wound Repair and Regeneration* 21: 648–660.
33. Lang NP, Lindhe J (2015). Clinical Periodontology and Implant Dentistry, 2 Volume Set, 6th Edition. Clinical Periodontology and Implant Dentistry.
34. Larjava H (2013). Oral Wound Healing: An Overview. *Oral Wound Healing: Cell Biology and Clinical Management* 1–10. doi:10.1002/9781118704509.CH1.
35. Menke NB, Ward KR, Witten TM, Bonchev DG, Diegelmann RF (2007). Impaired wound healing. *Clinics in Dermatology* 25: 19–25.
36. Edwards R, Harding KG (2004). Bacteria and wound healing. *Current Opinion in Infectious Diseases* 17: 91–96.
37. Deppermann C, Kubes P (2016). Platelets and infection. *Seminars in Immunology* 28: 536–545.
38. Varga-Szabo D, Pleines I, Nieswandt B (2008). Cell Adhesion Mechanisms in Platelets. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 28: 403–413.
39. Weibrich G, Kleis WKG, Buch R, Hitzler WE, Hafner G (2003). The Harvest Smart PRePTM system versus the Friadent-Schütze platelet-rich plasma kit. *Clinical Oral Implants Research* 14: 233–239.
40. Yeaman MR (n.d.). The Role of Platelets in Antimicrobial Host Defense.
41. Yeaman MR (2010). Bacterial-platelet interactions: Virulence meets host defense. *Future Microbiology* 5: 471–506.
42. Hamzeh-Cognasse H, Damien P, Chabert A, Pozzetto B, Cognasse F, Garraud O (2015). Platelets and infections - Complex interactions with bacteria. *Frontiers in Immunology* 6: 82.
43. Yeaman MR (n.d.). Platelets in defense against bacterial pathogens. doi:10.1007/s00018-009-0210-4.
44. Yeaman MR (2014). Platelets: at the nexus of antimicrobial defence. *Nature Reviews Microbiology* 12: 426–437.

45. Eppley BL, William Pietrzak DS, Blanton M (2006). CME Platelet-Rich Plasma: A Review of Biology and Applications in Plastic Surgery 118: 147.
46. Lacci KM, Dardik A (2010). Platelet-Rich Plasma: Support for Its Use in Wound Healing. *YALE JOURNAL OF BIOLOGY AND MEDICINE* 83: 1–9.
47. Jaehoon C, Kyung WM, Hak C. The efficacy and safety of platelet rich plasma and adipose derived stem cells. An update. *Archives of Plastic Surgery*. 2012; 585-92.
48. HOSGOOD G (1993). Wound Healing: The Role of Platelet-Derived Growth Factor and Transforming Growth Factor Beta. *Veterinary Surgery* 22: 490–495.
49. Maes C, Carmeliet P, Moermans K, Stockmans I, Smets N, Collen D, Bouillon R, Carmeliet G (2002). Impaired angiogenesis and endochondral bone formation in mice lacking the vascular endothelial growth factor isoforms VEGF164 and VEGF188. *Mechanisms of Development* 111: 61–73.
50. Bennett SP, Griffiths GD, Schor AM, Leese GP, Schor SL (2003). Growth factors in the treatment of diabetic foot ulcers. doi:10.1002/bjs.4019.
51. Tokunaga A, Hunt TK (1993). Insulin-like growth factor binding protein-3 is present in the alpha-granules of platelets. *Endocrinology* 132: 996–1001.
52. Paichitrojjana A, Paichitrojjana A (2022). Platelet Rich Plasma and Its Use in Hair Regrowth: A Review. doi:10.1136/bmjsem-2015-000060.
53. Gible JW, Ness PM (1990). Fibrin glue: the perfect operative sealant? *Transfusion* 30: 741–747.
54. Whitman DH, Berry RL, Green DM (1997). Platelet gel: An autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 55: 1294–1299.
55. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T (n.d.). Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 69: 201–206.
56. Weibrich G, Kleis WKG, Hafner G, Hitzler WE, Wagner W (2003). Comparison of platelet, leukocyte, and growth factor levels in point-of-care platelet-enriched plasma, prepared using a modified Curasan kit, with preparations received from a local blood bank. *Clinical Oral*

Implants Research 14: 357–362.

57. Schlegel KA, Donath K, Rupprecht S, Falk S, Zimmermann R, Felszeghy E, Wiltfang J (2004). De novo bone formation using bovine collagen and platelet-rich plasma. *Biomaterials* 25: 5387–5393.
58. Schlegel KA, Zimmermann R, Thorwarth M, Neukam FW, Klongnoi B, Nkenke E, Felszeghy E (2007). Sinus floor elevation using autogenous bone or bone substitute combined with platelet-rich plasma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 104: e15-25.
59. Wang X, Zhang Y, Choukroun J, Ghanaati S, Miron RJ (2017). Behavior of Gingival Fibroblasts on Titanium Implant Surfaces in Combination with either Injectable-PRF or PRP. *International Journal of Molecular Sciences* 18.
60. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, 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: e37–e44.
61. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, J Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B, Angeles L (n.d.). Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part III: Leucocyte activation: A new feature for platelet concentrates? doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.010.
62. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, 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: e45–e50.
63. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard M-O, Schoeffler C, Dohan SL, J Dohan AJ, Mouhyi J, Dohan DM, Angeles L (n.d.). Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.011.
64. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, Dohan DM (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part V: Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*

101: 299–303.

65. Diss A, Dohan DM, Mouhyi J, Mahler P (2008). Osteotome sinus floor elevation using Choukroun's platelet-rich fibrin as grafting material: a 1-year prospective pilot study with microthreaded implants. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology* 105: 572–579.
66. Choukroun J, Braccini F, Diss A, Giordano G, Doglioli P, Dohan DM (2007). [Influence of platelet rich fibrin (PRF) on proliferation of human preadipocytes and tympanic keratinocytes: A new opportunity in facial liposstructure (Coleman's technique) and tympanoplasty?]. *Revue de Laryngologie - Otologie - Rhinologie* 128: 27–32.
67. Braccini F, Tardivet L, Dohan Ehrenfest DM (2009). [The relevance of Choukroun's Platelet-Rich Fibrin (PRF) during middle ear surgery: preliminary results]. *Revue de Laryngologie - Otologie - Rhinologie* 130: 175–180.
68. Monaco JAL, Lawrence WT (2003). Acute wound healing: An overview. *Clinics in Plastic Surgery* 30: 1–12.
69. Miron RJ, Zucchelli G, Pikos MA, Salama M, Lee S, Guillemette V, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Wang H-L, *et al.* (2017). Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. *Clin Oral Invest* 21: 1913–1927.
70. Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, Landes C, Sader R, Kirkpatrick CJ, Choukroun J (n.d.). Advanced Platelet-Rich Fibrin: A New Concept for Cell-Based Tissue Engineering by Means of Inflammatory Cells. doi:10.1563/aaid-joi-D-14-00138.
71. Choukroun J, Ghanaati S (2018). 0123456789) 1 3. *Eur J Trauma Emerg Surg* 44: 87–95.
72. Choukroun J, Ghanaati S (2017). Introducing the Low-Speed Centrifugation Concept. *Platelet Rich Fibrin in Regenerative Dentistry: Biological Background and Clinical Indications* 33–46. doi:10.1002/9781119406792.CH3.
73. He L, Lin Y, Hu X, Zhang Y, Wu H (2009). A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology* 108: 707–713.
74. Marcio (n.d.). Mourão Obtenção da fibrina rica em plaquetas injetável (i-PRF) e sua

polimerização com enxerto ósseo: nota técnica Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: technical note polymerization with bone g.... doi:10.1590/0100-69912015006013.

75. Yelamali T, Saikrishna • D (n.d.). Role of Platelet Rich Fibrin and Platelet Rich Plasma in Wound Healing of Extracted Third Molar Sockets: A Comparative Study. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*. doi:10.1007/s12663-014-0638-4.
76. Zhang Y, Tangl S, Huber CD, Lin Y, Qiu L, Rausch-Fan X (2012). Effects of Choukroun's platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with deproteinized bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation: A histological and histomorphometric study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 40: 321–328.
77. Sharma A, Pradeep AR (2011). Treatment of 3-Wall Intrabony Defects in Patients With Chronic Periodontitis With Autologous Platelet-Rich Fibrin: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Periodontology* 82: 1705–1712.
78. Eren G, Atilla G (2014). Platelet-rich fibrin in the treatment of localized gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial. *Clinical Oral Investigations* 18: 1941–1948.
79. Nacopoulos C, Dontas I, Lelovas P, Galanos A, Vesalas AM, Raptou P, Mastoris M, Chronopoulos E, Papaioannou N (2014). Enhancement of bone regeneration with the combination of platelet-rich fibrin and synthetic graft. *The Journal of Craniofacial Surgery* 25: 2164–2168.
80. Weber SC, Kauffman JJ, Parise C, Weber SJ, Katz SD (2013). Platelet-rich fibrin matrix in the management of arthroscopic repair of the rotator cuff: A prospective, randomized, double-blinded study. *American Journal of Sports Medicine* 41: 263–270.
81. Forbes JM, Cooper ME (2013). Mechanisms of diabetic complications. *Physiological Reviews* 93: 137–188.
82. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus DEFINITION AND DESCRIPTION OF DIABETES MELLITUS (2014). . doi:10.2337/dc14-S081.
83. Okaiyeto K, Oguntibeju OO (2021). Trends in diabetes research outputs in South Africa over

- 30 years from 2010 to 2019: A bibliometric analysis. *Saudi Journal of Biological Sciences* 28: 2914–2924.
84. Eren G, Atilla G (2014). Platelet-rich fibrin in the treatment of localized gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial. *Clinical Oral Investigations* 18: 1941–1948.
 85. Gonzalez RG, Barnett P, Aguayo J, Cheng H-M, Chylack LT (n.d.). Direct Measurement of Polyol Pathway Activity in the Ocular Lens.
 86. Definition of Diabetes mellitus (n.d.). . doi:10.1055/a-0584-6223.
 87. Efendic S, Ostenson CG (1993). Hormonal responses and future treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM)*. *Journal of Internal Medicine* 234: 127–138.
 88. de Gruyter W, Berlin , York N, Jeppsson J-O, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, Miedema K, *et al.* (2002). /Since 1998 have been printed in (*Eur. J Clin Chem Clin Biochem/Since* 40: 875–889.
 89. Li W, Huang E, Gao S (2017). Type 1 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairments: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer's Disease* 57: 29–36.
 90. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (2011). . doi:10.2337/dc11-S062.
 91. Mattila TK, de Boer A (2010). Influence of intensive versus conventional glucose control on microvascular and macrovascular complications in type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* 70: 2229–2245.
 92. Classification and Diagnosis of Diabetes (2015). . doi:10.2337/dc15-S005.
 93. Sangwan A, Tewari S, Singh H, Sharma RK, Narula SC (2013). Periodontal Status and Hyperlipidemia: Statin Users Versus Non-Users. *Journal of Periodontology* 84: 3–12.
 94. Huynh T (n.d.). IDF DIABETES ATLAS 2017.
 95. Alebiosu O (n.d.). IDF DIABETES ATLAS Seventh Edition.
 96. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, Cavan D, Shaw JE, Makaroff LE (2017). IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice* 128: 40–50.
 97. Wu Y-Y, Xiao E, Graves DT (2015). Diabetes mellitus related bone metabolism and

- periodontal disease. *International Journal of Oral Science* 7: 63–72.
98. Bartold PM (2006). Periodontal tissues in health and disease: Introduction. *Periodontology* 2000 40: 7–10.
 99. Lindhe J, Meyle J (2008). Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *The Authors Journal compilation* 35: 282–285.
 100. Bartold PMark, Narayanan ASampath (1998). Biology of the periodontal connective tissues 278.
 101. Becker J, Schuppan D, Rabanus J-P, Rauch R, Niechoy U, Gelderblom HR (1991). The Journal of Histochemistry and Cytochemistry Immunoelectron Microscopic Localization of Collagens Type I, V, VI and of Procollagen Type III in Human Periodontal Ligament and Cementum' 39: 103–110.
 102. F. A. Carranza, "Newman and Carranza's Clinical Periodontology," Newman Carranza's Clin. Periodontol., vol. 12th, 2014.
 103. Parfitt AM (1983). Public Health Commons Recommended Citation Recommended Citation Parfitt. *Hospital Medical Journal Henry Ford Hospital Medical Journal* 31: 209–210.
 104. Akman AC, Ilarslan YD, Yücel Ö, Dursun E (2015). Periodontal Rejenerasyonun Biyolojik Prensipleri.
 105. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA (2019). Newman and Carranza's clinical periodontology / [edited by] Michael G. Newman, Henry H. Takei, Perry R. Klokkevold, Fermin A Carranza. 1–994.
 106. F. A. Carranza, "Newman and Carranza's Clinical Periodontology," Newman Carranza's Clin. Periodontol., vol. 13th, 2018.
 107. Niemiec BA (2008). Periodontal Disease. *Topics in Companion Animal Medicine* 23: 72–80.
 108. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE (2005). Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity. *Journal of Clinical Microbiology* 43: 5721–5732.
 109. Meyle J, Chapple I (2015). Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology* 2000 69: 7–17.
 110. Kudiyirickal MG, Pappachan JM (2015). Diabetes mellitus and oral health. *Endocrine* 49:

27–34.

111. Loe H (1993). Periodontal disease: The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 16: 329–334.
112. Casanova L, Hughes FJ, Preshaw PM (2014). Diabetes and periodontal disease: a two-way relationship. doi:10.1038/sj.bdj.2014.907.
113. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, Taylor R (2012). Periodontitis and diabetes: a two-way relationship Matrix metalloproteinase NHANES National Health and Nutrition Examination Survey 55: 21–31.
114. Schmidt AM, Yan S du, Wautier JL, Stern D (1999). Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circulation research* 84: 489–497.
115. Karjalainen KM, Knuuttila MLE, Dickhoff KJ von (1994). Association of the Severity of Periodontal Disease With Organ Complications in Type 1 Diabetic Patients. *Journal of Periodontology* 65: 1067–1072.
116. Finestone AJ, Boorujy SR (n.d.). Diabetes Mellitus and Periodontal Disease.
117. Collin H-L, Uusitupa M, Niskanen L, Kontturi-Närhi V, Markkanen H, Koivisto A-M, Meurman JH (1998). Periodontal Findings in Elderly Patients With Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *Journal of Periodontology* 69: 962–966.
118. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, Pettiti DJ (1996). Severe Periodontitis and Risk for Poor Glycemic Control in Patients with Dependent Diabetes Mellitus; Severe Periodontitis and Risk for Poor Glycemic Control in Patients2010;Dependent Diabetes Mellitus. *J Periodontol* 67: 1085–1093.
119. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple IL, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS, *et al.* (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Periodontology and Journal of Clinical Periodontology* 45: 45.
120. Lang NP, Mark Bartold P (2018). Periodontal health. *Journal of Periodontology and Journal of Clinical Periodontology*. doi:10.1002/JPER.16-0517.
121. Huang S, Li Z, He T, Bo C, Chang J, Li L, He Y, Liu J, Charbonneau D, Li R, *et al.* (2016).

Microbiota-based Signature of Gingivitis Treatments: A Randomized Study OPEN.
doi:10.1038/srep24705.

122. Davis IJ, Wallis C, Deusch O, Colyer A, Milella L (2013). A Cross-Sectional Survey of Bacterial Species in Plaque from Client Owned Dogs with Healthy Gingiva, Gingivitis or Mild Periodontitis. *PLoS ONE* 8: 83158.
123. Chapple IL, Mealey BL, van Dyke TE, Mark Bartold P, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger ML, Genco RJ, Glogauer M, Goldstein M, *et al.* (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol* 45: 68–77.
124. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile W v, Graziani F, *et al.* (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol* 45.
125. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS, Tonetti M (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Periodontology and Journal of Clinical Periodontology* 45.
126. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes THE INTERNATIONAL EXPERT COMMITTEE* (2009). . doi:10.2337/dc09-9033.
127. Sculean A, Gruber R, Bosshardt DD (2014). Soft tissue wound healing around teeth and dental implants. *Journal of clinical periodontology* 41: S6–S22.
128. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M (2008). PERSPECTIVE ARTICLE: Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration* 16: 585–601.
129. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, Choukroun J (2017). Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review. <https://home.liebertpub.com/teb> 23: 83–99.
130. Tsai CH, Shen SY, Zhao JH, Chang YC (2009). Platelet-rich fibrin modulates cell proliferation of human periodontally related cells in vitro. *Journal of Dental Sciences* 4:

130–135.

131. Dohan Ehrenfest DM, 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: 158–167.
132. Clark RAF (2001). Fibrin and Wound Healing. *Annals of the New York Academy of Sciences* 936: 355–367.
133. Clipet F, Tricot S, Alno N, Massot M, Solhi H, Cathelineau G, Perez F, de Mello G, Pellen-Mussi P (2012). In vitro effects of Choukroun's platelet-rich fibrin conditioned medium on 3 different cell lines implicated in dental implantology. *Implant dentistry* 21: 51–56.
134. Sci-Hub | In vitro effects of Choukroun's PRF (platelet-rich fibrin) on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes, preadipocytes, and maxillofacial osteoblasts in primary cultures. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 108(3), 341–352 | 10.1016/j.tripleo.2009.04.020 (n.d.). Available at: <https://sci-hub.se/10.1016/j.tripleo.2009.04.020>. [Accessed: 5 January 2023].
135. Vahabi S, Vaziri S, Torshabi M, Esfahrood ZR, Rezaei Esfahrood Z (2015). Effects of Plasma Rich in Growth Factors and Platelet-Rich Fibrin on Proliferation and Viability of Human Gingival Fibroblasts. *Journal of Dentistry* 12.
136. Eren G, Kantarcı A, Sculean A, Atilla G (n.d.). Vascularization after treatment of gingival recession defects with platelet-rich fibrin or connective tissue graft. *Clinical Oral Investigations*. doi:10.1007/s00784-015-1697-8.
137. Roy S, Driggs J, Elgharably H, Biswas S, Findley M, Khanna S, Gnyawali U, Bergdall VK, Sen CK (2011). Platelet Rich Fibrin Matrix Improves Wound Angiogenesis via Inducing Endothelial Cell Proliferation. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society* 19: 753.
138. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, Choukroun J. Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review. *Tissue Eng Part B Rev* 2017;23(1):83-99
139. Clark RA. Fibrin and wound healing. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 936:355-67.
140. Vahabi S, Vaziri S, Torshabi M, Rezaei Esfahrood Z. Effects of plasma rich in growth factors and platelet-rich fibrin on proliferation and viability of human gingival fibroblasts. *J Dent*

(Tehran) 2015;12(7): 504-12.

141. Wang Z, Li Z, Dai T, Zong C, Liu Y, Liu B (2016). Molecular Sciences Addition of Adipose-Derived Stem Cells to Mesenchymal Stem Cell Sheets Improves Bone Formation at an Ectopic Site. doi:10.3390/ijms17020070.
142. Eren G, Gürkan A, Atmaca H, Dönmez A, Atilla G (2016). Effect of centrifugation time on growth factor and MMP release of an experimental platelet-rich fibrin-type product. doi:10.3109/09537104.2015.1131253.
143. Passaretti F, Tia M, de Pascale M, del Corso M, Sepulveres R, Liguoro D, Valentino R, Beguinot F, Formisano P, Sammartino G (n.d.). Growth-promoting action and growth factor release by different platelet derivatives 1–5. doi:10.3109/09537104.2013.809060.
144. Dohan Ehrenfest DM, de Peppo GM, Doglioli P, Sammartino G (n.d.). Growth Factors 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. doi:10.1080/08977190802636713.
145. Wang Z, Weng Y, Lu S, Zong C, Qiu J, Liu Y, et al. Osteoblastic mesenchymal stem cell sheet combined with Choukroun platelet-rich fibrin induces bone formation at an ectopic site. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2015;103(6):1204-16.
146. Kim EK, Choi E-J (2010). Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases. *BBA - Molecular Basis of Disease* 1802: 396–405.
147. Sci-Hub | Effects of platelet-rich fibrin on human periodontal ligament fibroblasts and application for periodontal infrabony defects. *Australian Dental Journal*, 56(4), 365–371 | 10.1111/j.1834-7819.2011.01362.x (n.d.). Available at: <https://www.sci-hub.ru/10.1111/j.1834-7819.2011.01362.x>. [Accessed: 5 January 2023].
148. Chang IC, Tsai CH, Chang YC (2010). Platelet-rich fibrin modulates the expression of extracellular signal-regulated protein kinase and osteoprotegerin in human osteoblasts. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 95A: 327–332.
149. Kobayashi E, Flückiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, et al. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clin Oral Investig* 2016;20(9):2353-60
150. Dohan Ehrenfest DM, de Peppo GM, Doglioli P, Sammartino G. 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* 2009;27(1):63-9.
151. Gassling V, Douglas T, Warnke PH, Açil Y, Wiltfang J, Becker ST. Platelet-rich fibrin membranes as scaffolds for periosteal tissue engineering. *Clin Oral Implants Res* 2010;21(5):543-9.
 152. Bensaid W, Triffitt JT, Blanchat C, Oudina K, Sedel L, Petite H. A biodegradable fibrin scaffold for mesenchymal stem cell transplantation. *Biomaterials* 2003;24(14):2497- 502.
 153. Tuan TL, Song A, Chang S, Younai S, Nimni ME (1996). In Vitro Fibroplasia: Matrix Contraction, Cell Growth, and Collagen Production of Fibroblasts Cultured in Fibrin Gels. *Experimental Cell Research* 223: 127–134.
 154. Chang YC, Zhao JH. Effects of platelet-rich fibrin on human periodontal ligament fibroblasts and application for periodontal infrabony defects. *Aust Dent J* 2011;56(4):365-71
 155. Mealey BL, Oates TW (2006). Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases. *Journal of Periodontology* 77: 1289–1303.
 156. Lekovic V, Milinkovic I, Aleksic Z, Jankovic S, Stankovic P, Kenney EB, Camargo PM (2012). Platelet-rich fibrin and bovine porous bone mineral vs. platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony periodontal defects. *Journal of Periodontal Research* 47: 409–417.
 157. Hek Fak Derg D (n.d.). Atatürk Üniv.
 158. Sci-Hub | Morbidity of harvesting of chin grafts: a prospective study. *Clinical Oral Implants Research*, 12(5), 495–502 | 10.1034/j.1600-0501.2001.120510.x (n.d.). . Available at: <https://www.sci-hub.ru/10.1034/j.1600-0501.2001.120510.x>. [Accessed: 6 January 2023].
 159. Froum SJ, Ortiz M, Witkin RT, Thaler R, Scopp IW, Stahl SS (1976). Osseous autografts. III. Comparison of osseous coagulum-bone blend implants with open curetage. *Journal of Periodontology* 47: 287–294.
 160. Yukna RA (1990). HTR Polymer Grafts in Human Periodontal Osseous Defects. I. 6-Month Clinical Results. *Journal of Periodontology* 61: 633–642.
 161. Hsu CW, Yuan K, Tseng CC (2009). The negative effect of platelet-rich plasma on the growth of human cells is associated with secreted thrombospondin-1. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology* 107: 185–192.
 162. Rendu F, Brohard-Bohn B (2009). The platelet release reaction: granules' constituents,

secretion and functions. doi:10.1080/09537100120068170.

163. Doruk Koçyiğit İ, Tunalı M, Özdemir H, Kartal Y, Süer BT, Üniversitesi K, Fakültesi H, Cerrahisi Ç, Dalı A, Kırıkkale T, *et al.* (n.d.). İkinci nesil trombosit konsantrasyonunun klinik uygulamaları Clinical application of second generation trombocyte concentration. doi:10.7126/cdj.2012.1238.
164. Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi C, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Diş Hekimliği Bilimleri Merkezi Periodontoloji Bölümü G, Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji C, Tunalı Y, Özdemir D, Gürbüzler D, Oruç P (n.d.). ENDODONTK-periodontal kombine kemik iç defektlerin tedavisinde trombositten zengin fibrin membran ile otojen kemik greftinin kombine kullanımı: olgu sunumu platelet-rich fibrin membrane combined with autogenous bone graft in the treatment of intrabony defect combined with endodontic-periodontal: a case report.
165. Kemikiçi P, Rejeneratif D, Trombositler T, Fibrin Z, Ve M, Grefti OK, Klinik K, Radyolojik V, Değerlendirilmesi O, Arabacı T, *et al.* (2013). Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, Erzurum-Turkey. *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences* 3: 3.
166. Effect of Autologous Platelet Rich Fibrin in Human Mandibular Molar Grade II Furcation Defects-A Randomized Clinical Trial (n.d.). . doi:10.7860/JCDR/2017/23277.9694.
167. Wallace SS, Froum SJ (2003). Effect of Maxillary Sinus Augmentation on the Survival of Endosseous Dental Implants. A Systematic Review 8.
168. Raghoobar GM, Timmenga NM, Reintsema H, Stegenga B, Vissink A (2001). Maxillary bone grafting for insertion of endosseous implants: results after 12–124 months. *Clinical Oral Implants Research* 12: 279–286.
169. Geurs N, Wang I, Shulman L, Jeffcoat M (2001). Retrospective radiographic analysis of sinus graft and implant placement procedures from the Academy of Osseointegration Consensus Conference on Sinus Grafts. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*.
170. Simonpieri DDS A, del Corso DDSt Gilberto Sammartino M, Dohan Ehrenfest DM (2009). The Relevance of Choukroun's Platelet Rich Fibrin and Metronidazole During Complex Maxillary Rehabilitations Using Bone Allograft. Part I: A New Grafting Protocol. doi:10.1097/ID.ObOI3e318198cfOO.

172. Simonpieri A, del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM (2009). The relevance of choukroun's platelet-rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part II: Implant surgery, prosthodontics, and survival. *Implant Dentistry* 18: 220–229.
173. Ridge Preservation Techniques for Implant Therapy Ivan Darby, BDS, PhD, FRACDS (Perio)1/Stephen T. Chen, BDS, MDSc, PhD (n.d.). .
174. Peck MT, Marnewick J, Stephen L (2011). Case Report Alveolar Ridge Preservation Using Leukocyte and Platelet-Rich Fibrin: A Report of a Case. *Case Reports in Dentistry* 2011.
175. 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: 57–63.
176. Nelson SW (1987). The Subpedicle Connective Tissue Graft. *Journal of Periodontology* 58: 95–102.
177. Greenwell H, Bissada NF, Henderson RD, Dodge JR (2000). The Deceptive Nature of Root Coverage Results. *Journal of Periodontology* 71: 1327–1337.
178. Prato GP, Tinti C, Vincenzi G, Magnani C, Cortellini P, Clauser C (1992). Guided Tissue Regeneration Versus Mucogingival Surgery in the Treatment of Human Buccal Gingival Recession. *Journal of Periodontology* 63: 919–928.
179. Petrungaro P (2001). Using platelet-rich plasma to accelerate soft tissue maturation in esthetic periodontal surgery. *Compendium of continuing education in dentistry*.
180. Jankovic s, aleksic z, milinkovic i, dimitrijevic b (n.d.). The coronally advanced flap in combination with platelet-rich fibrin (prf) and enamel matrix derivative in the treatment of gingival recession: a comparative study. *The european journal of esthetic dentistry*.
181. 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: 601–610.
182. Huang l-h, neiva ref, soehren se, giannobile w v, wang h-l (n.d.). The effect of platelet-rich plasma on the coronally advanced flap root coverage procedure: a pilot human trial. Doi:10.1902/jop.2005.76.10.1768.
183. 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: 244–252.

184. Kök Hücre Biyolojisi ve Klinik Uygulamalar. 1, Ankara: Türkiye Bilimler Akademisi, 2009.
185. Eiraku M, Tohgo A, Ono K et al. DNER acts as a neuron-specific Notch ligand during Bergmann glial development. *Nat. Neurosci*, 2005; 8(7): 873-880.
186. Cotter EJ, Ip HSM, Powderly WG et al. Mechanism of HIV protein induced modulation of mesenchymal stem cell osteogenic differentiation. *BMC Musculoskelet Disord*, 2008; 9: 33-44.
187. Wang X, Moutsoglou D. Osteogenic and adipogenic differentiation potential of an immortalized fibroblast like cell line derived from porcine peripheral blood. *In Vitro Cell Dev Biol-Animal*, 2009; 45: 584-591.
188. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, 2007; 131: 1-12.
189. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*, 1981; 292:154-156.
190. Yu J, Vodyanik MA, Otto K et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*, 2007; 318: 1917-1920.
191. Sağsöz H, Ketani MA. Kök hücreler. *Dicle Üniv Vet Fak Derg*, 2008; 1(2): 29-33.
192. Odorico J, Zhang S, Pedersen R. Human embryonic stem cells. 1st. Ed., New York: Garland Science/BIOS Scientific Publishers, 2005, 81-97.
193. Rastegar et al. Mesenchymal stem cells: Molecular characteristics and clinical applications. *World J Stem Cells*, 2010; 2(4): 67-80.
194. Hass R, Kasper C, Böhm S, Jacobs R. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): A comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC. *Cell Communication and Signaling*, 2011; 9(12): 1-14.
195. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, 2007; 131: 1-12.
196. Vatansever HS. Embriyonik kök hücreler. *Sağlıkta Birikim Dergisi*, 2009; 1 (5): 25-44.
197. Markovic O, Markovic N. Cell cross-contamination in cell cultures: the silent and neglected

- danger. In Vitro Cell Dev Biol Anim 1998;34(1):1-8.
198. Koçaklı ZG, Akıllıoğlu K, Doğan A. Vasküler Düz Kas Hücrelerinin İzolasyonu ve Kültürü Archives Medical Review Journal 2015; 24(3):390-401
199. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (Eds.). Isolating cells and growing them in culture. In: Molecular Biology of the Cell, 4th edition, 2002.
200. 13. Freshney RI. Defined media and supplements. In: Freshney RI, ed. Culture of Animal Cells. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2010:99–114
201. Ağaçfıdan A. Hücre kültürü laboratuvarının organizasyonu. Bozkaya E, Yılmaz G, Badur S, ed. Klinik Viroloji ve Viral Enfeksiyonların Laboratuvar Tanısı'nda. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No: 27. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1996: 21-4.
202. Barbul A. Wound healing. Schwartz's Principles of Surgery. Mc Graw Hill Eight edition. 2005; 223
203. Eder F, Meyer F, Nestler G, Halloul Z, Lippert H. Sealing of the hepatic resection area using fibrin glue reduces significant amount of postoperative drain fluid World J Gastroenterol 2005; 11: 5984-5987.
202. Barbul A. Wound healing. Schwartz's Principles of Surgery. Mc Graw Hill Eight edition. 2005; 223
203. Eder F, Meyer F, Nestler G, Halloul Z, Lippert H. Sealing of the hepatic resection area using fibrin glue reduces significant amount of postoperative drain fluid World J Gastroenterol 2005; 11: 5984-5987.
204. Demirel AH, Basar OT, Ongoren AU, Bayram B, Kisakurek M. Effects of primary suture and fi brin sealant on hemostasis and liver regeneration in an experimental liver injury. World J Gastroenterol 2008; 14: 81-84.
205. .Ferrari M, Zia S, Valbonesi M, Henriquet F, Venere G, Spagnolo S, Grasso MA, Panzani I. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. Int J Artif Organs 1987;10(1):47-50.
206. Plachokova AS, Nikolidakis D, Mulder J, Jansen JA, Creugers NH. Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in dentistry: a systematic review. Clin Oral Implants Res 2008;19(6):539-45.
207. Pietrzak WS, Eppley BL. Platelet rich plasma: biology and new technology. J Craniofac

Surg 2005;16(6):1043-54.

208. Ehrenfest DMD, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF). Trends in biotechnology 2009;27(3):158-67.
209. Jo CH, Roh YH, Kim JE, Shin S, Yoon KS. Optimizing platelet-rich plasma gel formation by varying time and gravitational forces during centrifugation. Journal of Oral Implantology 2013;39(5):525-32.
210. Weibrich G, Kleis WK, Hafner G, Hitzler W, Wagner W. Comparison of platelet, leukocyte, and growth factor levels in point-of-care platelet-enriched plasma, prepared using a modified Curasan kit, with preparations received from a local blood bank. Clin Oral Implants Res 2003;14(3):357-62.
211. Choi B-H, Zhu S-J, Kim B-Y, Huh J-Y, Lee S-H, Jung J-H. Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on the viability and proliferation of alveolar bone cells: an in vitro study. Int J Oral Maxillofac Surg 2005;34(4):420-24.
212. Carroll R, Arnoczky S, Graham S, O'Connell S. Characterization of autologous growth factors in Cascade platelet rich fibrin matrix (PRFM). Edison, NJ: Musculoskeletal Transplant Foundation 2005.
213. Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang CQ, Pinto NR, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. Muscles Ligaments Tendons J 2014;4(1):3-9
214. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. Int J Oral Maxillofac Implants 1999;14(4):529-35.
215. Miron, R. J., Moraschini, V., Fujioka-Kobayashi, M., Zhang, Y., Kawase, T., Cosgarea, R., Jepsen, S., Bishara, M., Canullo, L., Shirakata, Y., & Gruber, R. (2021). Use of platelet-rich fibrin for the treatment of periodontal intrabony defects: A systematic review and meta-analysis. Clinical Oral Investigations, 25(5), 2461–2478
216. Vahabi S, Vaziri S, Torshabi M, Rezaei Esfahrood Z. Effects of plasma rich in growth factors and platelet-rich fibrin on proliferation and viability of human gingival fibroblasts. J Dent (Tehran) 2015;12(7): 504-12.

217. Clipet F, Tricot S, Alno N, Massot M, Solhi H, Cathelineau G, et al. In vitro effects of Choukroun's platelet-rich fibrin conditioned medium on 3 different cell lines implicated in dental implantology. *Implant Dent* 2012;21(1):51-6.
218. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Plateletrich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101(3):e56-60
219. Lundquist R, Holmstrøm K, Clausen C, Jørgensen B, Karlsmark T. Characteristics of an autologous leukocyte and platelet-rich fibrin patch intended for the treatment of recalcitrant wounds. *Wound Repair Regen* 2013;21(1):66- 76.
220. Clark RA. Fibrin and wound healing. *Ann N Y Acad Sci* 2001;936:355-67.
221. Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Inchingolo F, Sammartino G, Charrier JB. Platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in human cell cultures: Growth factor release and contradictory results. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110:418-21; author reply 421-2
222. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, Choukroun J. Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review. *Tissue Eng Part B Rev* 2017;23(1):83-99
223. Eren G, Kantarcı A, Sculean A, Atilla G. Vascularization after treatment of gingival recession defects with platelet-rich fibrin or connective tissue graft. *Clin Oral Investig* 2016;20(8):2045-53.
224. Dohan Ehrenfest DM, de Peppo GM, Doglioli P, Sammartino G. 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* 2009;27(1):63-9.
225. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: From pathophysiology to prevention and management. *Lancet*. 2011;378:169-81.
226. Ahmed N. Advanced glycation end products: Role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;67:3-21
227. Fujita N, Sakaguchi I, Kobayashi H, Ikeda N, Kato Y, Minamino M, Ishii M. An extract of the root of *Lithospermum erythrorhizon* accelerates wound healing in diabetic mice. *Biol Pharm Bull* 2003; 26:329-35

228. Verhulst MJ, Loos BG, Gerdes VE, et al. Evaluating all potential oral complications of diabetes mellitus. *FrontEndocrinol (Lausanne)* 2019;10:56. DOI: [10.3389/fendo.2019.00056](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00056).
229. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2011;34:S62-9. doi:10.2337/dc11-S062
230. Bristow IR, Spruce MC. Fungal foot infection, cellulitis and diabetes: a review. *Diabet Med.*, 26 (5):548-51. 2009.
231. A.K. Gupta, S. Humke. The prevalence and management of onychomycosis in diabetic patients. *European Journal of Dermatology*, Volume 10, Number 5, 379-84, 2005.
232. American Diabetes Association. 1701 North Beauregard Street Alexandria. VA 22311. <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/complications.html>
233. Garrow AP, Boulton AJM. Vibration perception threshold- a valuable assessment of neural dysfunction in people with diabetes. *Diabet Metab Res Rev.*, 22:411–441, 2006
234. Birdee GS, Yeh G. Complementary and alternative medicine therapies for diabetes: a clinical review. *Clinical Diabetes* 2010; 28:1547- 57.
235. AADE. Role of the diabetes educator in inpatient diabetes management. *The Diabetes Educator*. 2018;44(1):57-6
236. Nanci A, Bosshardt D. Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontology* 2000. 2006; 40: 11-28.
237. Lin N-H, Gonthos S, Bartold PM. Stem cells and periodontal regeneration. *Australian Dental Journal* 2008; 53: 108-121.
238. Hakkı SS, Demiralp B, Nohutçu RM. Periodontal rejenerasyon ve dentin. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*.2005; 29(4): 43-48.
239. Clayton W Jr and Elasy TA. A Review of the pathophysiology, classification, and treatment of foot ulcers in diabetic patients. *Clinical Diabetes* 2009; 27(2): 5258.
240. Goel A, Windsor J, Gregory R, Effects of platelet-rich fibrin on human gingival and periodontal ligament fibroblast proliferation from chronic periodontitis versus periodontally healthy subjects 2021 Aug;7(4):436-442.
241. Gupta S, Jain A, Kansal S, Gupta J, Bhansali A, Influence of periodontitis and diabetes on structure and cytokine content of platelet-rich fibrin 2022 Jun 14. doi: 10.1111/odi.14275.

doi: 10.1002/cre2.370. Epub 2021 Jan 14.

242. Rudresh V, Suchetha A, Srirangarajan S, Prabhu S, Rao R, Does the diabetes status of an individual have effects on mechanical and biologic properties of platelet-rich fibrin? An in vitro comparative evaluation 2022 Oct 21;53(10):840-849.doi: 10.3290/j.qi.b3418735.
243. Duthie EH, Katz PR, Malone ML. Practice of Geriatrics, Fourth Edition, 2007, Hepatobiliary Disorders, Chapter 41, Saunders Elsevier, Philadelphia.
244. Roman SH, Harris MI. Management of diabetes mellitus from a public health perspective. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 1997; 26(3): 443-74.
245. Mishali M, Omer H, Heymann AD. The importance of measuring self-efficacy in patients with diabetes. Family Practice 2011; 28(1): 82-7.
246. Koopmanschap M. Coping with type 2 diabetes: The patient's perspective. Diabetologia 2002; 45(7):18-22.
247. Satman, I., Yılmaz, T., Sengül, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S., Bastar, I., Tutuncu, Y., Sargin, M., Dinccag, N., Karsidag, K., Kalaca, S., Ozcan, C., King, H., 2002. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: result of the Turkish diabetes epidemiology study. Diabetes Care 25, 1551-1556.
248. Bozkurt Ş, Dede F, Ballı U, Durmuşlar C, Can M, Kuzu F, The Effect of Diyabetes on the Growth Factors Levels of Platelet Rich Fibrin in Patients with Chronic Periodontitis 2020 Feb;24(2):823-832.doi: 10.1007/s00784-019-02944-7. Epub 2019 Jun 13.
249. Diabetes Control and Complications trial research Group. (DCCT) Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the diabetes control and complications trial. JAMA. 1996; 276(17): 1409- 1415
250. Faridi Z, Liberti L, Shuval K, Northrup V, Ali A, Katz DL. Evaluating the impact of mobile telephone technology on type 2 diabetic patients' self-management: the NICHE pilot study. Journal of Evaluation in Clinical Practice. 2008; 14(3): 465-469
251. Morrison WB, Ledermann HP. Work-up of the diabetic foot. Radiol Clin North Am 2002; 40:1171-1192
252. Dohan Ehrenfest, D. M., del Corso, M., Diss, A., Mouhyi, J., &Charrier, J. B. (2010). Three-dimensional architecture and cell compo-sition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane.Journal of Periodontology,81(4), 546–555

253. Masuki H, Okudera T, Watanabe T, Suzuki M, Nishiyama M, Growth factor and pro-inflammatory cytokine contents in platelet-rich plasma (PRP), plasma rich in growth factors (PRGF), advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), and concentrated growth factors (CGF) 2016 Dec;2(1):19. doi: 10.1186/s40729-016-0052-4. Epub 2016 Aug 22.
254. Kobayashi, E., Flückiger, L., Fujioka-Kobayashi, M., Sawada, K., Sculean, A., Schaller, B., & Miron, R. J. (2016). Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clinical Oral Investigations*, 20(9), 2353–2360.
255. Ravi S, Santhanakrishnan M Mechanical, chemical, structural analysis and comparative release of PDGF-AA from L-PRF, A-PRF and T-PRF - an in vitro study 2020 Sep 11;24:16. doi: 10.1186/s40824-020-00193-4. eCollection 2020.
256. Mirhaj M, Salehi S, Tavakoli M, Varshosaz J, Labbaf S, Comparison of physical, mechanical and biological effects of leucocyte-PRF and advanced-PRF on polyacrylamide nanofiber wound dressings: In vitro and in vivo evaluations 2022 Oct;141:213082. doi: 10.1016/j.bioadv.2022.213082. Epub 2022 Aug 18.
257. Sterczala B, Chwilchowska A, Szwedowicz U, Kobielarz M, Impact of APRF+ in Combination with Autogenous Fibroblasts on Release Growth Factors, Collagen, and Proliferation and Migration of Gingival Fibroblasts: An In Vitro Study 2022 Jan 21;15(3):796. doi: 10.3390/ma15030796.
258. Pitzurra L, Jansen I, Vries T, Loos B, Effects of L-PRF and A-PRF+ on periodontal fibroblasts in in vitro wound healing experiments 2020 Apr;55(2):287-295 doi: 10.1111/jre.12714. Epub 2019 Nov 28.
259. Miron R, Zuchelli G, Pikos M, Salama M, Kobayashi M, Simonperi A, Ghanaati A, Choukron J, Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review 2017 Jul;21(6):1913-1927. doi: 10.1007/s00784-017-2133-z.
260. Mealey BL, Rose LF. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Endocrinology, Diabetes and Obesity* 2008; 15: 135–141
261. Tunalı M, Erşahan Ş, Aydınbelge M. Periodontal hastalık ile diyabet arasında çift yönlü ilişki. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2014; 23: 28–38.
262. Yılmaz S, Efeoglu E, Noyan U, Kuru B, Kilic AR, Kuru L. The evolution of clinical periodontal therapy. *J Marmara Univ Dent Fac* 1994;2(1):414-423.
263. B.I. Hudson, L.G. Bucciarelli, T. Wendt, T. Sakaguchi, E. Lalla, W. Qu et al. Blockade of receptor for advanced glycation endproducts: a new target for therapeutic intervention in Diabetic complications and inflammatory disorders. *Arch Biochem Biophys* 2003;419: 80-88.
264. Abooj J, Varma S, Suragimath G, Zope S, Pisal A, Modification to the Centrifugation Protocol Increases the Competence of Platelet-rich Fibrin in Controlled Diabetic Patients? A Light Microscopic Study <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10015-1693>

8.EKLER

8.1. EK 1. Bilgilendirilmiş Hasta Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Periodontal hastalıkların tedavi aşamalarında etkili olduğu ve gelecekte mevcut tedavi protokollerini değiştirebileceği ya da yeni destek tedaviler geliştirilebileceği düşünülen, bir takım biyolojik unsurların inceleneceği bir araştırma çalışmasına davet edilmiş bulunmaktasınız.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışmanın amacı, son zamanlarda periodontal tedavilerin birçok aşamasında kullanılmaya başlanan geliştirilmiş trombosit zengin fibrinin (G-TZF) sistemik bir hastalık olan tip 2 diyabetli olan bireylerden elde edilmesi sonrası yara iyileşmesi üzerindeki etkilerinin araştırılmasıdır. Elde edilen bilgiler sonucunda cerrahi bölgeye uygulanan G-TZF materyallerinin yara iyileşmesinde hastanın diyabetinin kontrol altında olduğu ve kontrol altında olmadığı durumlarda etkinliklerinin kıyaslaması yapılarak güncel tedavi yaklaşımlarında yararlarının karşılaştırılması amaçlamaktadır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya katılacak gönüllülerin Tip 2 diyabet dışında tanı konmuş sistemik bir hastalığa sahip olmaması, gebelik ya da laktasyon (emzirme) dönemlerinde bulunmaması, son 3 ay içinde antibiyotik ve yangı azaltıcı ilaç kullanmamış olması, antikoagülan ilaç kullanmıyor olması ve sigara kullanmaması gerekmektedir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

KTÜ Periodontoloji Anabilim Dalına başvuran sistemik olarak sağlıklı hastalar ve tip 2 diyabet hastalarından 10ml'lik tüplere kan örnekleri alınacaktır. Alınan kan örneklerinden geliştirilmiş trombosit zengin fibrin (G-TZF) elde edilecektir. G-TZF'ler periodontal fibroblastik hücre kültürü ortamına yerleştirilecektir. Bu çalışmada kontrol altında olan ve olmayan tip 2 diyabet hastalarından elde edilen G-TZF'nin periodontal fibroblastlardaki yara iyileşmesi uygulamalarına olan katkılarını in vitro olarak incelenmesi planlanmaktadır. Muayenesi ve örnek alımları biten hastaların ihtiyaçları olan rutin periodontal tedavileri yapılacaktır. Bireysel olarak bu araştırmaya katılmanız size uygulanacak mevcut tedavilerde bir farklılığa sebep olmayacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak; doktorunuzun aldığı sözlü medikal öykünüz sırasında net ve doğru bilgiler vermeniz gerekmektedir. Kullandığınız ilaçlar ve mevcut sağlık durumunuzla ilgili olarak araştırmacıyı mutlaka bilgilendirmeniz gerekmektedir. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir. Araştırmaya katılacaklar, çalışma için herhangi bir parasal sorumluluk altına girmeyeceklerdir ve kendilerine de bir ödeme yapılmayacaktır

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı toplamda 21 kişidir. Kan örnekleri alınarak G-TZF elde edilecektir.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre yaklaşık 30 dk' dır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu çalışma, toplumda en sık görülen dental problemlerden biri olan periodontal hastalıkların tedavisinde kullanılan kan biyomateryalleri hakkında bilginizin artmasını sağlayacaktır. Bireysel olarak bu araştırmaya katılmanız size uygulanacak mevcut tedavilerde bir farklılığa sebep olmayacak ve fayda sağlamayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Size bu araştırma için herhangi bir ilaç uygulaması ya da tedavi protokolü uygulanmayacaktır. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

GEBELİK

İşlemler sırasında bakteriyemi riski mevcut olduğundan ve incelenen değerlerin düzeyleri gebelik ve laktasyon (emzirme) dönemlerinde farklılık gösterdiğinden gebe ya da çocuk emziren kadınlar bu çalışmaya katılamazlar. Bu yüzden gebe olmadığınızdan emin olmalısınız. Gebe iseniz, bilginiz dahilinde ancak izniniz alınmadan araştırmadan çıkarılacaksınız.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma öncesi son 3 ay içerisinde, antibiyotik ve uzun süreli antiinflamatuvar ilaçların kullanılmamış olması gerekmektedir. Bununla birlikte çalışmaya dahil edilecek katılımcıların herhangi bir hastalık nedeniyle antikoagülan ilaç kullanmıyor olması gerekmektedir

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Alınan anamnez sırasında çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olmadığınız takdirde, çalışmadan çıkarılacaksınız.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Size çalışma için herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır. Ancak klinik muayene ve kan örneklerinin alımlarının tamamlanmasının ardından, periodontal hastalık teşhisinize uygun olarak ihtiyacınız olan tedavi protokolleri bölümümüzdeki araştırmacı hekiminiz veya diğer hekimlerimiz tarafından tamamlanacaktır.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Çağatay Mert AYDIN tarafından karşılanacaktır.

Araştırma konusuyla ilgili ve siz gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiği takdirde, siz gönüllü veya yasal temsilciniz zamanında bilgilendirilecektir

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama sonrası, gebe olduğunuzu veya başka bir kronik hastalığınız olduğunu öğrenmeniz durumunda Sorumlu Araştırmacıyı bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05078869777 nolu telefondan Dt. Çağatay Mert AYDIN'a başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?

Çalışmayı destekleyen kurum Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'dir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

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

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile ihtiyacınız olan gerekli dental tedavileriniz tamamlanacaktır. Araştırmacı, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olmadığınız takdirde isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda, yine ihtiyacınız olan gerekli dental tedavileriniz tamamlanacaktır.

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

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

ALINAN BİYOLOJİK MATERYALLERİM NE AMAÇLA KULLANILACAK VE NEREDE İNCELENECEK?

Sizden alınacak kan örnekleri, periodontal hastalığın gelecekte mevcut tedavi protokollerini değiştirebileceği düşünülen biyomateriyallerin hazırlanması için kullanılacak. Hazırlanan G-TZF'ler fibroblastik hücre kültür ortamına uygulanacaktır. G-TZF'lerin laboratuvar ortamında periodontal fibroblastların yara iyileşmesi üzerindeki etkinlikleri incelenerek sistemik olarak sağlıklı hastalar, kontrol altında olan tip 2 diyabet hastalar ve kontrol altında olmayan tip 2 diyabet hastalarından elde edilmesi durumunda olan etkinlikleri karşılaştırılacaktır. Bu inceleme ATİGEN-CELL Hücre ve Doku Kültürü Merkezi Trabzon'da yapılacaktır.

‘Kontrol altında olan ve olmayan tip 2 diyabetli bireylerden elde edilen geliştirilmiş trombositten zengin fibrin (G-TZF) uygulamalarının peridontal fibroblastlardaki yara iyileşmesi üzerindeki etkinliğinin in vitro incelemesi’ araştırması için alınan biyolojik örneklerimin:

- Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum
- İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum
- Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 2 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar

vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum ve istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİ DIŞINDAN YETKİN BİR HEKİM		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : ÇAĞATAY MERT AYDIN
Uyruğu : TÜRKİYE CUMHURİYETİ
Doğum Tarihi :
Telefon (İş) :
E-Posta :
Yazışma Adresi (İş) :

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi	2023
Lisans	KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi	2018
Lise	ERZURUM Fen Lisesi	2013

AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl -Yıl)
1. Yedek Subay	TSK 16. Mknz. Tugay Kom. Loj. Des. Tb. Sıhhiye Böl. Kom. (Bölük komutanı vekili)	2018-2019

YABANCI DİL

İNGİLİZCE

UZMANLIK ALANI

PERİODONTOLOJİ