

T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK PERİODONTİTİSİN TEDAVİSİNDE TÜM AĞIZ  
DEZENFEKSİYON İLE BİR ARADA MİNE MATRİKS  
PROTEİNİNİN KULLANIMI**

**Dt. Seda Özturan**

**DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. M. Cenk HAYTAÇ**

**ADANA – 2011**

T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK PERİODONTİTİSİN TEDAVİSİNDE TÜM AĞIZ  
DEZENFEKSİYON İLE BİR ARADA MİNE MATRİKS  
PROTEİNİNİN KULLANIMI**

**Dt. Seda Özturan**

**DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. M. Cenk HAYTAÇ**

Bu tez, Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından DHF2009D5 nolu proje olarak desteklenmiştir.

**Tez No:**  
**ADANA – 2011**

## KABUL VE ONAY

## TEŞEKKÜR

Bu projenin gerçekleştirilmesinde katkıları olan, doktora eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, kendime örnek aldığım, çalışma hayatım boyunca saygı ve sevgi ile hatırlayacağım çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. M. Cenk HAYTAÇ'a, akademik eğitimim ve çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen hocam Sayın Doç. Dr. Onur ÖZÇELİK'e, Doç. Dr. Haluk Öztunç'a,

İstatistiksel değerlendirme aşamasındaki katkılarından dolayı Sayın Doç. Dr. Gülşah SEYDAOĞLU' na, birlikte çalıştığım Periodontoloji Anabilim Dalı' ndaki değerli asistan arkadaşlarım Murat CÖMERT'e, Eftal YILMAZ'a, değerli çalışma arkadaşımız Sayın İlknur ÇAY'a,

Küçük odamızı kocaman sevgimizle paylaştığımız bütün asistan arkadaşlarıma,

Fakültemizin bana en büyük armağanı olan biricik kardeşlerim Arş. Gör. Dt. S. Andaç Durukan, Arş. Gör. Dt. Şule Nur Kurt ve Arş. Gör. Dt. Burcu Keleş'e, hep yanımda olan annem Nevin Özturan, babam Vedat Özturan ve canım kareşim Burak Özturan'a,

Doğduğu andan itibaren bana güç veren herşeyim biricik kızım Gül Nil Kayalıoğlu'na,

TEŞEKKÜR EDERİM

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Periodontal Hastalıkların etiyolojisi	3
2.1.1. Plak Formasyonu	3
2.1.2. Biyofilim Tabakasının Önemi	4
2.1.3. Periodontal sağlıkta ve hastalıkta periodontal bölgedeki Miroflora	4
2.2. Periodontal Hastalıkların Tedavileri	9
2.2.1. Klasik Periodontal Tedavi	9
2.2.2. Tüm Ağız Dezenfeksiyon(TAD), Tüm Ağız Kök Yüzey10 Düzleştirmesi(TAKD), Aralıklı Kök Yüzey Düzleştirmesi (AKD)	10
2.2.3. Rejeneratif Periodontal Tedavi	15
2.2.3.1. Periodontal Rejenerasyonda kullanılan Biyomalzemeler	17
2.2.3.1.1. Rejeneratif Hücre Tedavisi	18
2.2.3.1.2. Büyüme Faktörleri ve Biyoaktif Moleküller	20
2.2.3.1.3. Mine Matriks Proteini	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1.Hastalar ve Randomizasyon	37

3.1.1.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	37
3.1.2.Çalışmadan Çıkarma Kriterleri	38
3.2. Randomizasyon ve Çalışma Grupları	38
3.3.Çalışma Protokolü	38
3.4.Klinik Ölçümler	40
3.4.1. Plak İndeks (Pİ))	40
3.4.2. Gingival İndeks (Gİ)	40
3.4.3. Kanama İndeksi(Kİ)	41
3.4.4. Cep Derinliği (CD)	41
3.4.5.Gingival Çekilme (GÇ)	41
3.4.6.Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)	41
3.5. İstatiksel Analiz	42
4. BULGULAR	43
4.1. Klinik Bulguları	43
4.1.1. Plak indeks	43
4.1.2. Gingival indeks	44
4.1.3. Kanama indeksi yüzdeleri	46
4.1.4. Gruplara ait CD, GÇ, KAS değerleri	46
4.1.5. TAD ile tedavi de CD, GÇ, KAS ın bölgelere göre dağılımı	48
4.1.6. Tedavi edilen dişlerin lokasyonuna göre klinik parametrelerle İncelenmesi	49
4.1.7. Cep Derinliği Dağılım Yüzdeleri	50
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	64
KAYNAKLAR	67
EK 1	79
EK 2	80
ÖZGEÇMİŞ	82

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<b>Çizelge 3.1.</b> Klinik uygulamalar ve klinik ölçümler	42
<b>Çizelge 4.1.</b> Pİ'nin tedavi başlangıcı ve 3. ayda istatistiksel kıyaslaması.	43
<b>Çizelge 4.2.</b> Gİ'nin tedavi başlangıcı ve 3. ayda istatistiksel kıyaslaması	45
<b>Çizelge 4.3.</b> Kİ'nin tedavi başlangıcı ve 3. ayda yüzde değerlerinin istatistiksel kıyaslaması.	46
<b>Çizelge 4.4.</b> CD, GÇ, KAS'ın tedavinin başlangıcında ve 3. ayda ortalama değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması.	47
<b>Çizelge 4.5.</b> CD, GÇ, KAS'ın kadranslara göre ortalama değerlerinin dağılımı ve istatistiksel olarak kıyaslaması.	49
<b>Çizelge 4.6.</b> CD, GÇ, KAS değerlerinin lokasyona göre istatistiksel kıyaslaması.	50
<b>Çizelge 4.7.</b> CD, 0-5 mm arası ve 6mm üzeri olan ceplerin tedavi başlangıcında ve 3. ayda dağılımının kıyaslaması.	51

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 4.1.** Pİ'nin tedavi periyodundaki ortalama değerlerinin grafiksel Őeması 44

**Şekil 4.2.** Gİ'nin tedavi periyodundaki ortalama değerlerinin grafiksel Őeması 45



## KISALTMALAR DİZİNİ

A.a.	: Aggregatibacter actinomycetemcomitans
AKYD	: Aralıklı Kök Yüzeyi Düzleştirmesi
CD	: Cep Derinliği
DYT	: Diş Yüzey Temizliği
EMD	: Mine Matriks Proteini (Emdogain)
Furk	: Furkasyon ilişkisi
GÇ	: Gingival Çekilme
Gİ	: Gingival indeks
Ig	: İmmunoglobulin
IL	: İnterleukin
KAS	: Klinik Ataçman Seviyesi
Kİ	: Kanama İndeksi
KOÜ (CFU)	: Koloni Oluşturan Ünite (Colony Forming Unit)
KYD	: Kök Yüzeyi Düzleştirmesi
M	: Mobilite
MMP	: Mine Matriks Proteini
P. gingivalis	: Porphyromonas gingivalis
P. intermedia	: Prevotella intermedia
Pİ	: Plak indeks
T. denticola	: Treponema denticola
T. forsythia	: Tannerella forsythia
TAD	: Tüm Ağız Dezenfeksiyonu
TAKYD	: Tüm Ağız Kök Yüzey Düzleştirmesi

## ÖZET

### KRONİK PERİODONTİTİSİN TEDAVİSİNDE TÜM AĞIZ DEZENFEKSİYON İLE BİR ARADA MİNE MATRİKS PROTEİNİNİN KULLANIMI

Periodontal hastalık; periodonsiyumu etkileyen patolojik olaylar olarak tanımlanabilir. Periodonsiyumun enflamatuvar hastalıklarının büyük çoğunluğu bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklanır ve multifaktöriyel bir doğaya sahiptirler. Birçok farklı faktör bu bölgeyi etkileyebilecek olsa da, diş üzerinde biriken mikroorganizmalar (bakteri plağı ve ürünleri) hastalık etyolojisinde baskın rolü oynamaktadır. Bu nedenle periodontal tedavilerde dişlerin üzerindeki ve çevresindeki ceplerden bakteri birikintileri uzaklaştırılır ve kök yüzeyleri düzleştirilir. Periodontal hastalıkların standart tedavisi bir ya da iki hafta aralıklarla 4 seansta yapılan diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi işlemlerinden oluşur. Ancak çevre ağız içi dokuların dezenfeksiyonu yapılmadığından yeniden enfeksiyon riski vardır. Bu nedenle tüm ağız dezenfeksiyon (TAD) protokolu geliştirilmiştir. Tüm ağız diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi 24 saat içerisinde yapılır, ağız içi komşu dokular solusyonlarla yeniden kolonizasyonu önlemek için temizlenir. 50 kronik periodontitisli hastanın dahil edildiği bu çalışmada 12 haftalık zaman zarfında TAD ile bir arada rejeneratif bir materyal olan mine matris proteini (test grubu:20 hasta) uygulamasının kronik periodontitisin tedavisinde ki etkinliği, yalnız TAD (kontrol grubu:15 hasta) ve standart periodontal tedavi (kontrol grubu:15 hasta) ile karşılaştırılmıştır. Plak indeks, gingival indeks tedavi başlangıcında, ve takip eden 3. ,6. , 9. , ve 12. haftalar da, cep derinliği, diş eti çekilmesi, klinik ataçman seviyesi ve kanama indeksi değerlendirmeleri başlangıç ve 12. hafta da yapılmıştır. Bütün tedavi gruplarında belirgin bir klinik kazanç elde edilmiştir. Ancak gruplar arasında bir fark görülememiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Tüm ağız dezenfeksiyon, ağız içi bölgeler, periodontopatojenler, kronik periodontitis

## **ABSTRACT**

### **APPLICATION OF FULL MOUTH DISINFECTION COMBINED WITH ENAMEL MATRIX PROTEINS IN THE TREATMENT OF CHRONIC PERIODONTITIS**

Periodontal disease is caused by the pathological events of periodontium. The majority of the inflammatory periodontal diseases are caused by bacterial infections and have multifactorial nature. The microorganisms that accumulate on the teeth (plaque and its products) seem to play the dominant role in the etiology of the periodontal disease. In the absence of bacterial plaque, none of the systemic disease has initiator effect on periodontitis. Therefore, the treatment of the disease is based on the mechanical removal of subgingival and supragingival biofilms from colonized teeth and root surfaces in order to arrest and control inflammatory processes. A standard treatment strategy for periodontal infections often consists of 4 consecutive sessions of scaling and root planing (per quadrant, at 1- to 2-week intervals), without proper disinfection of the remaining intra-oral niches for periodontopathogens. This could theoretically lead to a reinfection of previously disinfected pockets by bacteria from an untreated region/niche. This study aimed to investigate, over an 12 weeks period, the clinical benefits of an one stage full-mouth disinfection with mine matixs proteins usage in the control of severe periodontitis. Fifty patients with severe adult periodontitis were randomly assigned to test and two control groups. The first control group with 15 patient was scaled and root planed, per quadrant, at 2-week intervals and given standard oral hygiene instructions. The oher control group with 15 patient had one stage full-mouth disinfection alone. In the test group the full mouth disinfection and the regenerative material, enamel matrix proteins that new treatment approaches are used together in the treatment of the chronic periodontitis for the assessment of their efficiency. A one stage full-mouth disinfection was sought by scaling and root planing the 4 quadrants within 24 hours in combination with the application of saline to all intra-oral niches for periodontopathogens. The plaque index, gingival index were recorded at baseline and at 3, 6, 9, and 12 weeks afterwards. Probing depth, bleeding on probing, gingival recession, and clinical attachment level were recorded at baseline and at 12 week afterwards. All of the treatment modalities had a significant probing depth reduction and gain in attachment up to 12 weeks, and had significant improvments in other clinical parameters.

The results of this study showed that all treatment groups provided statistically significant improvement on periodontal health while there were no differences between groups.

**Key Words:** Full mouth disinfection, oral niches, periodonto-pathogens, chronic periodontitis

## 1.GİRİŞ

Kronik periodontitis diş etinde başlayan değişikliklerin derin periodontal dokulara yansıdağı, genelde yavaş ilerleyen kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Diş eti hastalıklarının erken dönemlerdeki tedavisi genellikle diş yüzey temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi işlemlerini kapsamaktadır. Bu aşamalarda dişlerin etrafındaki ceplerden bakteri birikintileri ve diş taşları uzaklaştırılır, kök yüzeyleri düzleştirilir. Bu işlemlerle iltihaba neden olan bakteriler ve toksin maddeler ağızdan uzaklaştırılır. Diş eti hastalıklarının erken safhalarında uygulanan bu işlemler genellikle yüz güldürücü sonuçlar için yeterli olmaktadır. Ancak bazı çalışmalarda hastaların tedavi sonrası ağız içi klinik bulguları sağlıklı görünse de, subgingival mikroflorada *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* gibi patojenlere rastlanmıştır. Bu durumun birkaç sebebi olabilir. Örneğin bazı türler sanıldığı gibi patojen olmayabilirler (hastalıklı bölgelerden sıklıkla izole edilebilmelerine rağmen), bu patojenlere karşı konağın direnci olabilir, bakteriler konak yanıtına karşı koyabilecek sayıya ulaşmamış olabilir, çevresel şartlar bakterilerin oğlması ve hastalığın başlaması için uygun olmayabilir. Bütün bu durumlara ek olarak, tedavi edilen bölgelerin, tedavi edilmeyen derin cepler ve bakterilerin tutunabildiği ağız içi bölgelerden kaynaklı olarak yeniden enfeksiyonu tartışılan bir konudur. Bu sebeple periodontal tedavinin etkinliğini artırabilmek için, tüm ağız kök düzleştirilmesi (24 saat içerisinde, iki seans) ile birlikte klorheksidin kullanımı yapılarak standart tedaviye (tek çeyrek çenenin kök düzenlemesinin 1 saatlik seanslar halinde 2 hafta aralıklarla yapılması) göre daha iyi mikrobiyolojik ve klinik sonuçlar elde edilmeye çalışılmıştır. Periodontitisin tedavisinde amaçlanan, yumuşak ve sert dokunun hastalık nedeniyle ortadan kalkmasıyla meydana gelmiş yapısal bozukluğun düzeltilmesidir. Bazı istisnalar dışında, kaybedilmiş dokunun geri kazanılması mümkün değildir. Kaybedilen dokuların rejenerasyonun sağlanabilmesi için rejeneratif materyallerin tedavi sırasında uygulanması gerekir. Bu

prospektif tez çalışmasında periodontal tedavide daha iyi sonuçlar elde edilmesi amacıyla tüm ağız dezenfeksiyon tekniğine ek olarak rejaenaratif bir materyal olan mine matriks proteininin kullanımının tedaviye sağlayacağı muhtemel kazançlar değerlendirilmiştir. Literatürde tüm ağız dezenfeksiyon ve mine matriks proteini ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır, daha ileri ve yeni araştırmalara gereksinim duyulmaktadır. Ayrıca tüm ağız dezenfeksiyon ile mine matriks proteinin beraber kullanımı daha önce denenmemiş bir yöntemdir. Bu tez çalışması, günümüzde oldukça popüler olan bu iki ayrı tedavi seçeneğinin beraber kullanımının etkinliği klinik parametreler ile değerlendirildiği ilk çalışma olması nedeniyle özgün bir araştırmadır.

## 2.GENEL BİLGİLER

Periodontal hastalık; periodonsiyumu etkileyen patolojik olaylar olarak tanımlanabilir<sup>1</sup>. Periodonsiyumun enflamatuvar hastalıklarının büyük çoğunluğu bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklanır ve multifaktöriyel doğaya sahiptirler<sup>2</sup>. Birçok farklı faktör bu bölgeyi etkileyebilecek olsa da, diş üzerinde biriken mikroorganizmalar (bakteri plağı ve ürünleri) hastalık etyolojisinde baskın rolü oynamaktadır. Bakteriyal plak yokluğunda, periodonsiyumu etkileyen sistemik hastalıklardan hiçbirisinin periodontitisi başlatıcı etkisi yoktur<sup>3</sup>.

### 2.1. PERİODONTAL HASTALIKLARIN ETİYOLOJİSİ

#### 2.1.1 Plak Formasyonu

Ağız kavitesinde, bütün yüzeyler (sert ve yumuşak dokular) pelikül ile kaplıdır. Bu plak formasyonunun ilk fazıdır. İtinayla ve tamamiyle yapılmış bir polisaj sonrasında dahi bir iki saniye içerisinde ince, tükürük kaynaklı, kazanılmış pelikül diş yüzeylerini kaplar. Pelikül, glikoproteinler, prolinden ve histadinden zengin proteinler, fosfoproteinler (statherin vs), enzimler (amilaz), bakteri adezyonunu sağlayabilecek diğer molekülleri (reseptörleri) içerir<sup>5,6</sup>.

Bakteriler diş yüzeyinde pelikül olmadan kolonize olamamaktadırlar ve kolonizasyon birkaç saat almaktadır. Ancak çalışmalarda profilaksiden birkaç saniye sonra, erken dönem eklentilerinde bakteriler bulunmuştur. Erken dönemde (2 saat) diş yüzeylerinden alınan pelikül örneklerinin çevreden seçici olarak absorbe ettiği amino asitlere bağlı olarak, tükürük amino asit kompozisyonundan farklı bir yapıya sahip olduğu bulunmuştur. Pelikül oluşumundan sonra ilk aşama, bakterilerin diş yüzeyine tutunmasıdır. Sonrasında bakterilerin yüzeylere geri dönüşümlü adezyonu gelişir. Bakteri ve yüzey arasında belirli bir mesafe vardır (50nm) ve iki yüzey arası etkileşimde van der waals, elektrosatik, repulsive kuvvetler etkilidir<sup>4</sup>. Başlangıç adezyonundan sonra bakteri ve yüzeyler

arasında sıkı bir bağlantı sağlayacak spesifik etkileşimler kurulur (kovolent, hidrojen, iyonik bağlar). Bakteri ve pelikül arasındaki bağlanma, organizmalar ve konak yüzeyinde bulunan reseptörlerle alınan özel ekstrasellüler protein yapılarıyla olur ve türe özgüdür. Son olarak yüzeyde kolonizasyon oluşur ve biofilm oluşabilir. Biofilm gelişimi; Intraoral yüzeylere sıkı tutunan mikroorganizmaların çoğalmasıyla, yeni oluşan bakteri kümelerinin ve mikrokolonilerin oluşması sonucunda gerçekleşir. Bu faz ilerledikçe yeni mekanizmalar gelişmeye başlar çünkü, intrabakteriyel bağlantılar oluşmaya başlar<sup>5,6</sup>.

### **2.1.2 Biyofilm Tabakasının Önemi**

Dental biyofilm tabakası, sıvı ile dolu ağız ortamında bulunan yüzeylerde izlenen kompleks mikrobiyal bir yapıdır<sup>4,6</sup>. Kısmen sindirime uğramış gıda birikintilerinden, epitel hücrelerinden, non-sepsifik elementler, protozoalar, lökositler, musin ve mikroorganizmalardan oluşmaktadır. Biyofilm tabakası periodontal hastalık oluşumunda primer etiyolojik ajan olduğundan klinik olarak çok büyük öneme sahiptir. Başlangıçta dişle bakteri etkileşimi sonucu oluşan biyofilm tabakası daha sonra mikrobiyal kitle içerisinde farklı bakteri türlerinin fiziko-kimyasal etkileşimleri sonucu olgunlaşır<sup>5</sup>. Böylece, m.o. ların içinde yaşayabilecekleri, çoğalabilecekleri, genetik yapılarını paylaşabilecekleri, birbirleri ile sinerjistik ve antogonistik etkileşimler kurabilecekleri, tamamen dinamik bir ortam sağlanmış olur<sup>5,7</sup>. Biofilm tabakası içinde bulunan mikroorganizmalar için özellikle antimikrobiyal ajanlara karşı koruyucu bir bariyer görevinde görerek, bu m.o. ların kolonizasyonlarında önemli katkılar sağlamaktadır.

### **2.1.3. Periodontal sağlıkta ve hastalıkta periodontal bölgedeki Mikroflora**

Sağlıklı gingival sulkusta, %85 oranında gram pozitif organizmalar bulunur ve bunların %75' i fakültatif anaeroptur. Sağlıklı floranın %5' likten az bir kısmını spiroketler ile hareketli çomaklar oluşturur<sup>4,8</sup>. Gram negatif mikroflorayı oluşturan mikroorganizma arasında *P. intermedia*, *F. nucleatum*,

Capnocytophaga, Neisseria ve Veillonella sayılabilir<sup>8</sup>. Total bakterilerin %40 ını Actinomyces ve Streptococcus oluşturur. Bunun yanında bazı mikroorganizma türlerinin konak için faydalı ve hatta konağı koruyucu özellikler taşıdığı düşünülmektedir. S. sangius, V. parvula, C. ochracea gibi bakteriler periodontal ataçman kaybının görülmediği, diğer bir deyişle klinik olarak inaktif bölgelerden daha fazla izole edilmektedirler<sup>7,9</sup>. Buna karşın aynı bakterilere aktif periodontal yıkımın görüldüğü bölgelerde daha az rastlanmaktadır. Söz konusu bakterilerin periodontopatojen olduğu kabul edilen mikroorganizmaların kolonizasyonunu ve yaygınlaşmasını engellediği düşünülmektedir. Örneğin S. sanguis tarafından üretilen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, A.a üzerinde öldürücü etki yapmaktadır<sup>4</sup>. Periodontal tedaviden sonra ataçman kazancının fazla görüldüğü bölgelerde C. ochracea ve S. sanguis oranlarının yüksek bulunması bu yaklaşımı destekleyen diğer bir bulgudur. Periodontal hastalık polimikrobiyal karakterli, başlama ve gelişiminde çok sayıda risk faktörlerinin etkili olduğu epi-genetik doğaya sahip bir hastalıktır. Periodontal hastalıklara özgü mikrobiyal türler arasında neden sonuç ilişkisi kurulamamış olmasına rağmen klinik bulgularla belirlenen periodontal hastalık şiddeti ile bazı mikroorganizma türlerinin varlığı arasında bir bağlantıdan söz edilebilir. Periodontal hastalıklarda etkin rol aldığı düşünülen bu mikroorganizmalara periodontopatojen mikroorganizmalar denir. Periodontal hastalıklar normalde birçok bakterinin bulunduğu bir alanda gelişir. Bu nedenle mono enfeksiyonlardaki etken mikroorganizmanın tanımlanmasında kullanılan kriterler göz önüne alınarak periodontal hastalıkları oluşturan spesifik mikroorganizmaları tanımlamak çok zordur. Bu nedenle monoenfeksiyonlar için gerekli olan Koch kuralları periodontal mikroflora için geçerli değildir. Periodontal enfeksiyonlarda anahtar rol oynayan mikroorganizmaları tanımlamak için Socransky 1977 yılında Koch postulatlarını modifiye ederek alternatif kriterler öne sürmüştür<sup>4</sup>. Bu kriterler göz önüne alındığında 1996 yılında ki WWP de P.gingivalis, A.a, T. Forsythus periodontal patojenler olarak kabul edilmiştir. Kronik periodontitisin özgün mikroflorası hakkında yapılan çalışmalar bazı mikroorganizma türlerine daha sıklıkla rastlandığını ortaya koymaktadır<sup>10</sup>. Mikroskopik çalışmalarda subgingival plakta izlenebilen spiroketlerin



oranlarında belirgin artışlar dikkat çekicidir. Kültüre edilebilen plak mikroorganizmalarının %90'ının anaerobik ve %75'lik bölümünün gram negatif olduğu belirlenmiştir. Subgingival mikrofloradan kültüre edilen türler arasında *P.gingivalis*, *T. forsythus*, *P. intermedia*, *C. rectus*, *E. corrodens*, *F. nucleatum*, *A.a*, *Treponema* ve *Eubacterium* türlerine ağırlıklı olarak rastlanmaktadır. Ancak aktif ve inaktif bölgeler birbirleri ile karşılaştırıldığında aktif bölgelerde *C. rectus*, *P. gingivalis*, *B. forsythus*, *P.intermedia*, *F. nucleatum* sayılarında belirgin artışlar söz konusudur. Ayrıca hastalığın ilerleme şiddeti ile *P. gingivalis*, *B. forsythus*, *P.intermedia*, *F. nucleatum* ve *A.a* oranları arasında bir ilişki söz edilebilmektedir<sup>4,10,11</sup>.

**Ağız Boşluğunun Mikrobiyal Ekosistemleri:** Ağız boşluğu çok çeşitli mikroorganizma kolonilerine ev sahipliği yapabilecek eşsiz bir yapıya sahiptir ve periodontopatojen mikroorganizmalar bu dokulara invaze olabilmektedirler<sup>4,6,12</sup>. *P.gingivalis* epitel hücrelerine, *A. Actinomyces* tüm periodontal dokulara, *T. Forsythus* cep epitel hücrelerinin içine invaze olabilmektedirler<sup>12,13</sup>. Oral kavite içerisindeki patojenlerin azalmasını takip edebilmek için yapılan çalışmada, hastalarda total çekim yapılmıştır<sup>14</sup>. Oral kavitede, patojen mikroorganizmaların sayısında tükürkte belirgin azalma izlenmişken, bu üç bakterinin epitel hücrelerinde aynı sayıda değişmeden kaldığı tespit edilmiştir. Bu durum periodontal hastalık ile ilişkili floranın ağız içinde farklı ekosistemlerde barınabileceğini göstermektedir. Ağız belki de yüzlerce minör ekosisteme sahip olsa da; anatomik, çevresel ve mikrobiyolojik özelliklere dayanarak dört farklı major ekosisteme ayırarak bu sistemler tanımlanmıştır<sup>4</sup>.

**Dil Yüzeyi ve Tonsiller:** Dil, lingual folliküller, foramen caecum, dört tip papil (filiform, fungiform, vallat, foliate) gibi anatomik oluşumlara bağlı olarak sığ ve derin fissürler içeren bir yüzeye sahiptir. Bölge bölge değerlendirildiğinde dilin normal florası bilinmemektedir. Ancak gram pozitif bakteriler dil yüzey florasının %70'ini oluşturmaktadırlar. *Streptococcus sanguis* ve *Streptococcus salivarius* bu gruba dahil en çok bulunan bakterilerdir. Bazı sağlıklı bireylerde

düşük oranlarda karyojenik bakteriler ve gram negatif putatif periodontal patojenler (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*) dil florasının da bulunabilir<sup>15</sup>. Periodontal patojenlerin oral kavite içerisinde farklı bölgelerde ki görülme sıklığı değişiklik gösterir. Bazı periodontal patojenler (*Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* ve diğer bazı anaeroblar) tonsilitin de etiyolojisinde yer almaktadır<sup>16</sup>.

**Epitelyal yüzeyler:** Epitelyal yüzeyler, bukkal epitel, dilin ventral yüzeyleri, alveolar mukaza, tükürüğe maruz kalan gingival alanlar ve damağı (sert, yumuşak) içerir<sup>4</sup>. Epitelyal hücreler üzerinde kolonizasyon oluşması bakteriler ve diğer mikroorganizmalar için hücre reseptörlerinin farklılaşması sonucu olur. Oral mikroorganizmalar için epitelyal reseptörler spesifiktir. Keratinize ve keratinize olmayan yüzeyler için farklılık gösterir. Intraoral epitel hücrelerinin özellikle gingival epitelin yenilenme hızının çok yüksek olması bu yüzeylerde mikroorganizmaların yüksek sayılara ulaşmasını engeller. Aslında var olan bu soyulma doğal bir temizleme mekanizmasıdır. Genelde epitelyal yüzeylere ait normal florada streptokoklar baskındır<sup>12,13,16</sup>, ancak dilde buldukları oranlarda değildir. Danser et al.<sup>14</sup> epitelyal yüzeylerdeki bakteri tutunumunu incelemek için yaptıkları çalışma da hastalarda total çekim yaparak oral kavitedeki patojen mikroorganizma sayılarını kontrol etmişlerdir. Dişlerin çekildiği oral kavite içerisinde periopatojenlerin sayılarında belirgin azalma izlenmiştir, ancak bukkal epitel yüzeylerinde patojen sayılarında bir farklılık oluşmamıştır.

**Supragingival yüzeyler:** Diş eti marjininin koronalinde kalan ya da ağız içine açılan alanlar (protez, implant vs.) supragingival yüzeyleri oluştururlar<sup>4,6</sup>. Supragingival diş yüzeylerinde kolonize olan bakteriler, periodontal hastalık bu bölgede izlenmeye başlandığı için çok fazla dikkat çekmiştir. Supragingival diş yüzeyleri tükürük ile yıkanır. Diş yüzeyleri çok hızlı bir şekilde kazanılmış pelikül adı verilen özel tükürük proteinleri ile kaplanır. Pelikül yapısı yüzeyin konağa ait genetik yapısına

ve serbest yüzey enerjisine bağlı olarak değişiklik gösterir<sup>3,4</sup>. Mine, sement, dentin ve restorasyon yüzeylerinde bulunan pelikül ufak farklılıklar gösterebilir<sup>13,17</sup>. Bu farklılıklar dişler üzerinde kolonize olan mikroorganizmalardan kaynaklanır. Ayrıca bu bölgede oral kaviteyi döşeyen epitelde olduğu gibi soyulma izlenmez, bu sebepten plak birikimi için ve dolayısıyla bakteri kolonizasyonu için diğer bölgelere göre daha uygundur.

### **Subgingival diş yüzeyleri ve gingival oluğu döşeyen epitelyum:**

Periodontal hastalık bu bölgede başladığından subgingival ekosistem dik- kat çekmiştir. Çoğu durumda subgingival yüzeyler tükrük ile yıkanmaz. Enflamatuar eksuda olan diş eti oluğu sıvısına ait proteinlere maruz kalırlar. Mikrobiyal biofilm varlığı ile başlatılan diş eti iltihabı bir süre sonra cep oluşumuna neden olmaktadır<sup>4</sup>. Oluşan periodontal cep plak birikimi açısından korunaklı bir bölge oluşturmakta ve artan diş eti oluğu sıvısı sayesinde mineral sıkıntısı çekilmemektedir<sup>12,13,18</sup>. Ayrıca bu subgingival alanlarda kolonize olan mikroorganizmaların konak defans mekanizmasına karşı koyabilecek yada geçebilecek özellikleri vardır. Diş eti oluğu sıvısı antibody ve diğer antibakteriyel proteinleri bolca barındırır<sup>14</sup>. Subgingival alanlar, mikrobiyal kolonizasyonu belirgin bir şekilde etkileyen nötrofil gibi sellüler elementleri de içerir. Ayrıca bu bölgede bulunan subgingival diştaşları da periodontal hastalığın nedeni olmaktan çok plak birikimine neden olduğu için sonuçlarından biri olarak düşünülebilir.

**Tükrük:** Tükrüğe ait ekosistem hareketlidir ve bakterilerin tutanabileceği sabit bir yüzey yoktur. Bu yüzden bazı yazarlar tarafından diğer dört ekosistemde de bulunduğu için farklı bir ekosistem olarak kabul görmez. Ancak bakterilerin bir- birleri ve tükrük ile olan etkileşimleri ağız içindeki bütün ekolojiyi etkilediğinden son derece önemlidir. Yapılan araştırmalarda periodontopatojen olan mikro- organizmalara (siyah pigmentli bakteriler vs) dil yüzeyinde belirgin seviyelerde rastlanmıştır<sup>4,6,13</sup>.

## 2.2. PERİODONTAL HASTALIKLARIN TEDAVİLERİ

### 2.2.1. Klasik Periodontal Tedavi

Periodontitis, gelişiminde mikrobiyal dental plağın rol oynadığı, diş etinde başlayan değişikliklerin derin periodontal dokulara yansıdığı bir hastalıktır. Genelde yavaş ilerleyen kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. İlerleme hızı günlerle ifade edilmez. Ancak hastalığın değişik formları vardır ve ilerleme hızları farklılık gösterir<sup>4,6</sup>. Periodontitisin tedavisinde amaçlanan, enflamasyonun durdurulması, yumuşak ve sert dokuda hastalık nedeniyle meydana gelmiş yapısal bozukluğun düzeltilmesi, rejenerasyonun sağlanmasıdır. Bazı istisnalar dışında, kaybedilmiş dokunun geri kazanılması mümkün değildir. Periodontal dokuların sağlığının kazanılması, sağlıklı dokulardaki yapısal ilişkiyi kaybedilmiş doku seviyesinde yeniden oluşturmakla mümkün olmaktadır. Bu amaçla, periodontal cebin sığlaştırılması ve alveol kemiğinde oluşan yapısal bozuklukların düzeltilmesi gerekir. Tedavi sonucunda, hastanın daha rahat temizleyebileceği bir yapı elde edilmiş olur. Periodontitisin tedavisinde de hastanın ağız hijyen stadardının yükseltilmesi birinci derecede önem taşır. Tedaviden sonra kazanılan sağlığın korunması da ancak bu şekilde mümkündür. Diş eti hastalıklarının erken safhalardaki tedavisi genellikle diş yüzey temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesidir. Bu aşamalarda dişlerin etrafındaki ceplerden bakteri birikintileri, biofilm ve diş taşları uzaklaştırılır ve kök yüzeyleri düzleştirilir. Bu işlemlerle iltihaba neden olan bakteriler ve toksin maddeler ağızdan uzaklaştırılır. Diş eti hastalıklarının erken safhalarında uygulanan bu işlemler genellikle yüz güldürücü sonuçlar için yeterli olmaktadır<sup>19,20,21,22</sup>. Daha ilerlemiş vakalarda cerrahi müdahale gerekebilir. Cerrahi müdahalenin amacı; derin ceplerdeki diştaşlarını ve hastalıklı dokuları ortamdandan uzaklaştırarak iyileşmenin olabilmesi için kök yüzeylerini düzleştirmek ve dişetlerine kolay temizlenebilmesi için şekil vermektir.

## 2.2.2 Tüm Ağız Dezenfeksiyon (TAD), Tüm Ağız Kök Yüzey

### Düzleştirmesi (TAKYD), Aralıklı Kök Yüzey Düzleştirmesi (AKYD)

Periodontal hastalık, etiyolojisinde bakterilerin ve immün cevabın etkin rol oynadığı periodonsiyumun enfeksiyonu olarak tanımlanabilir<sup>8</sup>. Ancak yalnız patojen mikroorganizmaların varlığı kronik periodontitisi başlatmaya yetmez. Hastalığın oluşabilmesi için bakterilerin virulansının yüksek olması, belirli bir sayıya ulaşması ve bu bakterilerin antogonistik bakterilerin ve konak cevabının üstesinden gelebilmesi gerekmektedir<sup>4,6,8</sup>. Periodontal hastalık patogeneğinde sonradan kazanılmış hastalıklar (diabet vs.), çevresel etkenler ve genetik gibi etkili başka faktörler de vardır. Bazı çalışmalarda, hastaların tedavi sonrası ağız içi klinik bulguları sağlıklı görünse de, subgingival mikroflorada *P. gingivalis*, *A.a* gibi patojenlere rastlanmıştır<sup>23,24</sup>.

Lokal çevredeki değişikliklerin (sıcaklık, osmolarite, cep derinliği, demir konsantrasyonu vs) virulans faktörlerin salınımını ve subgingival mikrofloraya ait ekolojiyi etkilediği gösterilmiştir. Sıklıkla şüpheli periodontal patojenler sağlıklı ya da tedaviye iyi yanıt alınmış alanlarda da bulunmaktadır. Bu durumun birkaç sebebi olabilir. Örneğin bazı türler sanıldığı gibi patojen olmayabilirler (hastalıklı bölgelerden sıklıkla izole edilebilmelerine rağmen), bu patojenlere karşı konağın direnci olabilir, bakteri sayısı konak yanıtına karşı koyabilecek hale gelmemiş olabilir, çevresel şartlar bakterilerin çoğalması ve hastalığın başlaması için gerekli sayıya ulaşabilmesine uygun olmayabilir. Bütün bu durumlara ek olarak tedavi edilen bölgelerin, tedavi edilmeyen derin cepler ve bakterilerin tutunabildiği ağız içi bölgelerden kaynaklı yeniden enfeksiyonu tartışılan bir konudur<sup>25,26,27</sup>.

Diş yüzey temizliği (DYT) ve kök yüzey düzleştirmesi (KYD) periodontitisin tedavisinde etkin bir yöntemdir<sup>20,27,28</sup>. Ancak KYD sonrası sayısı azaltılan subgingival mikroflora yeniden çoğalmakta ve periodontal hastalığa ait klinik bulgular yeniden izlenmeye başlamaktadır. Periodontal hastalık nedeniyle, cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulanan olgularda subgingival mikrofloradaki periopatojen kabul edilen mikroorganizmaların oranlarında

düşüşler sağlanmaktadır. Supragingival plak kontrolü uygulanmayan bölgelerde yaklaşık 4-8 hafta içerisinde periopatojen kabul edilen mikroorganizmalar tedavi öncesi oranlarına ulaşmaktadırlar. Supragingival plak kontrolü uygulaması sonucu sayıları azalan patojen mikroorganizmalar, tedavi öncesi sayılarına altı ay boyunca dönememektedirler<sup>4,20,28,29</sup>. Subgingival plağın kaynağının supragingival plak olduğu dikkate alındığında tedavi edilen hastalarda patojen kabul edilen mikroorganizmaların yeniden kolonizasyonun engellenmesinde supragingival plak kontrolünün önemi açıktır. Bu nedenle 3 ayda bir yapılan kontrollerle bakteriyel tehdit belirli bir seviyede tutulmaya çalışılmaktadır. Böylelikle immun cevap oluşturulmakta ve konak-parazit dengesinin sağlanması hedeflenmektedir<sup>4,6</sup>.

Periodontal tedavinin etkinliğini artırabilmek için, tüm ağız kök düzleştirilmesi (24 saat içerisinde, iki seans) ile kombine klorheksidin kullanımı ya da tek başına tüm ağız kök düzleştirilmesi yapılarak standart (tek çeyrek çenenin kök düzleştirilmesinin 1 saatlik seanslar halinde 2 hafta aralıklarla yapılması) tedaviye göre daha iyi mikrobiyolojik ve klinik sonuçlar elde edilmeye çalışılmıştır.

Periodontal enfeksiyonlar, yatkın bir konağın bulunduğu, periodontal patojenlerin sayıca fazla, antagonistik, faydalı mikroorganizmaların yetersiz sayılda olduğu, enfeksiyonun gelişimi için uygun çevrenin söz konusu olduğu multifaktöriyel bir etiyojiye sahiptir<sup>25,26</sup>. Konağa ait genetik yatkınlık değiştirilemeyeceğinden, periodontal tedaviler ile periodontopatojenlerin eliminasyonu ve faydalı mikroorganizmaların üremesi için uygun çevrenin yeniden sağlanmasına çalışılmalıdır. Patojenik türlerin sayıca artışı ya da yeni bir enfeksiyon, tedavinin başarısını tehlikeye atacaktır. Bazı çalışmalar çoğu periodontopatojenin oral kavitede bir bölgeden daha fazla alanda kolonize olduğuna dikkat çekmektedirler (tükrük, mukoza, tonsiller, dil gibi)<sup>9,30,31,32</sup>. Periodontitis hastalarında *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, neredeyse bütün inraoral bölgelerde kolonize olmaktadır<sup>33,34</sup>. Kısmi dişsiz hastalara uygulanan implantlara ait yapılan mikrobiyolojik araştırmalarda periodontopatojenlerin ağız

içerisinde translokasyonunun söz konusu olduğu gösterilmiştir. Eğer bu translokasyon hızlı bir şekilde geliyorsa, kök yüzey düzleştirilmesi yapılan derin ceplerde, yeni ve daha az patojenik ekosistem oluşmadan tedavi edilmeyen ceplerden ya da, diğer intraoral çevrelerden kaynaklanan patojen bakterilerin yeniden kolonizasyonu söz konusu olabilecektir. Bu hipotez TAD nun klinik ve mikrobiyolojik başarısını desteklemektedir. Quiryen ve arkadaşları 24 saat içerisinde tamamlanan tüm ağız DYT ve KYD nin bakteriyemiye neden olduğunu ve immun cevabı tetiklediğini öne sürmüşlerdir. Araştırmacılar oluşturulan immun cevabın bu tedavi yönteminin avantajı olduğunu düşünmektedirler<sup>35,36</sup>. Tüm ağız dezenfeksiyon ve tüm ağız kök düzenlemesine ait çok fazla bilgi bulunmamaktadır. Bu tedavilere ait klinik ve mikrobiyolojik değerlendirmeleri ve standart yöntem ile karşılaştırmalarını yapabilmek için günümüze kadar yapılmış ve yayınlanmış çalışmalara değinilecektir.

Leuven Katolik Üniversitesi, Glasgow Diş Hastanesi ve Okulu, Teksas-Houston Üniversitesinde bu tedavi yöntemlerinin etkinliğini karşılaştırmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

**Leuven grubu:** TAD ve AKYD ile ilgili yapılan pilot çalışmalar AKYD ye göre TAD in sağladığı kazançları göstermeyi amaçlamıştır. Çalışmalara ileri kronik periodontitis hastaları dahil edilmiştir<sup>31,32</sup>. İlk pilot çalışma da Quiryen et al.<sup>31</sup> AKD ile tedavi edilen 5 hasta ile TAD tedavisi alan 5 hastaya ait sonuçları karşılaştırmışlardır. Sonraki grupta klorheksidin ile subgingival irrigasyon yapılmış, dilleri fırçalanmış, kök düzleştirilmesi sonrası 2 hafta da bu ajanla günde iki kez gargara yapılması istenmiştir. Klinik ve mikrobiyolojik parametreler iki ay boyunca değerlendirilmiştir. DYT ve KYD öncesi maksiller sağ bölgede klinik değerlendirmeler kaydedilmiştir.

TAD etkinliği AKYD ile karşılaştırıldığında 2 ay sonunda özellikle başlangıç cep derinliği 5-6 mm olan bölgelerde benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak başlangıç derinliği 7 mm olan bölgelerde TAD nun cep derinliği eliminasyonunda belirgin üstünlüğü söz konusudur. Sondalama sonrası kanamada ise iki tedavi seçeneği arasında bir fark bulunamamıştır. 2 ay sonunda aerobik ve

anaerobik oluşun, koloni sayısı per milimetrede benzerdir. Kültür analizleri TAD nun faydalı bakterilerin varlığını arttırdığını göstermiştir. Ancak tedaviden iki ay sonra faz-kontrast mikroskobu ile inceleme yapıldığında spiroketler ve hareketli mikroorganizmaların sayılarında başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, farklılık bulunamamıştır. Her iki yayında<sup>11,31</sup> yer alan 10 hastaya ait klinik ve mikrobiyolojik değerler 8 ay sonunda yeniden incelenmiştir. Vandekerckhove et al.<sup>37</sup> klinik çalışmalarında periodontal tedaviyi destekleyici klorheksidin kullanımı ile ilgili şu sonuçları elde etmişlerdir. 5mg/ml klorheksidinin mikropları öldürebilmesi için 10 dakika gereklidir. Subgingival irrigantların %50 sinin temizliği, 5 dakikada olmaktadır. Kök düzenlemesi sonrası subgingival %1 lik klorheksidin uygulaması 10 dakika içinde 3 kez uygulanmıştır. Bu metodun uygulamadan 30 dakika sonra subgingival mikroflorayı azaltma kapasitesi %99 dur<sup>25</sup>. Ayrıca klorheksidin gargaların (%0,2) kullanımı 24 saatlik bir zaman zarfında tükürükte ki bakterileri %90 oranında azaltmaktadır<sup>37</sup>. Bu gargaların kullanımına bakteriyel yükü azaltmak ve tükürük ile düzleştirilen kök yüzeyine patojen transferini inhibe etmek için gün de bir kez olmak üzere 14 gün devam edilmiştir. Hastalar tükürük ve tonsillerde ki bakteriyi azaltmak için gargarayı 10 saniye süre ile yapmışlardır<sup>38</sup>. Dil %1 lik klorheksidin solüsyon ile fırçalanmıştır<sup>39</sup>. 8 ay sonra Vandekerckhove et al. AKYD ve TAD ı cep derinliğinin azaltılması ve ataçmanı kazancı açısından değerlendirmişlerdir. TAD ile cep derinliğinde AKYD ye göre daha belirgin azalma izlenmiş, başlangıçta 7 mm ve daha derin ceplere sahip tek ve çok köklü dişlerde ataçman sağlanmıştır<sup>13</sup>. Sonda-lanan cep derinliğinde ki azalma AKYD ye göre TAD da daha belirgin olmuştur. Bu fark çok köklü dişlerde 1,2 mm, tek köklü dişlerde 0.83 mm dir. Sondalama sonrası kanama değerlendirildiğinde iki tedavi seçeneği arasında da belirgin bir fark bulunamamıştır. Mikrobiyolojik değerlendirmelerin sonuçları Bollen et al.<sup>27</sup> tarafından bildirilmiştir. Hareketli formlar ve spiroketlerin başlangıç değerleri dikkate alındığında TAD ın AKYD ye göre daha belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir. Bu durum tek köklü dişlerde 2 ay, çok köklü dişler de 8 ay devam etmiştir. TAD sonrası anaerobik CFU/ml değeri daha düşüktür. Ancak TAD sonrası spesifik mikroorganizmaların sayılarında ki azalma 1 ay içerisinde



değişmeye başlamış, elde edilen başarılı sonuçlar çalışma tamamlanana kadar kalıcı olmamıştır. TAD uygulamasının işlem sonrası bazı yan tesirleri olmuştur. TAD tedavisi alan 5 hastadan 3 ünde ertesi gün vücut ısısında artış ve herpes labialis izlenmiştir.

1998 de Bollen et al. TAD ve AKYD ninin etkinliklerini karşılaştırmak üzere ileri periodontitisli 16 hasta ile 4 ay sürecek bir pilot çalışma planlamışlardır<sup>27</sup>. Ölçümleri maksiller sağ bölgeden yapmışlardır. Sondalanan cep derinliği ve klinik ataçman seviyelerinin ölçümleri kök düzenlemesi sonrası yapılmış, böylece diş taşlarının ölçümleri etkilemesi önlenmiştir. TAD ile tedavi edilen grubun kök düzenlemesi 24 saat içerisinde ve iki seansta yapılmıştır. Hastaların klorheksidin ile dilleri fırçalanmış, KYD sonra subgingival irrigasyon yapılmıştır. Klorheksidin ayrıca günde bir kez, iki ay boyunca gargara yapmak için kullanılmıştır. Ayrıca bu iki ay süresince tonsillere %0,2 lik klorheksidin sprey uygulanmıştır. Sondalama ile cep derinlikleri ve klinik ataçman seviyeleri mm olarak kaydedilmiştir. Maksiller sağ çenede başlangıç cep derinlikleri 7 mm ve daha derin olan bölgelerde TAD ile AKYD ye göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bu fark çok köklü dişlerde 1,4 mm, tek köklü dişlerde 2,3 mm dir. Başlangıçta 5-6 mm lik ceplere sahip tek ve çok köklü dişlerde de TAD ile daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir (0,9 mm tek köklü dişlerde ve 0,7 mm çok köklü dişlerde). Ayrıca TAD uygulamasını takiben sondalama sonrası kanama yüzdeleri de belirgin oranda azalmıştır (%47 iken %20). Dördüncü ay sonunda başlangıç cep derinliği ölçümleri 7 mm ve daha fazla olan tek ve çift köklü dişlerde, TAD ile AKYD ye göre daha fazla ataçman kazancı sağlanmıştır. Başlangıç cep derinliği ölçümleri 5-6 mm olan dişlerde de TAD ile daha iyi sonuçlar elde edilmiş olsa da, kazanç derin cepli bölgelerde sağlanan kazanç kadar çok olmamıştır. TAD ile subgingival hareketli bakteri formları ve spiroketlerin sayısı total bakteri popülasyonunun %10 nundan daha aza düşürülmüşken, AKYD için bu değer %20 nin altındadır. 2. ayın sonunda ki kültür analizleri TAD nun anaerobik CFU değerini AKYD ye göre daha belirgin azalttığını göstermiştir. Ancak 4. ay sonunda bu farklılık tek köklü dişler çevresinde kaybolmuştur<sup>27</sup>. TAD ile tedavi edilecek olan ve alınan örneklerde P.gingivalis saptanan 10

hasta sayısı, TAD ile tedavi sonrası 4 e düşmüşken, başlangıçta alınan örneklerde P.gingivalis bulunan hasta sayısı 6 olan AKYD grubunda tedavi sonrası bir değişiklik olmamıştır. Genel olarak spesifik mikroorganizma sayısının TAD ile daha belirgin oranda azaltıldığını söylemek mümkündür<sup>27,20</sup>.

Ağız içi çevre incelendiğinde her bir tedavi ile ilişkili patojen mikroorganizmaların CFU değeri dil, tükürük, bukkal mukaza da 0,5 log değeri kadar azalmıştır. Ağız içi çevrede mikrobiyolojik kazanç oldukça belirgindir. Bu çalışmaya çeşitli hasta grupları dahil edilmiştir. TAD ve AKD ile tedavisi yapılacak 8 hasta (her grupta 4 kişi) içeren 2 grup içerisinde agresif periodontitis hastaları bulunmaktaydı. Bu hastaların dördü (her grupta ikişer hasta) agresif periodontitistli (AP), kontrol ve test grubunda ki 3 kişi ise sigara kullanıcısıydı. Çalışma popülasyonunun çok çeşitli olması, agresif periodontitis hastalarının A. Actinomycesetemcommitans taşıyor olabilmesi, yapılan diğer pilot çalışmalara göre daha başarısız sonuçlar elde edilebileceğini düşündürebilirdi. Nitekim diş tipine ve cep derinliğine bağlı olarak yapılan değerlendirmelerde başarı oranı tahmin edildiği gibi daha düşük olmuştur.

### **2.2.3. REJENERATİF PERİODONTAL TEDAVİ**

Periodontal hastalıklara bağlı gelişen periodontal doku kaybının rejenerasyonu periodontal tedavinin amacıdır. Bunun için birçok yöntem denenmiştir. Ancak genel olarak iki ana strateji takip edilir. İlk izlenen yol periodontal hastalık sonucu kaybedilen dokuların yerini çeşitli materyallerle doldurmaya çalışmaktır<sup>42</sup>. İkinci yaklaşım ise; kaybedilen dokuların konağın kendi tarafından doldurulmasına olanak sağlamak amacıyla defekti izole etmek ve o bölgenin fonksiyonel olarak işlev gören yeni dokularla dolmasını sağlamaktır<sup>43</sup>. Ancak ne yazık ki bu yaklaşımların hiçbiri beklenen ya da etkili rejenerasyonun sağlanmasına olanak vermemiştir. Hastalıklara bağlı gelişen doku kayıplarının yerini doldurmaya yönelik kullanılan materyallerin çoğu, kemik greftleri olarak anılabilir<sup>42</sup>. Bu greft materyalleri otojen kemik, allogreft ya da ksenogreft ve sentetik (alloplast) materyalleri içerir. Kullanıldığında en iyi sonuçların elde edildiği kemik allogreftler lezyonun bir kısmında rejenerasyona

olanak tanır<sup>44</sup>. Ancak bu materyelin etkinliği ile ilgili olarakta birçok farklı sonuç elde edilmiştir. Sonuçların farklılık göstermesinin sebebi net değildir. Seminal ve Schwartz<sup>45</sup> yaptıkları araştırmalarda kemik allogreftlerin alındıkları doku bankası, hazırlanma aşamalarına bağlı olarak farklı osteoindüktif özelliklere sahip olabileceklerini göstermişlerdir. Bu durum kullanılan greft materyalleri ile ilgili farklılıkları sonuçlar elde edilmesini açıklamaya yeterli olmasa da belirgin bir etkisi olabileceği kesindir. Ayrıca donörün yaşının da osteoindüktif etkiyi değiştirdiği, ancak cinsiyetin bir fark yaratmadığı gösterilmiştir<sup>46</sup>. Kaynaklar ticari olarak bulunan demineralize edilmiş, dondurulmuş, kurutulmuş kemik allogreftlerin (DDKKA) osteoindüktif aktiviteyi artırdıklarını göstermektedir<sup>47</sup>. Başka bir çalışma da henüz ticari olarak bulunmayan bone morfogenetik proteinin, DDKKA greft materyalleri ile birlikte kullanımının osteoindüktif etkiyi artırdığı gösterilmiştir<sup>48</sup>. Ancak DDKKA ların kullanımıyla ilgili duyulan en büyük endişe, virus transferinin söz konusu olabilmesidir<sup>49</sup>.

Kaybedilen periodontal dokuların rejenerasyonunun sağlanması için uygulanan diğer bir yaklaşımda, defektin izole edilerek benzer morfolojiye sahip uygun hücre popülasyonu ile yeniden dolması amaçlanmaktadır. Melcher periodontal rejenerasyonun kalan periodontal ligament hücrelerinin o bölgede ki yeniden çoğalmasına bağlı olduğunu söylemiştir<sup>50</sup>. Bu konsept yönlendirilmiş doku rejenerasyonunun (YDR) doğmasına olanak tanımıştır<sup>43,51,52</sup>. YDR de amaç periodontal ligamnet hücrelerinin defekte göçünü kolaylaştırmak, epitelyal ve gingival hücrelerin ise bir bariyer ile ilerlemesini durdurmaaktır. Absorbe olabilen ve absorbe olmayan birçok materyal bariyer olarak kullanılmaya çalışılmıştır. Ancak kullanılan bu materyallerle ilgili yaşanan sorun, bakteriyel kontaminasyonun söz konusu olabilmesi, ya da doku bütünlüğünün bozularak madde kaybının ve dokularda çökmelerin yaşanabilmesidir.

Periodontal defektler kemik duvarı ile çevrili kemik kavitelelerinden farklıdır. Tükürük ve bakteri, kök yüzeyine kolayca penetre olabilir ve epitelyal hücreler defekt içine proliferasyon olabilir. Sonuçta kontaminasyon ve greft atılımı olabilir. Bu nedenle uygulanacak biyomateryallerde bazı özellikler istenir;

1. Biyolojik olarak kabul edilebilirlik,

2. Klinik olarak uygulanabilirlik,
3. Minimum operasyon riski,
4. Minimum postoperatif komplikasyon,
5. Hastanın kabul edebilir olması,
6. Öngörülebilirliği.

Doğal olarak bu özelliklere sahip bir materyal bulmak zordur. Günümüzde ideal bir materyal veya metod henüz yoktur.

Greftleri özelliklerine göre tanımlamada bazı terimler yaygın olarak kullanılmaktadır.

**Osteogenezis:** Kemik formasyonunun tüm aşamalarına iştirak eder. Transplante edilen greftte bulunan osteoblastik hücreler yardımıyla kemik oluşturma kapasitesini ifade etmektedir.

**Osteoindüksiyon:** Orijinal olarak kemik formasyonunda olmayan hücrelerce osteogenezisi başlatan prosesi tanımlamaktadır. Greft, preosteojenik hücreleri biraraya getirme kapasitesinde olan veya osteokondrojenik diferansiyasyon boyunca, undiferansiye mezenşimal hücreleri yönlendiren veya hatta zaten yönlendirilmiş hücreleri geri çevirerek kemik formasyonunu yapan hücrelere diferansiyasyonunu sağlayan biyomateryal veya maddedir.

### **2.2.3.1. PERİODONTAL REJENERASYONDA KULLANILAN BİYOMALZEMELER**

Periodontal hastalıkların patogenezi araştıran klinik, histopatolojik ve epidemiyolojik çalışmalar bu hastalığın kompleks ve multifaktoriyel yapıda olduğunu ortaya çıkarmıştır<sup>53</sup>Periodontal hastalıklar destek dokuların enflamatuvar reaksiyonuyla seyrederek ve sonuçta dişi destekleyen alveoler kemik, sement ve periodontal ligamentin yıkımına yol açarlar<sup>54,55</sup>.

Günümüzde periodontal hastalık sonucu yıkıma uğramış sert ve yumuşak dokuların geri kazanımı amacıyla, rezorbe olabilen ve olmayan membranlarla birlikte kullanılan yönlendirilmiş doku rejenerasyonu tekniği, otojen kemik greft materyalleri, allogreftler, alloplastik greftler, xenogreftler ve büyüme faktörleri gibi çeşitli materyaller ve teknikler üzerinde çalışılmasına rağmen halen

insanlarda tam ve ideal bir rejenerasyon elde edebilmek mümkün olamamıştır<sup>56,57</sup>. Araştırmacılar elde edilebilen bu sınırlı rejeneratif kapasitenin nedenini oral çevrede bulunan bazı sınırlayıcı faktörlere bağlamışlardır;

1.Periodontal yara bölgesi, dişler üzerindeki biofilm içindeki anaerobik bakterilerle kontamine olmaktadır.

2.Transmukozal sert-yumuşak doku yapısı patojenlerin yara bölgesi içine girmesini kolaylaştırmaktadır.

3.Periodontal yapı içerisinde çoklu bağlantı bölgelerinin bulunması ve stromal hücreli ilişkiler dokuların karşılıklı olarak yeniden geliştirilebilmesini zorlaştırmaktadır (diş-periodontal ligament-kemik ve epitel-bağ dokusu-alveoler kemik).

4.Okluzal yüklerin hem aksiyal hem de transversal boyutta dişler üzerine gelmesi de rejenerasyonu etkileyebilmektedir<sup>58,59</sup>.

Doku mühendisliği genel anlamıyla doku ve organların fonksiyonunu restore etmek, geliştirmek ve sağlığına yeniden kavuşturmak amacıyla biyoloji, tıp, diş hekimliği ve mühendislik dallarının birlikte çalıştığı multidisipliner bir bilim alanı olarak tanımlanmaktadır<sup>57</sup>. Periodontal doku mühendisliği için ise bu anlam spesifik olarak alveolar kemik, sement ve periodontal ligamenti içeren dokuları kapsamaktadır<sup>60</sup>. Periodontoloji alanında dental doku mühendisliği önceki yıllarda sadece deneysel bir ilgi alanıyken günümüzde insanlara uygulanan ve önemli başarılar sağlayan bir tedavi yaklaşımı olmuştur.

### **2.2.3.1.1. Periodontal Rejenerasyonun Elde Edilmesi ve Rejeneratif Hücre Tedavisi**

Periodontal dokuların rejenerasyonunda bazı temel komponentler bulunmaktadır. Bunlar; hücreler, kanlanma desteği, taşıyıcı iskelet yapılar ve uyarıcı moleküllerdir<sup>57</sup>. Bu yapıların herbiri iyileşme döngüsünde ve farklılaşmasında önemli role sahiptirler. Hücreler yeni doku gelişimi ve farklılaşma sağlarlar, büyüme faktörleri veya morfojenler hücreli aktiviteyi modüle ederler ve matris üretimi sağlarlar, anjiyojenik uyarılarla oluşturulan yeni kanlanma ağı doku gelişimi ve homeostazisini sağlar ve son olarak destek

taşıyıcı iskelet yapılar da yukarıda belirtilen ve rejenerasyon için önemli aşamaları kolaylaştırmak amacıyla çeşitli biyolojik / biyoaktif moleküllerin defektli alanlara taşınmasına yardım ederek üç boyutlu bir yapı şablonunun oluşturulmasını sağlar<sup>57</sup>. Periodontal rejenerasyonun elde edilmesindeki en önemli sınırlayıcı faktör ortamdaki mikrobiyal perio-patojenlerin yara bölgesine kontamine olmasıdır. Bu nedenle optimal düzeyde bir rejenerasyon elde edebilmek için ortamdaki mikrobiyal yapıyı kontrol altına alacak antimikrobiyal yaklaşımların mutlaka uygulanması gerekmektedir<sup>61</sup>. Periodontal destek dokular embriyonik orijinlerine bağlı olarak mezenşimal ve epitelyal karşılıklı iletişimlerle ortaya çıkarlar ve periodontal rejenerasyon için gerekli olaylar zinciri de birbirinden bağımsız ancak birbirine bağlı proseslerdir; osteogenesis, sementogenesis ve bağ dokusu oluşumu<sup>62</sup>. Diş eti bağ dokusunun ve alveoler kemiğin hücresel yapıları; fibroblastlar, ostoblastlar ve osteoblast prekürsör hücreleri, sementoblastlar ve sementoblast prekürsör hücreleri, makrofajlar, mast hücreleri, osteoklastlar ve odontoklastlar, çeşitli inflamatuvar hücreler, kan damarları ve sinirleri oluşturan hücrelerden oluşmaktadır<sup>63</sup>. Fibroblastlar irregüler şekilli hücrelerdir ve bağ dokusunun liflerini ve ana maddenin yapımını sağlayarak ve eski lifleri ortadan kaldırarak bağ dokusunun remodelingi ve korunmasını temin ederler. Periodontal ligament dokusunda ise fibroblastlar, makrofajlar, diferansiye olmamış ektomezenşimal hücreler, sementoblastlar ve sementoklastlar, osteoblastlar ve osteoklastlar, Mallasezin epitelyal artık hücreleri ve damarsal - sinirsel elemanlarının mevcudiyeti üç farklı dokunun, periodontal ligament, sement ve alveoler kemik dokusunun oluşturulabilmesi ve muhafaza edilebilmesine olanak sağlamaktadır<sup>64,63</sup>. Bu amaçla kaybedilen destek periodontal dokuların yeniden elde edilebilmesine yönelik ve biyolojik felsefesi ilk olarak Melcher tarafından tarif edilen selektif ve stimulatif yaklaşımlar kullanılmaktadır<sup>65</sup>. Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu ve hücre re-populasyonu yaklaşımı bu felsefeden temel almış ve bu teknikle rezorbe olabilen ya da olmayan çeşitli bariyer membranlar kullanılarak epitelyal ve diş eti bağ dokusu hücrelerinin periodontal defektif bölgeye re-populasyonu engellenirken defekt bölgesi içine periodontal ligament hücreleri, sementoblastlar ve

osteoblastların selektif migrasyonu, defekt içerisinde re-popülasyonu, proliferasyonu ve diferansiasyonuna izin verilerek destek dokuların rekonstrüksiyonu sağlanmaya çalışılmıştır<sup>66,67</sup>. Son yıllarda Lee et al.<sup>68</sup> kullandıkları kemik morfogenetik protein-2 (KMP-2) içeren membranlar ile in vivo olarak iyi düzeyde kraniyofasial kemik rejenerasyonu elde edilmiştir. Biyoaktif moleküller ile fiziksel bariyerlerin kombine olarak kullanıldığı selektif ve stimulatif yaklaşımlar doku mühendisliği kullanılarak yapılacak periodontal tedavi yöntemleri için çeşitli seçenekler sağlamaktadır<sup>69</sup>.

Doku mühendisliği amacıyla hücre tedavisi son yıllarda periodontoloji alanında da kullanılmaya başlanmıştır. Izumi et al.<sup>70</sup> yaptıkları bir çalışmada insan oral mukoza örneği ex vivo olarak elde edilebilmiş ve epidermal / dermal komponentlerden oluşan geliştirilmiş mukoza insanlarda intra-oral greftleme amacıyla kullanılmıştır. Somerman et al.<sup>71</sup> hücre tedavisi yönteminin klonlanmış sementoblastlar ile potansiyel olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir. Zhao et al.<sup>72</sup> ratlarda yaptıkları bir çalışmada, ratların alt cene molar dişlerinde oluşturulan fenestrasyon kemik defektlerine tek başına rezorbe olabilen polilaktit-ko-glikolid asit (PLGA) sponj, dental folikül hücresi eklenmiş PLGA sponj ve klonlanmış sementoblast hücresi transferi yapılmış PLGA taşıyıcılar transplante edilmiştir. Altı hafta sonra yapılan histolojik incelemelerde sementoblastların periodontal yara bölgesindeki mineralizasyonu ve onarımı önemli ölçüde indüklediği ve dental folikül hücrelerinin ise periodontal iyileşmeyi inhibe ettiği bulgulanmıştır.

### **2.2.3.1.2. Periodontal Rejenerasyonda Büyüme Faktörleri ve Biyoaktif Moleküller**

Polipeptit hormonlar olan büyüme faktörleri periodontal ligament hücreleri (PLH), sementoblastlar (SB) ve osteoblastlar (OB) in migrasyonu, kemotaksisi, proliferasyonu, diferansiasyonu ve ekstrasellüler matriks proteinlerinin üretimi gibi hücresel olayları stimule ederler<sup>57</sup>. Yapılan çalışmalarda bazı biyoaktif moleküllerin periodontal yara iyileşmesini güçlendirdiği tespit edilmiştir<sup>78,79,80</sup>. Trombosit derive büyüme faktörü (TDBF), insulin benzeri büyüme faktörü 1 (IBF-

1), fibroblast büyüme faktörü-2 (FBF-2), transforming büyüme faktörü-1 (TBF-1) kemik morfogenetik proteinleri-2,4,7,12 (KMP ler) ve mine matriks proteinleri (MMP ler) gibi komponentleri içeren bu biyoaktif moleküllerin periodontal rejenerasyonun stimülasyonunu pozitif yönde etkiledikleri bildirilmiştir<sup>81,79,68,57</sup>. TDBF ve IBF-1 faktörlerinin kombine kullanıldığı bir çalışmada şiddetli periodontal hastalık bulunan bireylerde alveoler kemik onarımının stimüle edilebildiği gösterilmiştir<sup>82</sup>. Periodontal onarımda anjiyojenik etkili faktörlerinde oldukça önemli olduğu araştırmacılar tarafından vurgulanmış ve bunlar içerisinde FBF-2 nin potent anjiyojenik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir<sup>83</sup>. Diğer bir anjiyojenik faktör olan VEBF leri direkt olarak taşıyıcılarla veya gen tedavileri kullanılarak yara bölgelerinde yeni damar gelişimi sağlanmaya çalışılmıştır. TDBF ve VEBF lerinin kombine kullanıldığı bir çalışmada anjiyogenezisin indüklenerek kan damarı sayısının önemli ölçüde arttığı ve doku matürasyonunda hızlandığı bildirilmiştir<sup>86</sup>.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda kemik dokusu tamiri ve rejenerasyonuna olumlu katkılarından dolayı trombositten zengin plazma (TZP) uygulamaları tek başına veya ostekondüktif özellikteki kemik grefti materyalleri ile birlikte yeni kemik miktarının artırılmasında alternatif yeni bir teknik olarak kullanılmaya başlanmıştır<sup>87,88</sup>. TDBF, TBF- b, IBF, endotelial büyüme faktörü (EBF), FBF ve VEBF trombositlerin içeriğinde bulunan ve dolayısıyla TZP içeriğinde saptanmış başlıca büyüme faktörleridir<sup>91,88,92</sup>. Marx ve arkadaşları<sup>88</sup>, otojen kansellöz kemik iliği greftlerinin TZP ile kombine uyguladıkları kontrollü klinik çalışmalarının postoperatif 6. ay sonuçlarında, TZP ilavesiyle tek başına otojen greft uygulamasına göre radyografik olarak görüntülenen kemik mineralizasyonunda 1.62-2.16 kat daha üstünlük ve trabeküler kemik densitesinde de %15-30 lik artış elde edildiğini bildirmişlerdir.

Bugüne kadar yapılan klinik ve hayvan çalışmalarının sonuçları değerlendirildiğinde, TZP'nin kemik defektlerinde özellikle erken iyileşme dönemindeki olumlu katkıları açıkça görülmesine rağmen yeni elde edilen kemik kalite ve kantitesi üzerindeki olumlu etkilerin erken dönem ile sınırlı kaldığı tespit edilmiştir. Araştırmacılar bu sınırlı etkinin temel sebebinin TZP içeriğindeki



trombositlerin ömrünün yaklaşık 10 gün olması ve trombositlerden kaynaklanan büyüme faktörlerinin direkt etkilerinde yaklaşık 5-6 günden sonra yavaş yavaş kaybolması ile açıklamışlardır<sup>88</sup>.

### **2.2.3.1.3. Mine Matriks Proteini**

Kök oluşumu ve destek dokuların gelişimine ait klasik teoriye göre hertwig epitel kök kını (HERS) mine organının apikal uzantısında bulunur ve kökü terk etmeden önce dental papillanın mezenşimal hücrelerini uyararak pre dentin oluşumunu için çatı oluşumunu sağlar. Embriyonik dönemde HERS'in apoptozisi sonucunda dentinal folüküle ait mezenşimal hücreler ve oluşan dentin arasında fiziksel bir bariyer oluşur<sup>97</sup>. Yeni oluşan dentin ile karşı karşıya gelen mezenşimal hücreler farklılaşarak sementogenezisten sorumlu olan sementoblastlara dönüşürler<sup>98</sup>. HERS hücrelerinin mine ile ilişkili matriks proteinini salgıladığı dönemin olması gereken ancak zor ve kısa olduğu görünmektedir. Mine matriksinin mine hidroksiapatit kristallerinin, genel olarak başlangıç, terminal ve olgunlaşma aşamalarını düzenlediği düşünülmektedir<sup>99</sup>. Ayrıca diğer bulgular mine matriksinin gelişen minenin dışında da fonksiyon gördüğüne işaret etmektedir. Mine matriks proteinleri dentinal kök yüzeyi üzerinde geçici olarak birikirler ve aselüler sement oluşumunun başlangıcı için önemli bir basamağı işleve koyarlar<sup>100,101</sup>. HERS hücrelerinin apoptozisini ve mine matriks proteininin dentin yüzeyinde birikimini takiben sementogenenezisin başladığı ve bu protein aracılığı ile module edildiği autoradiographic ve scanning electron mikroskobu ile gösterilmiştir. Sonuç olarak sement mine matriks proteini kaplı dentin yüzeyinde oluşmaya başladığında ataçman gelişmeye başlamış olacaktır<sup>102,103</sup>. Immunolojik<sup>104</sup> ve immunohistokimyasal<sup>105</sup> araştırmalar bu proteinlerin aselüler sement içerisinde bulunduğunu ve sementogenezis sırasında bu proteinlerin çok büyük önem taşıdığını vurgulamaktadır.

**Mine Matriks Proteinlerinin Yapısı:** Mine matriks proteinlerinin (MMP)'nin büyük çoğunluğu amelogeninlerden oluşur. Amelogenin mine

matriksinin organik birleşeninin %90 nını oluşturan hidrofobik bir protein ailesindedir<sup>106</sup>. Evrim süresince amelogenin çok iyi korunmuştur, bu sebepten amelogeninin fonksiyonel olarak çok büyük bir öneme sahip olduğu düşünülebilir<sup>106</sup>. MMP nin ikinci önemli birleşeni enamelinlerdir<sup>106</sup>. Şimdilerde enamelinler serum proteinleri içerdiğinden<sup>107</sup> bu yüksek moleküler ağırlıklı yapılara genel olarak non-amelogeninler denilmektedir<sup>105</sup>. Prolinden zengin enamelin, tuftelin, tuft proteinlerinden oluşurlar. Gelişmekte olan domuz dişlerinden amelogenin<sup>108</sup>, enamelin<sup>109</sup>, sheathlin<sup>110</sup> (ameloblastin yada amelin) proteinleri, MMP-20,<sup>111</sup> ve EMSP1<sup>112</sup> olarak bilinen 2 enzim ayrıştırılmış ve cDNA sı kolonlanmıştır. Bu proteinlerin tümü EMD'nin yapısında mevcuttur. Daha önceleri yapılmış olan immuno assay çalışmalarında EMD nin büyüme faktörlerini içerdiği gösterilememiş olsada, daha sonra immunolojik olarak transforming growth factor B1 (TGF-B1) az miktarda bulunmuştur. Ayrıca bone morfogenetik proteinlerin (BMP) bağlan- dığı proteinler kullanıldığında mineye ait osteoindüktif fraksiyonlarda BMP-2, BMP-4 bulunmuştur<sup>113</sup>.

**MMP Formülasyonu:** Ticari olarak üretilebilen mine matriks proteini (Emdogain®, Straumann, İsviçre) FDA onayını almış olup günümüzde periodontal defektlerin tedavisinde kullanılabilir. Altı aylık domuz yavrularının gelişmekte olan embriyonal minesinden elde edilen asidik yapıda mine ürünüdür. Kullanım amacı yara iyileşmesini module eden bir ajan olarak görev yaparak kök gelişimi sırasında meydana gelen olayların taklit edilmesini sağlayarak periodontal rejenerasyonu uyarmaktır.

Mine matriks proteinlerinden amelogeninler, hidrofobik özellikte olup, vücut ısısında ve fizyolojik PH da çözünmeden kalıp, agrege olabilme özelliğine sahiptirler. Asidik ya da alkali PH larda, düşük ısılarda çözülürler. Bu yüzden bu proteini içinde bulunduracak taşıyıcının non-nötral PH da olması ve fizyolojik şartlar sağlanabilene kadar içinde hapsedebilmesi gerekmektedir. Maymunlarda bukkal dehissens defektleri oluşturularak farklı taşıyıcıların tedavide ki etkinliği değerlendirilmiştir. Sement ve alveolar kemik rejenerasyonu 8 hafta sonunda ölçülmüştür. Ve sonuçta propylene glycol alginate (PGA) ın, hydroxyethyl

cellulose ve dextran a göre proteinin işlev görmesinde, periodontal ligament hücreleri ile etkileşime geçebilmesinde daha uygun ortamı sağladığı görülmüştür. Değerlendirilen diğer taşıyıcılar da nötral PH ya sahip olmalarına rağmen protein ve PDL hücreleri arasında etkileşim izlenememiştir ya da PGA ya göre yetersiz kalmıştır.

PGA, aljinatın, propylene glycol ester formudur. Gıda ve ilaç sanayisinde kıvam artırıcı olarak kullanılır. PGA ve EMD'nin birada kullanımıyla ilgili çok sayıda in vivo ve in vitro çalışmalar yapılmıştır. Nötral PH da ki PGA'nın oda sıcaklığında dahi EMD'nin çözünmesinde etkili olduğu görülmüştür. PGA'nın EMD'nin uygulanışı sırasında da viskos özelliğini koruyabildiği ve böylece EMD'nin kök yüzeyine tutulumunu kolaylaştırdığı, cerrahi işlemde kısa süre sonra ortamdaki uzaklaşarak EMD'nin etkinliğini artırdığı görülmüştür. Bütün bu özellikleri ile PGA, EMD'nin cerrahi olarak kullanımı için çok uygun bir taşıyıcıdır.

İlk olarak satışa çıkan EMD preparatları iki ayrı tüpten oluşmaktaydı ve karıştırmak için zaman gerekiyordu. Daha sonra hiçbir işlem gerektirmeden kullanıma hazır Emdogain Gel piyasaya sürüldü. Her iki formülasyonda 30 mg EMD proteini/ml PGA jel içermektedir ve 2,5 PAS viskositeye sahiptir. Her iki EMD formülasyonu yapılan çalışmalarda klinik ve radyografik olarak değerlendirilmiş ve ikisi arasında herhangi bir fark bulunamamıştır<sup>114</sup>.

### **Invitro çalışmalar**

**EMD nin özellikleri:** Herhangi bir cerrahi işlem sonrası periodontal dokuların iyileşme paternini etkileyen en önemli unsur epitelyal ataçmanın kök yüzeyi boyunca tutunmasıdır. Çünkü kök yüzeyleri boyunca izlenen bu epitelyal tutunma normal periodontal yapıların bulunması gereken yerleri ve tutunma alanlarını kapatarak, doğru periodontal yapılanmayı engellemektedir<sup>115,116</sup>. Bu bölgelere EMD uygulan- dığında, kontrol bölgeleri ile karşılaştırıldığında EMD uygulamasının epitelyal bağlanmayı önemli oranda azalttığı görülmüştür<sup>105</sup>. Bu histolojik veriler in vitro çalışmalarla da desteklenmiştir. Ayrıca EMD

kullanıldığında PDL hücrelerinin proliferasyonu, protein ve kollajen üretimi, mireralizasyonu belirgin oranda artmıştır. Yapılan in vitro çalışmalarda EMD'nin epitelyal hücre proliferasyonuna belirgin bir etkisi izlenmemiştir<sup>117</sup>. EMD'nin uygulanmasını takiben izlenen biokimyasal değişikliklerin, YDR da membranlar aracılığı ile elde edilen mekanik bariyer benzeri bir etki ile epitelyal tutunmayı engellediği düşünülebilir<sup>118,119,120</sup>.

**EMD'nin klinik güvenilirliği:** EMD'nin ticari formulasyonu bir ksenogrefttir. Bireylerde kullanımının immun reaksiyona neden olabileceği olması çok büyük önem taşımaktadır. Mine matriks proteinleri tüm memeli türlerinde bulunmakta<sup>106,121</sup> ve erken çocukluk döneminde dişlerin gelişimi sırasında işlev görmektedir. Bu nedenle, immun sistemde bu proteinlere karşı tolerans geliştirmekte ve bireye ait proteinler olarak tanımaktadır. Bu proteinlerin antijen olarak rol alma olasılığının düşüktür. In vitro çalışmalar EMD'nin belirgin bir hücrel ve humoral immun yanıtı neden olmadığını göstermiştir. EMD, çok yüksek konsantrasyonlarda uygulandığında, CD25, CD24, T lenfosit fraksiyonlarda hafif bir artış izlenmiş, ancak B lenfositlerde düşüş olmuştur. CD 8, T hücreler, B hücreler, NK hücrelerde bir değişiklik gözlenmemiş, immunoglobulin ve sitokin üretimi olmamıştır<sup>122</sup>.

**EMD nin etki mekanizması:** EMD'nin etki mekanizmasını anlayabilmek için araştırmacılar, in vitro olarak periodontal rejenerasyonda rol alan hücreler üzerinde EMD'nin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Ticari özellik taşımayan, geliştirmekte olan domuzlardan elde edilen mine ekstraktlarının düşük seviyelerde BMP içerdiği bulunmuştur<sup>113</sup>. Ayrıca EMD, TGF-B1 içermektedir<sup>123</sup>. Birçok araştırmacı bu özelliğini EMD'nin mine matriks proteininden üstünlüğü olarak tanımlamışlardır. Farklı teknikler aracılığı ile (ellipsometry, biospecific interaction analysis) EMD'nin hidroksi apatit ve kollajeni absorbe ederek, çıplak kök yüzeyine taşıdığı gösterilmiştir. EMD, çözünmeyen küresel kompleksler oluşturmakta, ve bu yapılar tedaviyi takip eden iki hafta boyunca kök yüzeylerinde izlenebilmektedir. Ratlarda ve domuzlarda yapılan çalışmalarda

işaretlenen proteinler iki haftadan uzun kök yüzeylerinde izlenebilmiştir<sup>124</sup>. Bu süre periodontal ligament hücrelerinin ya da farklılaşmamış hücrelerin o bölgeye göçü ve yeniden çoğalması için yeterli görünmektedir. EMD ile cerrahi olarak tedavi edilen bölgelerden, tedaviyi takiben 2 hafta sonra dişler çekilmiş ve kök yüzeyleri, elektron mikroskobu ile incelenmiştir. Sonuçta belirgin oranda artmış fibroblast benzeri hücrelere rastlanmıştır. Aynı sonuçlar EMD'nin uygulanmadığı kök yüzeylerinde elde edilememiştir<sup>124</sup>. Rat abdominal duvarına transplantasyon için çekilen, rat molar dişlerine, transplantasyondan dört hafta önce EMD uygulanmış ve çekim sonrası kök yüzeyleri histokimyasal olarak incelendiğinde EMD ye hala rastlanabilmiştir<sup>125</sup>. Benzer şekilde insanlarda gerçekleştirilen histolojik ve immunohistokimyasal çalışmalarda, cerrahi işlem sırasında EMD uygulamasını takip eden dördüncü haftada yapılan kök yüzey incelemelerinde EMD izlenebilmiştir<sup>126</sup>. Araştırmacılar, EMD'nin periodontal dokularda nasıl bir mekanizma ile rejenerasyonu uyardığını kültür ortamında araştırmışlardır<sup>117</sup>. EMD periodontal ligament hücrelerinin proliferasyonunu artırmakta, ancak aynı etkiyi epitalyal hücreler üzerinde göstermemektedir. EMD, PDL hücrelerinin toplam protein üretim miktarını ve mineralizasyonunu artırmaktadır. Ancak EMD'nin PDL hücrelerinin göçünde, tutunmasında ya da yayılmasında belirgin bir etkisinin olmadığı da izlenmiştir. Diğer in vitro çalışmalar EMD'nin PDL hücrelerinin hastalıklı kök yüzeyi üzerine ataçmanını, proliferasyonunu nasıl etkilediğini değerlendirmeye yönelik olmuştur. Yüksek dozlarda EMD uygulamasının negatif etkisi tespit edilirken, kontrol grupları ile karşılaştırıldığında düşük dozların herhangi bir değişikliğe neden olmadığı gözlenmiştir<sup>127</sup>. Tarayıcı elektron mikroskopi ile yapılan incelemede EMD'nin PDL fibroblastlarının hastalıklı kök yüzeylerine ataçmanını artırdığı görülmüştür. Ayrıca amelogeninin hücresel adeziv aktiviteye sahip olduğu izlenmiştir. Bu durum kısmen EMD'nin periodontal rejenerasyondaki teröpatik etkinliğini açıklamaya yardımcı olmuştur<sup>128</sup>. Periodontal rejenerasyonda görev alan bütün hücrelerin EMD'den etkilenme oranları aynı değildir. Ataçman oranı, büyüme faktörlerinin üretimi, proliferasyon ve periodontal hücrelerinin metabolizmaları EMD eklenen kültür ortamında belirgin oranda artmaktadır<sup>129</sup>. Ancak epitalyal

hücrelerinin PDGF-AB üretimini artırmasına rağmen, büyümelerini inhibe etmektedir. Bu sonuçlara bağlı olarak yapılan ilk çalışmalarda EMD nin mezenşimal hücre büyümesini artırarak, epitelyal hücrelerin büyümesini inhibe ettiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca yapılan ilk çalışmalarda EMD nin hücre kültüründe, epitelyal hücreler üzerinde sitotoksik etkisi olduğu sonucuna da varılmıştır<sup>117</sup>. Bu durum belki EMD'nin YDR da oluşturulan mekanik bariyere benzer biyolojik bariyer oluşturma özelliğini açıklamaya yardımcı olabilmektedir. EMD nin insan PDL hücreleri üzerine olan spesifik etkinliği in vitro yara iyileşme modeli ile de gösterilmiştir<sup>130</sup>. PDL hücreleri, gingival fibroblastlar ve osteosarkoma hücrelerinden oluşan doku kültüründe, 3 mm lik insizyonlarla yaralar oluşturulmuştur. İyileşme periyodunda, deney grubuna 9 günden daha fazla süre EMD uygulandığında, kontrol bölgesi ile karşılaştırıldığında belirgin oranda yara alanının dolduğu izlenmiştir. EMD uygulandığında, iyileşmenin erken döneminde, yara alanını PDL hücrelerinin doldurma oranı, gingival fibroblastlar ve osteosarkoma hücrelerine göre belirgin oranda daha fazla olmuştur.

İlk yapılan çalışmalarda EMD preparatlarında, BF'lerin varlığı tespit edilemediğinden, EMD'nin hücre matrikslerini, proliferasyon, farklılaşma süreçlerini etkileyerek belirli hücre tiplerinin çoğalmasına olanak tanıdığı düşünülmüştür<sup>117</sup>. EMD'nin hücre matriks yapıları üzerine etkileri periodontal fibroblast hücre kültürleri kullanılarak değerlendirilmiştir<sup>131</sup>. EMD'nin matriks proteoglikanlarının mRNA seviyelerini belirgin oranda etkilediği ve hyaluronik asit sentezini stimüle ettiğini gösterilmiştir. In vitro çalışmalardan elde edilen bu sonuçlara bağlı olarak, EMD'nin doku onarımı ve rejenerasyonu sırasında hücre matriks sentezini belirgin oranda etkileyebileceği düşünülebilir. Ayrıca EMD'nin sementoblast ve osteoblast aktivitesini etkileyerek<sup>132</sup>, matriks proteinlerinin üretimini artırarak dental folikül hücre aktivitelerini ve bu hücrelerin, sementoblast ve osteoblastlara farklılaşmasını düzenleyebildiği gösterilmiştir.

Elde edilen bu veriler periodontal dokuların oluşumu süresince epitelyal ve mezenşimal hücrelerin etkileşimlerinin önemli olduğunu<sup>133</sup>, ve EMD'nin bu süreçte farklılaşmayı etkiliyebileceği hipotezini desteklemektedir. EMD'nin

osteoblastlara olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, EMD'nin osteoblastik hücreleri etkileyebildiği gösterilmiştir<sup>134</sup>. EMD'nin mature osteoblastlara etki edebildiği, farklılaşmamış mezenşimal hücrelerin farklılaşması sırasında herhangi bir etkinliğinin olmadığı görülmüştür. Bu durum EMD'nin, BMP-2 gibi farklılaşmamış hücrelerin farklılaşmasını sağlayabilme özelliğinden yoksun olduğunu, bu yüzden EMD'nin etkinliğinin osteoindüktif değilde osteokondüktif<sup>135</sup>, olduğunu göstermektedir. Ancak yapılan son in vitro çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre EMD'nin osteokondoral progenitor hücrelerin farklılaşmasında etkili olabileceği düşünülmektedir. Multipotent mezenşimal hücrelerde (C2C12) EMD'nin farklılaşma paternini değiştirebildiği ve mezenşimal hücrelerin osteoblast ve kondroblastlara farklılaşmasını sağlayabildiği gösterilmiştir<sup>136</sup>. EMD ayrıca dental plak oluşumunu inhibe ederek periodontal rejenerasyonu uyarmaktadır. Oluşturulan ex vivo dental plak modellerinde EMD'nin plak gelişiminde inhibitor etki gösterdiği bulunmuştur<sup>137</sup>. EMD nin periodontal patojenlerin çoğalması üzerinde etkisi olup olmadığı in vitro çalışmalarda araştırılmıştır<sup>138</sup>. Yeni hazırlanmış EMD ve taşıyıcı maddesi tek başına şüpheli periodontal patojenlerin bulunduğu kültürlerle eklenmiş ve EMD nin Gr(-) periodontal patojenlerin çoğalmasını engellediği, Gr(+) bakterileri ise etkilemediği izlenmiştir. Elde edilen bu sonuca göre EMD'nin cerrahi işlem sonrası yara iyileşmesini geçiktirecek ve rejenerasyonu engeleyebilecek periodontopatojenlerin çoğalmasını engellediği düşünülebilir.

Yapılan in vitro çalışmalarda EMD'nin iyileşme bölgesindeki belirli hücreleri etkilediği ve aynı zamanda bakteriyal kompozisyonu da değiştirdiği gösterilmiştir. EMD, PDL hücrelerinin ve benzer şekilde sementoblast ve matur osteoblast hücrelerinin proliferasyon oranlarını, metabolizma ve protein sentezlerini, hücresel tutunma oranlarını, mineral nodül formasyonlarını artırmaktadır. Ayrıca EMD, PDL hücre ataçmanını artırmakta, mezenşimal hücreler üzerindeki bu etkisinin aksine, epitelyal hücrelerin proliferasyonunu ve büyümesini engelemektedir. EMD'nin bu özellikleri biyolojik yönlendirilmiş doku rejenerasyonu yapabilme özelliğini nispeten açıklamaktadır.

Yuan et al.<sup>49</sup> tarafından yapılan bir çalışmada MMP (Emdogain) lerinin

periodontal yara iyileşmesinde anjiogenezisi indüklediği bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda MMP lerinin in vivo ve in vitro olarak anjiogenik etkiye sahip olduğu bildirilirken hızlı iyileşmenin etkisinin sadece anjiogenezin indüklenmesiyle olmadığı ve MMP lerin iki önemli mekanizmaya sahip oldukları bildirilmiştir. Bunlardan birincisi; MMP lerle muamele edildiğinde periodontal ligament hücreleri ortama TGF- $\beta$ , TGF- $\beta$ , IL-6 gibi büyüme faktörleri salmakta ve yara iyileşme hızı artmaktadır<sup>84</sup>. ikincisi; periodontal yara iyileşmesi sırasında MMP lerini periopatojen mikroorganizmaların (*A.actinomycescomitans*, *P.gingivalis*, *P.intermedia*) gelişimini inhibe etmekte ve normal flora üzerine ise olumsuz etkileri bulunmamaktadır<sup>85</sup>.

EMD'nin multipotent prokürsor hücrelerden çok, matur hücreler üzerinde daha etkili oluşu bütün rejeneratif prosesi yönetmekte yetersiz olabileceği anlamına gelebilir. Yüksek konsantrasyonlarda EMD, semetoblastların farklılaşmasında terminal faz olan mineralize modul formasyonunu inhibe etmektedir<sup>132</sup>. Bu durum, EMD'nin rejenerasyon için gerekli hücrelerin sayıca artışının sağlanmasında ve farklılaşmanın erken safhalarında stimülasyonda önemli olduğu, ancak in vivo olarak rejenerasyonun devam edebilmesi için gerekli hücrelerin devamlılığının sağlanabilmesi için farklı faktörlerinde gerekli olabileceği fikrini desteklemektedir. EMD'nin diğer kanıtlanmış olan plak oluşumunu inhibe edici etkisi, rejenerasyon sonuçlarını pozitif yönde etkilemektedir.

**In vivo hayvan çalışmaları:** EMD'nin hücresiz ekstrinsik sement fiber rejenerasyonu oluşturabilme yeteneğine sahip olduğu ilk olarak maymunlarda gösterilmiştir<sup>105</sup>. Tüm hayvanların dört lateral dişi çok büyük bir hassasiyetle çekilmiştir. Çekimden hemen sonra her bir kök yüzeyinde deneysel küçük kavite oluşturulmuş, domuz enamel matriksi uygulanmış ve çekim boşluğuna yeniden implante edilmişlerdir. İyileşmeyi takip eden 8 hafta içerisinde asellüler sementin dentin yüzeyine tutunduğu izlenmiştir. EMD uygulanmayan kontrol grubunu oluşturan kök yüzeylerinde istenilen aksine ince bir asellüler yapı izlenmiş, sert dokunun çıplak dentin yüzeylerine direkt tutunduğu görülmüştür.



Diğer bir çalışmada oluşturulan bukkal dehisens modelinde, defektlere tamamiyle mine matriks proteini ya da EMD nin asit ürünleri uygulanmış ve %60-70 oranında semet rejenerasyonu elde edilmiştir<sup>105</sup>. Yeni kemik oluşumu ise daha sınırlı olmuştur. Cerrahi olarak oluşturulan 6 mm genişliğinde ki bukkal dehisenslere asit uygulamasını takiben EMD uygulanmış, kontrol bölgelerine ise ya sadece asit, ya da hiçbir şey uygulanmadan iyileşmeye bırakılmıştır. İyileşmenin 8. haftasın da hayvanlar sakrifiye edilmiş, histolojik bloklar hazırlanmıştır. Deney grubunda elde edilen rejenerasyonun aksine kontrol grubu incelendiğinde sement ve alveolar kemik oluşmamıştır. Bu çalışmada, tüm periodontal dokuların normal gelişim sürecinin taklit edilmesi ile rejenerasyonunun mümkün olabildiği gösterilmiştir. Ayrıca enamel matriksinin rejenerasyon yeteneğinin amelogenin proteinine ait olduğu da bulunmuştur<sup>105</sup>.

EMD'nin kemik formasyon aktivitesi (osteindüktif, osteokondüktif yada osteojenik) nude mouse muscle implantation assay ile değerlendirilmiştir<sup>139</sup>. EMD tek başına ya da osteoindüksiyonu desteklemek için demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allograft (DDKKA) materyalleri ile kombine kullanılığında herhangi bir kemik benzeri yapı oluşumu izlenememiştir. Ancak 4 mg sınırını aşan aktif DDKKA ve EMD'nin birarada kullanımı ile, aktif ya da inaktif DDKKA'nın tek başına uygulanmasına göre belirgin oranda daha fazla kemik oluşumu sağlanmıştır. Bu sonuçlar ise EMD'nin osteojenik özelliğe sahip olduğunu desteklemektedir. EMD, greft materyalinin azda olsa osteokondüktif, ancak daha çok osteoindüktif özelliğini artırmakta ancak bu özelliğini kazanabilmesi için belirli bir dozda kullanılması gerekmektedir.

EMD'nin kemik ve medullar rejenerasyon üzerinde ki etkisini araştırmak için yapılan morfolojik çalışmalarda, rat femurlarında dirillerle yara bölgeleri oluşturulmuş ve local olarak EMD uygulanmıştır<sup>140</sup>. Oluşturulan defektler yalnız EMD ya da taşıyıcı maddesi olan PGA ile doldurulmuştur. Cerrahi işlemden sonra 4. ve 28. günler arasında ratlar öldürülmüş, femurları çıkarılmış ve çeşitli morfolojik yaklaşımlarla araştırılmışlardır. Cerrahi işlemi takiben eden 7. günde yeni oluşan kemik trabeküllerinde kemik fraksiyon hacimleri EMD grubunda kontrol grubuna göre belirgin oranda daha fazla olmuştur. Ancak aktif kemik

remodelasyonu ve belirgin oranda azalmış kemik hacmi nedeniyle, 14-28 günler arasında deney ve kontrol grupları arasında trabeküler kemik hacminde daha önce olduğu gibi belirgin bir fark izlenememiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre EMD'nin uzun kemiklerin yara iyileşmesi sırasında, kemik ve medullar rejenerasyonda osteojenik etkisinin olduğu söylenmiştir<sup>140</sup>. Bu in vivo olarak yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre EMD'nin hem osteokondiktif hem de osteoindüktif etkisi olduğundan bahsedilebilir. Ayrıca EMD'nin kemiklerin büyümesinde stimule edici etkisi söz konusudur.

EMD'nin etkinliğinin YDR ile karşılaştırılabilmesine yönelik birkaç hayvan çalışması yapılmıştır. Maymunlar ile yapılan bir çalışmada, hayvanların 4 dişinin bukkal yüzeylerinde belirli bir genişlikte fenestirasyon defektleri oluşturulmuş, defektler EMD, YDR ve koronale pozisyone fleplerle tedavi edilmiştir<sup>141</sup>. 5 ay sonra hayvanlar sakrifiye edilmiş ve iyileşme histolojik olarak incelenmiştir. YDR ile tedavi edilen bölgelerde yeni bağ doku ataçmanı ve kemik oluşumu düzenli bir şekilde izlenirken, EMD ve koronale pozisyone flep ile tedavi edilen gruplarda yeni ataçman ve kemik oluşumu stabil olmamış, değişik sonuçlar elde edilmiştir. Kantitatif herhangi bir analiz sonucu olmamasına rağmen, cerrahi olarak periodontal rejenerasyon hedefleniyorsa YDR ile yapılacak tedavinin EMD ile yapılacak olan tedaviden daha başarılı olacağı sonucuna varılabilir. Aynı araştırma grubu benzer bir çalışma modeli ile maymunlarda, cerrahi olarak oluşturulan kemik içi defektlerin 6 hafta sonra EMD, YDR ve EMD+YDR ile tedavi sonuçlarını değerlendirmişlerdir<sup>142</sup>. Kontrol grubuna koronale pozisyone flep uygulanmıştır. Tedavilerden 5 ay sonra hayvanlar sakrifiye edilmiş ve histolojik incelemeleri yapılmıştır. Kontrol grubunda iyileşme uzun birleşim epiteli ve defekt tabanında çok az izlenen periodontal rejenerasyonla sınırlı kalmıştır. YDR ile tedavi edilen defektlerde, membranın ekspoz olmadığı alanlar dışında, belirgin bir rejenerasyon elde edilmiştir. EMD grubun da rejenerasyon sonuçları yine değişkenlik göstermiş, kombine tedavide ise belirgin bir farklılık izlenememiştir.

EMD'nin etkinliğinin oluşturulan defekte ya da çalışılan hayvana bağlı olduğu düşünülebilir. Köpeklerde sınıf 3 furkasyon defektlerinin tedavisinde

EMD ile YDR karşılaştırıldığında, EMD'nin üstünlüğü histolojik olarak hiçbir çalışmada gösterilememiştir<sup>143</sup>. Ancak kombine tedavilerde furkasyon defektlerinin tabanlarından elde edilen hücresiz sement, koronalde bulunan sementten farklı bir yapıya sahiptir. Ayrıca tek başına yönlendirilmiş doku rejenerasyonu ile elde edilen sement sellüler yapıdadır ve yine farklıdır. Bu oluşan hücresiz sement yapısı EMD'nin etkisi olarak düşünülmektedir<sup>143</sup>. Yapılan prelinik hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre EMD'nin sement, PDL, kemik gibi periodontal dokularda rejenerasyon sağladığı düşünülebilir. EMD'nin kemik formasyonu üzerindeki etkinliği osteojenik olarak tanımlanabilir. EMD, greft materyallerinin osteoindüktif etkinliklerini artırdığından, kemik formasyonuna ihtiyaç duyulduğunda osteoindüktif bir materyalle kombine kullanılmasında fayda vardır. Hayvan çalışmalarında EMD ile oluşturulan rejenerasyonun, YDR ile elde edilen rejenerasyondan daha sınırlı olduğu sonucuna varılmıştır. EMD ve YDR ile kombine tedavide elde edilen sement dokusunun farklı olması dışında tek başına YDR işlemine bir üstünlüğü gösterilememiştir.

### **In vivo insan çalışmaları**

**EMD nin klinik olarak güvenilirliği:** EMD'nin klinik olarak güvenilirliği ile ilgili yapılan ilk çalışma çok merkezli olarak yapılmış ve cerrahi işlem sırasında EMD uygulanan 107 hastaya ait IgE, IgG, IgM, IgA değerleri incelenmiş ve değerlerde herhangi bir değişiklik izlenememiştir<sup>144</sup>. Ayrıca test ve kontrol grubu (yalnız flep cerrahisi geçiren hastalar) benzer cerrahi deneyimler yaşamışlardır. Emdogainin çoklu uygulamalarında da herhangi bir yan etkiye rastlanamamıştır<sup>144</sup>. EMD nin güvenilirliğini değerlendirmek için yapılan bir diğer çalışmada, EMD uygulanmış 10 hastada immun sistem değişiklikleri takip edilmiş 1 yılın sonunda hafif ama belirgin olmayan farklılıklar izlenmiştir<sup>145</sup>. 1997 yılında yayımlanmış Emdogain ile ilgili bir derlemede mine proteinlerine bağlı gelişmiş bir yan etkinin olmadığından bahsedilmiştir. Yapılan split mouth double blind randomize bir çalışmada, cep derinliğinin 5 mm'ye ulaştığı ve aştığı bölgelerde

emdogain kullanımının gingival durumu (gingival indeks), sondalama sonrası kanama, dentinal hassasiyet testi gibi değerleri önemli oranda olumlu yönde değiştirdiği gösterilmiştir<sup>146</sup>.

Erken dönem yara iyileşmelerinde EMD'nin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada matriks metalloproteinaz protein seviyeleri ve bunlara ait doku inhibitörleri oranları gingival oluk sıvısından alınan örneklerle de incelenmiş, ve EMD ile tedavi edilen alanlarda yara iyileşmesinin hız kazandığı tespit edilmiştir<sup>147</sup>.

**Klinik çalışmalar:** Klinik çalışmalar EMD'nin periodontal sağlığa olan etkisini değerlendirmeye yönelik olmuştur. Yapılan ilk insan çalışmalarından biri split mouth randomize, çok merkezli olup, modifiye Widman flep (MWF) ile birlikte EMD, MWF ile plasebo (PGA) ile tedavi sonuçları değerlendirilmiştir<sup>148</sup>. 33 hasta ve 34 er tane kontrol ve test bölgesinden tek ya da iki duvarlı >4 mm aşan defektler tedavi edilmiş ve 36 ay boyunca takip edilmiştir. EMD grubunda klinik ataçman seviyelerindeki artış, cep derinliğindeki azalma, radyografik olarak kemik kazancı daha belirgin olmuştur.

Bir diğer çalışmada MWF ile beraber EMD, plasebo ve tek başına flep uygulaması karşılaştırılmış ve yine EMD grubunun klinik ve radyografik bulgularının çok daha iyi olduğu görülmüştür<sup>144,149,150,151,152</sup>

Ancak tüm bu olumlu sonuçlar cerrahi işlemler sonrası elde edilmiştir. Cerrahi işlem içermeyen periodontal tedavilere ek olarak EMD uygulamalarında aynı kazanımlar söz konusu olmayabilir. Yapılan bir çalışmada, cerrahi olmayan tedaviye takiben defektlere EMD uygulanmış ancak histolojik incelemelerde rejenerasyon gösterilememiştir.

Kemik içi defektlerin EMD ile cerrahi tedavisi ile flep cerrahisi karşılaştırılmıştır. Cerrahiden 12 ay sonra defekt bölgelerine yeniden cerrahi girişimde bulunulmuş ve EMD uygulanmış alanlarda yaklaşık 2,4 mm daha fazla kazanç sağlandığı izlenmiştir. Genellikle çalışmalarda klinik değerlendirmeler işlemiden en az 6 ay sonra yapılmıştır. 12 haftadan daha önce yapılan klinik değerlendirmelerde EMD grubunda daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir<sup>147</sup>.

Klinik çalışmalarda ve vaka raporlarında, rejenerasyon için horizontal kemik kayıpları ideal olmadığından kemik içi defektler kullanılmıştır. Ancak yine de horizontal kemik kayıplarında da EMD ile konvansiyonel flep karşılaştırıldığında, EMD kullanımının daha başarılı sonuçlar sağladığı görülmüştür<sup>153</sup>.

**Insanlarda Histolojik incelemeler:** EMD'nin etkinliğinin histolojik olarak incenmesi için insanlarda yapılan ilk çalışma ortodontik nedenlerle çekilmesi gereken mandibular kesici diş olmuştur<sup>148</sup>. Daha önce maymunlarla yapılan hayvan çalışmasına benzer şekilde kök ucuna kadar uzanan bukkal bir dehisens cerrahi olarak oluşturulmuştur<sup>105</sup>. Işlemden 4 ay sonra diş cerrahi olarak sert ve yumuşak periodontal dokuları içerecek şekilde çekilmiş ve histolojik olarak incelenmiştir. Mikroskopik incelemelerde yeni hücresiz sement oluşumu, fonksiyonel kollajen liflerin yer aldığı yeni periodontal ligament ve kemik oluşumu görülmüştür. Yeni sement, orjinal defektin %73 n doldurmuş, kemik seviyesi ise eski kemik seviyesinin %65 ine ulaşmıştır<sup>148</sup>.

EMD'nin rejenerasyon etkinliğinin değerlendirildiği başka çalışmalarda yapılmış ancak birbiriyle çelişen sonuçlar elde edilmiştir<sup>154,155</sup>. EMD uygulaması sonrası klinik olarak başarılı sonuçların elde edildiği 21 vakadan, ikisi histolojik olarak incelenmiş ancak periodontal rejenerasyona ait bir bulgu elde edilememiştir<sup>156</sup>. 7 tane kemik içi defektin EMD ile tedavi edildiği bir başka çalışmada ise, 5 defektin iyileşme paterninde yetersiz kemik oluşumu izlenirken, ancak sadece iki defekte doğru periodontal rejenerasyon sağlanabilmiştir<sup>157</sup>. 8 hastaya ait 10 kemik içi defektin değerlendirildiği diğer bir çalışmada rejenerasyona ait bulgular sadece 3 örnekten izlenebilmiştir. Diğer defektlerdeki iyileşme paterni yeni ataçman ya da uzun bağlantı epiteli şeklinde olmuştur<sup>158</sup>. Özetle periodontal tedavilerde EMD kullanıldığında sondalama derinliğinde azalma, ataçman seviyeleri gibi klinik değerler kontrol grubları ile karşılaştırıldığında belirgin kazançlar elde edilmektedir. Ancak istenilen periodontal rejenerasyonun sağlanabildiğini söyleyebilmek henüz mümkün değildir.

**EMD'nin Kemik Greftleri İle Bir Arada Kullanımı:** Uygulanan rejeneratif tedavinin başarısının, mukoperiosteal flebin altında bulunan alana bağlı olduğu<sup>159</sup> ve yara alanın iyileşme döneminde stabilitesinin korunabilmesinin önemi net bir şekilde bilinmektedir<sup>160</sup>. YDR tek başına ya da greftler ile beraber uygulandığında, rejenerasyon için yeterli alan korunmuşur<sup>161</sup>. Kemik formasyonu hedeflendiğinde EMD ile ilgili yaşanan problemlerden biri yarı sıvı yapıda olması ve sert materyaller gibi yer tutucu özelliğe sahip olmamasıdır<sup>154</sup>. Bu durumun üstesinden gelebilmek için EMD'nin DDKKA larla kombine kullanımı önerilmiştir<sup>54</sup>.

EMD ve kemik greft kombinasyonun değerlendirildiği ilk çalışmalardan birinde EMD ve DDKKA kombinasyonu farelerde denenmiştir. EMD ve DDKKA yeterli dozda (4mm) kombine olarak kullanıldığında tek başına EMD ya da aktif DDKKA ya da düşük dozda EMD ve DDKKA kullanımından çok daha fazla kemik oluşumu sağlanmıştır<sup>139</sup>.

### **EMD ile ksenogreft ya da alloplast materyallerin kullanımı**

Sığır kaynaklı ksenogreft (SKK) ler kemik içi defektlerin tedavisinde EMD ile kombine kullanıldığında, EMD nin tek başına kullanıldığı ya da flep<sup>162,163</sup> operasyonun tek başına uygulandığı cerrahi işlemlere kıyasla daha belirgin cep derinliğini azalttığı, klinik ataçman sağladığı ve defektin rejenerasyonunu uyardığı gösterilmiştir. SKK'lar EMD ile ya da, otojen fibrinojen, fibronektin kombinasyonları ile birlikte kullanıldığında da benzer sonuçlar elde edilmiştir<sup>164</sup>. SKK ve EMD nin beraber kullanıldığı durumlarda membranında işleme dahil edilmesi ile daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar kısa dönem (6 ay) takipleri içerir. EMD ve SKK'nın bir arada kullanımının, SKK kullanımıyla karşılaştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. İki grup arasında klinik parametrelerde istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır. Alloplast kemik grefti ile EMD nin bir arada kullanımı, kemik greftinin (KG) tek başına kullanımı ile karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar arasındaki fark belirgin olmuştur. EMD ve SKK ile yalnız EMD kullanımı karşılaştırıldığında ise cep derinliğindeki azalma ve ataçman kazancında her-

hangi bir fark elde edilememiştir. Ancak tek başına EMD ile tedavi edilen bölgede kombine tedavi bölgesine göre daha belirgin gingival çekilme izlenmiştir. Kemik kazancını değerlendirmek için bölgeler cerrahi olarak açıldığında iki grup arasında belirgin bir kazanç farkı olmamıştır. Bir vaka raporunda kemik içi defektlere SKK ve SKK+EMD uygulanmış, 6 aylık klinik ve histolojik sonuçlar değerlendirilmiştir. Her iki grupta da belirgin klinik ataçman kazancı ve histolojik olarak yeni bağ dokusu ataçmanı, yeni kemik oluşumu izlenmiştir<sup>165</sup>.

**EMD ve Allogreftler:** 22 hasta da FDKA ya da DDKKA ile EMD absorbe olabilen polimer bariyerle kullanılmış ve benzer klinik sonuçlar elde edilmiştir. EMD ve allo greftler ile EMD ve SKK'nın karşılaştırıldığı çalışmalar yapılmamıştır. Ancak ayrı ayrı yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında EMD+SKK kombinasyonu ile daha başarılı sonuçlar elde edildiği kararına varılabilir<sup>166,167</sup>.

### **3.GEREÇ ve YÖNTEM**

Bu randomize, kontrollü klinik çalışmanın amacı tüm ağız dezenfeksiyonu ile birlikte kullanılan mine matriks proteinlerinin kronik periodontitisin tedavisinde etkinliğini değerlendirmektir.

#### **3.1.Hastalar**

Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji kliniğine başvuran 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Ekim 2009-Eylül 2010 tarihleri arasında yürütülen çalışmada hastaların yaş, cinsiyet ve sigara kullanım durumları (hiç kullanmamış, daha önceden kullanmış ve kullanan), medikal ve dental hikayeleri her birey için kaydedildi. Helsinki deklarasyonu etik kurallarına uygun olarak gerçekleştirilen çalışma, Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Komite'si tarafından onaylandı. Çalışmaya katılan tüm bireylere araştırma öncesinde araştırmanın amacı ve yöntemine ilişkin ayrıntılı bilgi verildikten sonra katılımları için gerekli olan Etik Kurul tarafından kabul edilmiş olan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu ile bireylerin onayları alındı.

##### **3.1.1.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

- 35 yaşından büyük kadın veya erkek
- Sistemik olarak sağlıklı
- Son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmemiş
- Son 6 ay içerisinde antibiyotik kullanmamış
- Kronik periodontitis teşhisi konulmuş, her kuadranda en az 3 doğal dişi olan ve 14'ten daha fazla dişte, (14'ten az dişin etkilendiği durumlarda 8-14 dişin etkilenmiş olması arandı) başlangıç standart periodontal tedaviden önce 6 mm'den daha fazla ataçman kaybı bulunan hastalar çalışma kapsamına alındı.



### 3.1.2.Çalışmadan Çıkarma Kriterleri

- Sistemik hastalığı bulunan hastalar. Diyabet, romatoid artrit, nörolojik hastalıklar, akciğer ve böbrek hastalıkları, periodontal dokuları etkileyen ilaç kullanımı (fenitoin, siklosporin, nifedipin, kronik NSAİ).
- Çalışma süresince antibiyotik kullanan hastalar
- Hamilelik durumu
- Sigara kullanan bireyler
- Akut oral lezyonlar veya nekrotizan ülseratif periodontitis durumlarında hastalar çalışmadan çıkarıldı.

### 3.2. Randomizasyon ve Çalışma Grupları

Hastalar, periodontal tedavi tipine göre ve randomizasyon tablosu kullanılarak tek bir periodontolog tarafından (Prof. Dr. M. Cenk HAYTAÇ) 3 farklı gruba ayrıldı. Böylelikle:

1. Aralıklı kök yüzeyi düzleştirmesi (n=15) (konvansiyonel)
2. Tüm ağız dezenfeksiyonu (n=15) (TAD)
3. TAD+Emdogain (EMD) uygulaması (n=20) (TAD+EMD)

### 3.3. Çalışma Protokolü

Çalışma, randomize, kontrollü ve 12 haftalık takip periyodu olacak şekilde gerçekleştirildi.

Başlangıç periodontal muayeneden ve klinik parametrelerin ölçümlerinden sonra tedavi başlatıldı. Başlangıç periodontal tedavi tüm ağzın tek seansta dezenfeksiyonu yaklaşımını ve yarım çeneler halinde yapılan tedavi seçeneklerini kapsamaktaydı. %0.12 lik klorheksidin irrigasyonu ile ultrasonik diş yüzey temizleyicileri ve el aletleri ile diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzleştirmesi uygulandı. Supragingival eklemlerin uzaklaştırılması sırasında kretuarlar (aesculap) ve ultrasonik (NSK Varoius 750) kazıyıcılar kullanıldı. Subgingival bölgelere ait eklemlerin uzaklaştırılmasında ise bu aletlere ek olarak gracey (aesculap) ve universal (aesculap) küretler kullanıldı. Derin periodontal ceplere daha rahat ulaşabilmek ve özellikle furkasyon bölgelerinde daha

etkili temizlik yapabilmek amacıyla subgingival ultrasonik uçlardan faydalanıldı. EI aletleri ile yapılan son kontrollerde sert ve pürsüz kök yüzeyleri elde edildikten sonra tüm cepler tekrar klorheksidin ile irrigate edildi. Konvansiyonel tedavi grubunda hastaların tedavileri bu aşamada sonlandırıldı.

TAD grubunda, kök yüzeyi düzleştirmesinden sonra, tüm ağız içi yüzeyler klorheksidin ile silindi, dilin dorsumu % 1'lik klorheksidin glukonat jel ile 1 dakika boyunca fırçatıldı ve son olarak tonsillerle temas sağlanacak şekilde % 0,2'lik klorheksidin ile 1 dakika gargara yaptırıldı.

TAD+EMD grubunda, hastalara EMD uygulaması TAD işlemini takiben, hasta koltuktan kalkmadan yapıldı. TAD işlemi ile bütün bölgelerin dış yüzey temizliği ve kök yüzey düzleştirmesi işlemleri ve ağız içi dezenfeksiyon yapıldıktan sonra, ağız içi ve cepler tamamen kurutuldu. Steril spançlarla cepler izole edildi, sonrasında tüm ceplere künt uçlu taşıyıcı ile diş eti kenarından taşana kadar EMD uygulandı. Uygulama bukkal ve lingual/palatinal bölgelerden yapıldı. EMD'nin kök yüzeyi ve yumuşak dokularla etkileşim süresini artırmak için her bölgesel uygulama sonrası 5 dakika beklendi. Pat benzeri herhangi bir kapatıcı madde ile cepler kapatılmadı. Hastalara anestezinin etkisi geçtikten sonra beslenmeleri önerildi.

Tedaviler her zaman üst çene sağ bölge, üst çene sol bölge, alt çene sol bölge ve alt çene sağ bölge sıralamasında gerçekleştirildi. Hastalara tedavi sonrası oral hijyen eğitimi verildi (dış fırçalama, interdental temizlik). Hastaya bağlı oral hijyen uygulamalarının standardizasyonunu sağlayabilmek için hastalara aynı marka orta sert diş fırçaları ve diş macunları verildi (Colgate®, Elgydium Pierre Fabre®).

Konvansiyonel teknikle tedavi edilen grupta ise hastaların tedavileri birer hafta aralıklarla 4 seansta tamamlandı. Takip süreleri ve yapılan klinik ölçümler diğer gruplarla aynıdır.

Katılımcılardan klinik parametreler 1. günde (başlangıç), 22. gün (3. hafta), 43. günde (6. hafta), 64. günde (9. hafta), ve 85. günde (12. hafta) alındı. 3., 6., 9. haftalarda klinik parametrelerden sadece gingival indeks ve plak indeks alındı. Çalışma Ekim 2009'da başlatıldı ve Eylül 2010'da bitirildi.

Üçer haftalık periyotlarda hastaların takipleri planlandı. Bu randevularda klinik değerlendirmeler (plak indeks, gingival indeks) kaydedildi ve gerektiğinde oral hijyen eğitimi tekrar verildi. 12. haftadaki son randevuda tüm klinik parametreler tekrar değerlendirildi (plak indeks, gingival indeks, kanama indeksi, cep derinliği, diş eti çekilmesi, klinik ataçman seviyesi.)

Hastaların 12 haftalık takip süresince anti-enflamatuvar özellikleri olan ilaçları, klorheksidin veya diğer gargaraları hekimlerinin bilgisi dışında kullanmamaları önerildi. Dişlerin temizliği ve interdental temizlik yapmaları sağlandı. Çalışma süresince hastalar ek periodontal tedavi almadı.

### **3.4.Klinik Ölçümler**

Klinik ölçümler (Plak indeks, gingival indeks, kanama indeksi, cep derinliği, gingival çekilme, klinik ataçman seviyesi) UNC-15 sondu ile değerlendirilmiştir.

#### **3.4.1. Plak indeks (Pi)**

(Silness ve Loe 1964), Dişler üzerindeki plak miktarını gösteren indekstir. 0-3 arası skorlar ile değerlendirilmiştir.

0: Diş üzerinde plak yok

1: Plak tabakası gözle görülmez ancak sond diş üzerinde gezdirildiğinde plak sondada görülür.

2: Dişin orta üçlüsüne kadar gözle görülür düzeyde plak vardır.

3: dişlerin insizaline ve okluzaline ulaşan plak tabakası görülür.

Her diş için 6 bölgeden ölçülmüştür (Mezio-bukkal-labial, mid-bukkal-labial, disto-bukkal-labial, mezio-lingual-palatinal, mid-lingual-palatinal, disto-lingual-palatinal).

#### **3.4.2. Gingival indeks (Gi)**

(Loe ve Silness 1963), Dişetlerinin enflamasyonunun şiddeti ve kantititesini gösteren indekstir. 0-3 arası skorlar ile değerlendirilmiştir.

0: Sağlıklı gingiva

1:Hafif inflamasyon ve ödem. Sondalamada kanama görülmez.

2: Orta şiddette inflamasyon, ödem, hiperemi. Sondalamada kanama görülür.

3: Şiddetli inflamasyon, hiperemi, spontan kanama

Her diş için 6 bölgeden ölçülmüştür (Mezio-bukkal-labial, mid-bukkal-labial, disto-bukkal-labial, mezio-lingual-palatinal, mid-lingual-palatinal, disto-lingual-palatinal).

### **3.4.3. Kanama İndeksi (Kİ)**

(Löe 1967) Periodontal ceplerde sondalamada kanama görülebilmektedir. Bu ölçüm periodontal cepteki enflamasyonun objektif belirtisidir. Sondalama sonucu kanama; kanamanın olmaması durumunda 0, varlığında 1 olarak değerlendirilmiştir. Her diş için 6 bölgeden değerlendirilmiştir. (Mezio-bukkal-labial, mid-bukkal-labial, disto-bukkal-labial, mezio-lingual-palatinal, mid-lingual-palatinal, disto-lingual-palatinal).

### **3.4.4. Cep derinliği (CD)**

Periodontal cep tabanı ile serbest diş eti kenarı arasındaki ölçümdür. Her diş için 6 bölgeden ölçülmüştür. Her diş için 6 bölgeden ölçülmüştür (Mezio-bukkal-labial, mid-bukkal-labial, disto-bukkal-labial, mezio-lingual-palatinal, mid-lingual-palatinal, disto-lingual-palatinal)

### **3.4.5. Gingival Çekilme (GÇ)**

Mine-sement birleşimi ile diş eti kenarı arasındaki mesafedir. Her diş için 6 bölgeden ölçülmüştür (Mezio-bukkal-labial, mid-bukkal-labial, disto-bukkal-labial, mezio-lingual-palatinal, mid-lingual-palatinal, disto-lingual-palatinal).

### **3.4.6. Klinik ataçman seviyesi (KAS)**

Mine-sement birleşimi ile cep tabanı arasındaki mesafedir. Her diş için 6 bölgeden ölçülmüştür (Mezio-bukkal-labial, mid-bukkal-labial, disto-bukkal-labial, mezio-lingual-palatinal, mid-lingual-palatinal, disto-lingual-palatinal).

**Çizelge 3.1.** Klinik ölçümlerin yapılma aralıkları

	Değerlendirme	R/1.Gün	3. hafta	6. hafta	9. hafta	12. hafta
CD	X					X
KAS	X					X
KI	X					X
GÇ	X					X
Gi		X	X	X	X	X
Pi		X	X	X	X	X

### 3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin normal dağılıma uygunluğu test edilmiştir. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin bağımsız gruplarda analizinde Mann whitney U veya Kruskall Wallis testi bağımlı grupların analizinde ise Wilcoxon ve Friedman testleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare ve Mc-Nemar testi kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama±standart sapma, medyan, n ve yüzde olarak ifade edilmiştir. p değerinin <0,05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır ve  $p < 0.017$  anlamlı olarak kabul edilmiştir ( $p < 0,10/n$ ; n= karşılaştırma sayısı).

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza 45 hasta dahil edilmiş, her bir grup 15 hastadan oluşturulmuştur. Tedavi süresince her hangi bir hasta kaybı yaşanmamıştır. Tedavilere bağlı olarak hastalarda herhangi bir yan etki görülmemiştir.

### 4.1. Klinik Bulgular

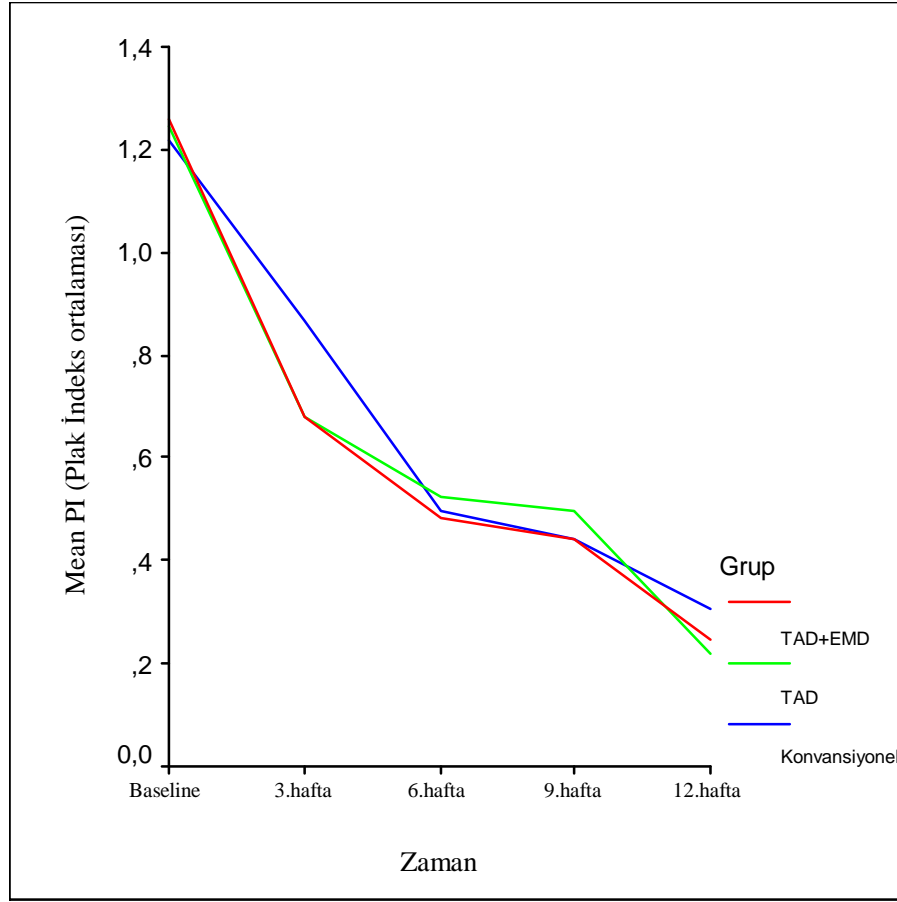
#### 4.1.1. Plak İndeksi

Çalışmanın gruplara ve zamana göre PI dağılımı çizelge 4.1.1 de verilmiştir. Ölçümler Silness ve Loe (1964) ye göre yapılmıştır. Plak indeksi bulguları incelendiğinde başlangıç değerlerinde (AKYD=1,22±0,57; TAD= 1,24±0,47; TAD+EMD=1,26±0,51) gruplar arasında belirgin bir fark izlenememiştir. Gruplar kendi içerisinde başlangıç değeri ve 12. hafta arasında anlamlı olarak farklılık göstermektedir (AKYD, 0,31±0,46; TAD, 0,22±0,43; TAD+EMD, 0,31±0,46) ( $p<0,0001$ ). Tedavi gruplarımız arasında üçüncü ayda belirgin bir farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,166$ ).

**Çizelge 4.1:** Gruplara ve zamana göre PI dağılımı.

	Plak İndeks					p
	Ortalama±SS (medyan)					
	Başlangıç	3.Hafta	6.Hafta	9.Hafta	12.Hafta	
<b>TAD+EMD</b>	1,26±0,51 (1,00)	0,63±0,60 (1,00)	0,62±0,42 (0,00)	0,42±0,24 (0,49)	0,43 ±0, 25* (0,00)	0,0001
<b>TAD</b>	1,24±0,47 (1,00)	0,68±0,46 (1,00)	0,52±0,50 (0,50)	0,50±0,50 (0,50)	0,43±0,22* (0,00)	0,0001
<b>Konvansiyonel</b>	1,22±0,57 (1,00)	0,87±0,49 (1,00)	0,50±0,50 (0,50)	0,44±0,33 (0,52)	0,46±0,31* (0,00)	0,0001
P değeri	0,620	0,183	0,968	0,868	0,166	

\* $p<0,001$  başlangıç ve 12. hafta arasında



**Şekil 4.1:** Pİ'nin zamana ve gruplara göre değişim eğrisi

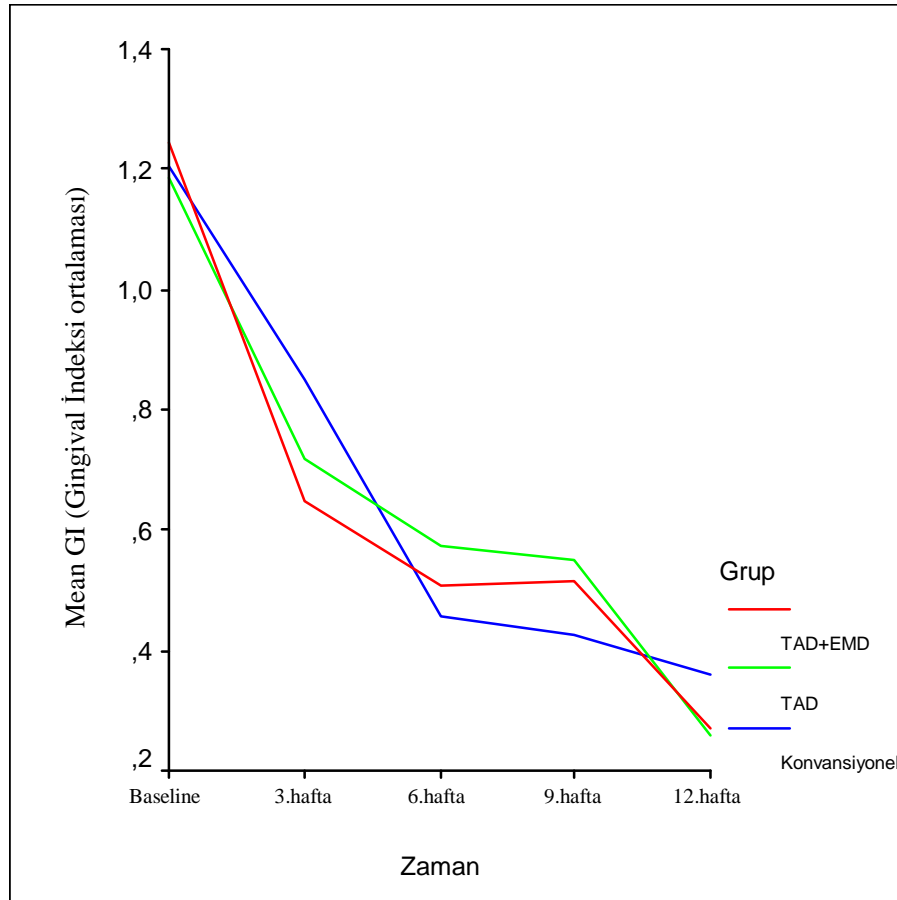
#### 4.1.2. Gingival İndeks

Gruplara ve zamana göre GI dağılımı çizelge 4.1.2 de gösterilmiştir. Ölçümler Loe ve Silness (1963) e göre yapılmıştır. Gingival indeks bulguları incelendiğinde başlangıç değerlerinde (AKYD=1,21±0,55; TAD=1,18±0,44; TAD+EMD=1,25±0,46 ) gruplar arasında belirgin bir fark izlenememiştir (p=0,998). Gruplar kendi içerisinde başlangıç değeri ve 12. hafta arasında anlamlı olarak farklılık göstermektedir (AKYD=0,48±0,36; TAD=0,44±0,26; TAD+EMD= 0,44±0,27) (p<0,0001). Tedavi grupları arasında 12. hafta değerlendirmelerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir(p=0,698).

**Çizelge 4.2:** Gruplara ve zamana göre GI dağılımı

Gingival İndeks						
Ortalama±SS						
(medyan)						
	Başlangıç	3.Hafta	6.Hafta	9.Hafta	12.hafta	p
TAD+EMD	1,25±0,46 (1,00)	0,65±0,48 (1,00)	0,51±0,50 (1,00)	0,52±0,50 (1,00)	0,44±0,27 * (0,00)	0,0001
TAD	1,18±0,44 (1,00)	0,72±0,45 (1,00)	0,57±0,50 (1,00)	0,55±0,50 (1,00)	0,44±0,26 * (0,00)	0,0001
Konvansiyonel	1,21±0,55 (1,00)	0,85±0,48 (1,00)	0,49±0,46 (0,00)	0,53 ±0,43 (1,00)	0,48 ±0,36 * (0,00)	0,0001
P değeri	0,998	0,187	0,206	0,213	0,698	

\* $p < 0,001$  başlangıç ve 12. hafta arasında



**Şekil 4.2:** GI' ni nza nana ve grupl ara göre değ i ş meğ



#### 4.1.3. Kanama İndeksi Yüzdeleri

Çalışmanın kanama indeksi dağılım yüzdeleri çizelge 4.1.3 de verilmiştir. Ölçümler, Loe (1967) nün tarif ettiği indeks sistemine göre yapılmıştır. Kanama indeks bulguları incelendiğinde başlangıç değerlerinde (AKYD= %97,4; TAD= 96,2; TAD+EMD= %97,3) gruplar arasında belirgin bir fark izlenememiştir ( $p=0,593$ ). Bütün tedavi gruplarında kendi içinde 12. haftanın sonunda kanama yüzdelerinde anlamlı oranda azalma tespit edilmiştir (AKYD=%34,3; TAD=%29,8; TAD+EMD=%32,3 )( $p<0,001$ ). Gruplar arasında 12. haftada belirgin bir farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,431$ ).

**Çizelge 4.3:** Kİ'nin tedavi başlangıcı ve 12. hafta sonundaki yüzde dağılımları

	Kanama İndeksi %				p**
	Başlangıç		12.hafta		
	-	+	-	+	
Konvansiyonel	2,6	97,4	65,7	34,3	0,004
TAD	3,8	96,2	70,2	29,8	0,002
TAD+EMD	2,7	97,3	67,7	32,3	0,003
P*	0,593		0,431		

p\* Ki Kare testi Gruplar arasında

p\*\* Mc Nemar testi Grup içinde başlangıç ve 12 ay karşılaştırması

#### 4.1.4. Gruplara ait CD, GÇ, KAS değerleri

Gruplara ait cep derinliği bulguları incelendiğinde başlangıç değerleri (AKYD= 4,29±1,57 mm; TAD= 4,35±1,72 mm; TAD+EMD= 4,31±1,40 mm) gruplar arasında benzerlik göstermiştir ( $p=0,547$ ). Tedavi grupları kendi içinde ve 12. haftanın sonunda cep derinliği ölçümlerin de anlamlı oranda azalma tespit edilmiştir (AKYD= 2,05±0,92 mm; TAD= 2,18±1,24 mm; TAD+EMD= 2,21±0,91 mm) ( $p<0,001$ ). Tedavi grupları arasında 12. haftada belirgin bir farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,459$ ). Çalışmanın cep derinliği ölçümleri çizelge 4.1.4 de gösterilmiştir.

Çalışmanın diş eti çekilmesine ait dağılımları çizelge 4.1.4 de gösterilmiştir. Gruplara ait diş eti çekilme seviyelerinin başlangıç değerlerinde (AKYD=1,18±0,81 mm; TAD= 1,25±0,86 mm; TAD+EMD= 0,91±0,48 mm) gruplar arasında belirgin bir fark izlenememiştir (p=0,854). Bütün tedavi gruplarında 12. haftanın sonunda diş eti çekilmesinde anlamlı oranda artış tespit edilmiştir (AKYD, 1,09±0,92 mm; TAD, 1,07±0,90 mm; TAD+EMD, 0,96±0,76 mm)(p<0,001). Gruplarımız arasında son ay değerlendirmelerin de belirgin bir farklılık gözlenmemiştir (p=0,411).

Çalışmanın klinik ataçman seviyelerinin dağılımı çizelge 4.1.4 de gösterilmiştir. Gruplara ait KAS incelendiğinde başlangıç değerlerinde (AKYD= 5,10±2,32 mm; TAD= 5,21±1,98 mm; TAD+EMD= 5,22±1,92 mm) gruplar arasında belirgin bir fark izlenememiştir (p= 0,727). Gruplar kendi içerisinde ve 12. haftanın sonunda anlamlı olarak farklılık göstermektedir (AKYD= 3,14±1,41 mm; TAD= 3,25±1,46 mm; TAD+EMD 3,18±1,23 mm) (p<0,001). Çalışmamız tedavi grupları arasında 12. haftada bir farklılık gözlenmemiştir (p=0,929).

**Çizelge 4.4:** Tedavi gruplarında başlangıç ve son ay CD, GÇ, KAS dağılımları

	Cep Derinliği		Gingival Çekilme		Klinik Ataçman Seviyesi	
	Ortalama±SS (medyan)		Ortalama±SS (medyan)		Ortalama±SS (medyan)	
	Başlangıç	12. hafta	Başlangıç	12. hafta	Başlangıç	12. hafta
<b>Konvansiyonel</b>	4,29±1,57 (4,00)	2,05±0,92* (2,00)	1,18 ±0,81 (0,00)	1,09±0,92* (1,00)	5,10±2,32 (5,00)	3,14±1,41* (3,00)
<b>TAD</b>	4,35±1,72 (4,00)	2,18±1,24* (2,00)	1,25±0,86 (0,00)	1,07±0,90* (1,00)	5,21±1,98 (1,98)	3,25±1,46* (3,00)
<b>TAD+EMD</b>	4,31±1,40 (4,00)	2,21±0,91* (2,00)	0,91±0,48 (0,00)	0,96±0,76* (1,00)	5,22±1,92 (5,00)	3,18±1,23* (3,00)
<b>p</b>	0,547	0,459	0,854	0,411	0,727	0,929

\*p<0,001 başlangıç ve 12. hafta arasında

#### 4.1.5. TAD ile tedavi de CD, GÇ, KAS ın bölgelere göre dağılımı

Çalışmanın TAD grubuna ait CD ölçümlerinin çenelere göre dağılımı çizelge 4.1.5 de gösterilmiştir. Bölgelere ait CD ler incelendiğinde başlangıç değerlerinde (AKYD= 1,22±0,57 mm; TAD= 1,24±0,49 mm; TAD+EMD= 1,26±0,52 mm) bölgeler arasında belirgin bir fark izlenememiştir (p=0,678). Bütün bölgelerde 12. haftanın sonunda CD lerde anlamlı oranda farklılık tespit edilmiştir (AKYD= 0,31±0,57; TAD= 1,24±0,49; TAD+EMD= 1,26±0,52 mm) (p<0,001). Tedavi grupları arasında 12. haftada belirgin bir farklılık gözlenmemiştir(p=0,129).

Çalışmanın TAD grubuna ait GÇ değerlerinin çenelere göre dağılımı çizelge 4.1.5 de gösterilmiştir. Bölgelere ait başlangıç GÇ değerleri (AKYD= 1,22±0,57 mm; TAD= 1,24±0,49 mm; TAD+EMD= 1,26±0,52 mm) arasında belirgin bir fark izlenememiştir (p=0,024). Bütün bölgelerde 12. haftanın sonunda GÇ de anlamlı oranda azalma tespit edilmiştir (AKYD= 0,31±0,57 mm; TAD= 1,24±0,49 mm; TAD+EMD= 1,26±0,52 mm) (p<0,001). Tedavi gruplarımız arasında son ayda belirgin bir farklılık gözlenmemiştir(p=0,001).

Çalışmanın TAD grubuna ait KAS değerlerinin çenelere göre dağılımı çizelge 4.1.5 de gösterilmiştir. Bölgelere ait KAS incelendiğinde başlangıç değerlerinde (AKYD= 1,22±0,57 mm; TAD= 1,24±0,49 mm; TAD+EMD= 1,26±0,52 mm) bölgeler arasında bir fark izlenememiştir (p=0,795). Bütün bölgelerde 12. haftanın sonunda KAS da anlamlı oranda farklılık tespit edilmiştir ( AKYD= 0,31±0,57 mm; TAD= 1,24±0,49 mm; TAD+EMD= 1,26±0,52 mm ) (p<0,001). Çalışma gruplarımız arasında 12. haftada belirgin bir farklılık gözlenmemiştir (p=0,013).

**Çizelge 4.5:** CD, GÇ, KAS'ın kadranlara göre dağılımı

Bölge	Cep Derinliği		Gingival Çekilme		Klinik Ataçman Seviyesi	
	Ortalama±SS (medyan)		Ortalama±SS (medyan)		Ortalama±SS (medyan)	
	Başlangıç	12. hafta	Başlangıç	12. hafta	Başlangıç	12. hafta
<b>Sag üst bölge</b>	4,39±1,66 (4,00)	2,21±1,06* (2,00)	1,28±0,80 (0,00)	1,04±0,86* (1,00)	5,19±2,16 (5,00)	3,25±1,33* (3,00)
<b>Sol üst bölge</b>	4,30±1,62 (4,00)	2,23±1,06* (2,00)	1,28±0,81 (0,00)	0,95±0,93* (1,00)	5,11±2,10 (5,00)	3,18±1,38* (3,00)
<b>Sol alt bölge</b>	4,15±1,55 (4,00)	2,15±1,08* (2,00)	1,40±0,89 (0,00)	0,88±0,79* (1,00)	5,04±2,11 (5,00)	3,02±1,38* (3,00)
<b>Sag alt bölge</b>	4,12±1,59 (4,00)	2,06±1,00* (2,00)	1,16±0,99 (0,00)	1,16±0,84* (1,00)	5,12±2,28 (5,00)	3,22±1,32* (3,00)
<b>p</b>	0,678	0,129	0,024	0,001	0,795	0,013

\* $p < 0,001$  başlangıç ve 12. hafta arasında

#### 4.1.6. Tedavi edilen dişlerin lokasyonuna göre klinik parametrelerle İncelenmesi

Çalışmanın TAD grubuna ait CD değerlerinin ön bölge dişleri ve arka grup (premolar,molar) dişlere göre dağılımı çizelge 4.1.6 da gösterilmiştir. Lokasyonlara ait CD leri incelendiğinde başlangıç değerlerinde (anteriorda= 4,21±1,63 mm; posteriorda= 4,27±0,59 mm) belirgin bir fark izlenememiştir (p=0,824). Bütün dişlerde 12. haftanın sonunda CD de anlamlı oranda azalma tespit edilmiştir (anteriorda= 2,13±1,01 mm; posteriorda= 2,19±0,08 mm) (p<0,001). Dişlerin lokasyonlarına ait değerlendirmede üçüncü ayda belirgin bir farklılık gözlenmemiştir (p=0,247).

Çalışmanın TAD grubuna ait gingival çekilme bulgularının ön bölge dişlere ve arka grup (premolar,molar) dişlere göre dağılım değerleri çizelge 4.1.6 da gösterilmiştir. Lokasyonlara ait GÇ leri incelendiğinde başlangıç değerlerinde (anteriorda= 0,96±1,41 mm; posteriorda= 0,80±0,36 mm) belirgin bir fark izlenememiştir(p=0,031). Bütün dişlerde 12. haftanın sonunda gingival çekilmede anlamlı oranda değişiklik tespit edilmiştir (anteriorda= 0,96±1,41 mm; posteriorda= 0,80±0,36 mm) (p<0,001). GÇ nin lokasyona bağlı değerlendirilmesin de üçüncü ayda belirgin bir farklılık gözlenmemiştir (p=0,519).

Çalışmanın TAD grubuna ait klinik ataçman seviyelerinin ön bölge dişlere ve arka grup (premolar,molar) dişlere göre dağılımı çizelge 4.1.6 da gösterilmiştir. Lokasyonlara ait KAS'lar incelendiğinde başlangıç değerlerinde (anteriorda= 5,17±2,20 mm; posteriorda= 5,07±0,13 mm) belirgin bir fark izlenememiştir (p=0,674). Bütün dişlerde 12. haftanın sonunda KAS da anlamlı oranda farklılıklar tespit edilmiştir (anteriorda= 3,12±1,34 mm; posteriorda= 3,21±0,37 mm)(p<0,001). KAS ın lokasyonlara bağlı değerlendirilmesinde 12. haftada belirgin bir farklılık gözlenmemiştir (p=0,623).

**Çizelge 4.6:** CD, GÇ, KAS değerlerinin lokasyonlara göre dağılımı.

Lokasyon	Cep Derinliği		Gingival Çekilme		Ataçman Seviyesi	
	Ortalama±SS		Ortalama±SS		Ortalama±SS	
	(medyan)		(medyan)		(medyan)	
	Başlangıç	12. hafta	Başlangıç	12. hafta	Başlangıç	12. hafta
<b>Anterior</b>	4,21±1,63	2,13±1,01*	0,96±1,41	1,00±0,89*	5,17±2,20	3,12±1,34*
<b>Dişler</b>	(4,00)	(2,00)	(0,00)	(1,00)	(5,00)	(3,00)
<b>Premolar,</b>	4,27±0,59	2,19±0,08*	0,80±1,36	1,01±0,84*	5,07±2,13	3,21±1,37*
<b>Molar Dişler</b>	(4,00)	(2,00)	(0,00)	(1,00)	(5,00)	(3,00)
p	0,824	0,247	0,031	0,519	0,674	0,623

\*p<0,001 başlangıç ve 12. hafta arasında

#### 4.1.7. Cep Derinliği Dağılım Yüzdeleri

Tedavi gruplarında 0-5 mm ve +6 mm cep derinliğine sahip alanların dağılım yüzdeleri çizelge 4.1.4 de gösterilmiştir. Gruplara ait 0-5 mm cebe sahip alanların değerleri incelendiğinde başlangıç değerlerinde (AKYD= %82,3; TAD= %76,2; TAD+EMD=%80,3) gruplar arasında belirgin bir fark izlenememiştir(p=0,874). Gruplar arasında ve 12. haftanın sonunda bu cep derinliğine sahip bölgelerin yüzdesinin anlamlı oranda arttığı tespit edilmiştir (AKYD, %19,4; TAD, %23,8; TAD+EMD=%100) (p<0,001). Tedavi grupları arasında son takip ayında belirgin bir farklılık gözlenmemiştir (p=0,874).

Gruplara ait 6 mm ve üzeri cebe sahip alanların değerleri incelendiğinde başlangıç değerlerinde (AKYD, %99,4; TAD %98,1; TAD) gruplar arasında belirgin bir fark izlenememiştir ( $p = 0,874$ ). Bütün tedaviler ile 12. haftanın sonunda bu cep derinliğine sahip bölgelerin yüzdesinin anlamlı oranda azaldığı tespit edilmiştir (AKYD, %0,6; TAD, %1,9;) ( $p < 0,001$ ). Çalışmamızda tedavi grupları arasında 12. haftada belirgin farklılık gözlenmemiştir ( $p = 0,967$ ).

**Çizelge 4.7:** CD, 0-5 mm arası ve 6mm üzeri olan ceplerin tedavi başlangıcında ve tedavi sonundaki dağılımını

	<b>Cep Derinliği</b>				<b>P**</b>
	<b>n(%)</b>				
	<b>Başlangıç</b>		<b>12.hafta</b>		
	0-5mm	+6mm	0-5mm	+6mm	
<b>Konvansiyonel</b>	80,6	19,4	99,4	0,6	0,001
<b>TAD</b>	76,2	23,8	98,1	1,9	0,001
<b>TAD+EMD</b>	80,3	19,7	100	0	0,001
<b>p*</b>	0,874		0,967		

p\* Ki Kare testi Gruplar arasında

p\*\* Mc Nemar testi Grup içinde başlangıç ve 12 ay karşılaştırması

## 5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında kronik periodontitisli hastalarda tüm ağız dezenfeksiyonu ile bir arada mine matris proteininin kullanımının periodontal hastalığa etkileri klinik parametreler ile değerlendirilmiştir.

Periodontal hastalık, etiolojisinde bakterilerin ve immun cevabın etkin rol oynadığı periodonsiyumun enfeksiyonu olarak tanımlanabilir<sup>8</sup>. Ancak yalnız patojen mikroorganizmaların varlığı kronik periodontitisi başlatmaya yetmez. Hastalığın oluşabilmesi için bakterilerin virulansının yüksek olması, belirli bir sayıya ulaşması, antogonistik bakterilerin ve konak cevabının üstesinden gelebilmesi gerekmektedir<sup>4,6,8</sup>. Diş yüzey temizliği (DYT) ve kök yüzey düzleştirilmesi (KYD) periodontitisin tedavisinde etkin bir yöntemdir<sup>20,27,28</sup>. Ancak KYD sonrası sayısı azaltılan subgingival mikroflora yeniden çoğalmakta ve periodontal hastalığa ait klinik bulgular yeniden izlenmeye başlamaktadır. Bu durum tedavi edilen bölgelerde ağzın diğer bölgelerinden ve tedavi edilmemiş bölgelerden kaynaklanan mikroorganizmaların rekolonizasyonu ile açıklanabilir. Bu nedenle 3 ayda bir yapılan kontrollerle bakteriyel tehdit belirli bir seviyede tutulmaya çalışılmaktadır. Böylelikle immun cevap oluşturulmakta ve konak-parazit dengesinin sağlanması hedeflenmektedir<sup>4,6</sup>.

Periodontal tedavinin etkinliğini artırabilmek için, tüm ağız kök düzleştirilmesi (24 saat içerisinde, iki seans) ile kombine klorheksidin kullanımı ya da tek başına tüm ağız kök düzleştirilmesi yapılarak standart (tek çeyrek çenenin kök düzleştirilmesi 1 saatlik seanslar halinde 2 hafta aralıklarla yapılması) tedaviye göre daha iyi mikrobiyolojik ve klinik sonuçlar elde edilmeye çalışılmıştır<sup>30</sup>. Tek seans TAD yaklaşımının temel amacı, ağız içindeki çapraz kontaminasyonu önlemek olduğundan bu yaklaşımın en fazla şiddetli kronik periodontitis hastaları ile plak ve diş taşı birikiminin yoğun olduğu hastalarda yarar sağlayabileceği ileri sürülmüştür<sup>168</sup>. Supragingival plak hem canlı aerob hem de anaerobik bakterileri içerdiği için supragingival plak ve diş taşının yüksek

seviyelerde bulunduğu hastalar çapraz kontaminasyon açısından risk taşımaktadırlar<sup>167</sup>. Bu hastalar tek seansta gerçekleştirilen tüm ağız tedavi yaklaşımından yarar sağlayabilirler. Supragingival plak kontrolü, bakterilerin geçiş riskini azaltmadaki en önemli faktördür<sup>160</sup>.

Tüm ağız tedavi yaklaşımları, hastalar ve hekimler için çeşitli ekonomik avantajlar sağlar. Randevu sayısındaki azalmanın bir sonucu olarak organizasyonun kolaylaşması ve yol masrafının azalması nedeniyle çoğu hasta tek seans tüm ağız tedavi yaklaşımlarını tercih etmektedir. Klinisyenin aynı hasta üzerinde 2 saat çalışması, koltukta geçen zamanın daha etkili kullanılmasına neden olmaktadır. Ayrıca alet değişiminin az olması ve aletlerin daha az sıklıkta sterilizasyona girmesi daha az emek harcanmasına neden olmaktadır. Ayrıca, klinikte tek seans da gerçekleştirilen tüm ağız tedavi yaklaşımlarında, hastaların randevularına olan uyumlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir<sup>109,168</sup>. Çalışmamızda TAD uygulaması aynı gün içerisinde tamamlanmış, her bir çenenin tedavisi tamamlandıktan sonra yarım saat ara verilmiştir. Ancak bu çalışma sistemi, hem hekim hem de hastalar açısından yorucu olmuştur. Leuven grubu tarafından tanımlanan TAD işlemi 24 saat içerisinde, ardışık iki günde yapılmaktadır.

Sonuç olarak, tek seans TAD yaklaşımının, hasta açısından herhangi bir riski ya da dezavantajı bulunmamaktadır. Bu nedenle hem klinisyen hem de hasta, tek seans TAD yoluyla gerçekleştirilen cerrahisiz periodontal tedavinin olumlu sonuçlarından yararlanabilir. Bu yaklaşım, randevu sayısının azlığı nedeniyle hastanın işinden geri kalmasını önlediği için, yolda geçen süreyi azaltarak hem zamandan kazanç sağladığı hem de yol masrafını azalttığı için önem kazanmaktadır.

Tüm ağız dezenfeksiyon işlemi bu avantajlarının yanında, hasta ve hekim için tedavi süresinin uzunluğu bakımından zor olabilmektedir. Hekimin ve hastanın tedavi süresince aralar vererek çalışması bu duruma yardımcı olabilmektedir.

Tüm ağız dezenfeksiyonu işlemi süresince klasik periodontal tedaviye göre kullanılan anestezi miktarı da artmaktadır. Bu çalışmada sistemik



hastalığı bulunmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Anestezik miktarının yükselmesi nedeni ile anamnezin dikkatli alınması gerekmektedir.

Genel olarak Leuven tedavi merkezi tüm ağız tedavi (TAD,TAKYD) seçeneğinin etkinliğine dikkat çekmeye çalışmış ve AKYD ile karşılaştırdıklarında daha iyi sonuçlar rapor etmişlerdir<sup>12,19</sup>. Ancak farklı iki tedavi merkezinde yapılan çalışmalar Leuven grubu tarafından elde edilen bu sonuçları desteklememiştir<sup>20,22</sup>. Bizim çalışmamızda da TAD'ın diğer cerrahi olmayan tedavilere üstünlüğü gösterilememiştir. Çalışma gruplarımızın standardizasyonu iyi, hasta sayılarımız yeterli olsada takip süresinin yetersiz oluşu ve mikrobiyolojik değerlendirmelere yer verilmemesi, sonuçlarda ki farklılıkları açıklamaya yardımcı olabilir. Tüm ağız tedavileri uygulamadan önce olası sonuçları değerlendirmek önemlidir.

Çalışmamızda, TAD ve AKYD gruplarına ait klinik parametrelerde 3. ayın sonunda, ön ve arka bölge dişeri arasında her iki tedavi arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark bulunamamıştır. 1999 yılında Mongardini et al. , Quiry-nen et al.<sup>42</sup> TAD ve AKYD'nin klinik olarak etkinliklerini karşılaştırmak için daha kapsamlı bir çalışma yapmışlardır. Çalışmanın süresi 8 ay olarak belirlenmiştir. Tonsillere sprey uygulaması %0,2 lik klorheksidin ile 2 ay boyunca günde bir kez, gargara iki ay süresince ve subgingival irrigasyon, her kök düzleştirme işlemini takiben 10 dakika içerisinde 3 kez yapılmıştır. Çalışmaya maksiller sağ bölgede 3 tek köklü, 2 çok köklü sondalama derinliği 7 mm ve üstü olan en az 6 bölgede cebe sahip hastalar dahil edilmiştir. KEP li hastalarda tedavi sonrası cep derinliği araştırıldığında, derin ve orta derinlikte ceplere sahip tek ve çok köklü dişlerde TAD ile daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. AP li hastalar da tedaviler sonrası cep derinliği incelendiğinde iki tedavi seçeneği arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark bulunamamıştır<sup>16</sup>. Çalışmamızda da TAD ve AKD hem sığ-orta (5mm ye kadar) hem de derin (6mm ve üzeri) ceplerde benzer sonuçlar vermiştir.

**TAD in Başarısını Destekleyici Faktör Olarak Klorheksidin:** TAD ve AKYD nin etkinlikleri karşılaştırılırken TAD tedavi uygulaması sırasında kullanılan klorheksidin TAD için daha iyi sonuçlar elde edilmesi yönünde kritik rol oynamadığı düşünölmekteydi<sup>27,32</sup>. Çünkü subgingival irrigasyon için klorheksidin kullanıldığı, cep derinliği ve ataçman kazancının değerlendirildiği çalışmalarda herhangi bir fark bulunamamıştır<sup>39,42</sup>. Ancak TAD sonucu elde edilen başarılı sonuçlar klorheksidin kullanamına bağılı olabilir. Ya da tersi olarak TAKYD ve kemoteröpiik ajan kullanılmaması ya da her iki tedavinin de kombinasyonu sonucudur.

Tüm ağız kök yüzey düzleştirilmesinin ve klorheksidin kullanımının ekstra bir katkısı olup olmadığını açıklığa kavuşturabilmek için AKYD ve kemoteröpiik ajan kullanımının araştırılması gerekir. Ayrıca farklı klorheksidin uygulamalarında kök yüzey düzleştirilmesi olmadan farklı metodlarla kombine kullanımının sinerjik bir etkisinin olup olmadığı değerlendirilmelidir. TAD ve TAKYD nin klinik ve mikrobiyolojik etkinlikleri karşılaştırıldığında 8 ay sonunda her iki tedavi arasında belirgin bir fark olmadığından kombine kemoteröpiik ajan kullanımının TAKYD nin etkinliğini artırıcı özelliğinin olmadığını düşünmüşlerdir. Ancak sekiz aylık tedavinin ilk iki ayında TAD la kombine klorheksidin kullanılan grupta TAKYD li gruba göre daha belirgin klinik ataçman kazancı ve patolojik mikroflorada ve cep derinliğinde belirgin azalma izlenmiştir. Sonuçta klorheksidin kullanımı kesildiğinde mikroflorada geri dönüş yaşanmış, TAD ve TAKYD li grupta bakteriyel seviyeler benzer olmuştur. 8. ayın sonunda değerlendirilen klinik parametreler de farklı tedavi grupları arasında belirgin bir farklılık izlenmemiştir. Bu sebepten klorheksidin kullanımı sorgulanmalıdır<sup>42</sup>.

Tüm ağız tedavilerin uygulanmasını takiben sondalama derinliği ve klinik ataçman seviyeleri değişiklikleri dikkate alınarak karşılaştırıldığında tedavi merkezleri arasında farklı sonuçlar elde edilmiştir.

**TAD çalışmalarının genel krtitiği:** Cep derinliğindeki azalmalar ve klinik ataçman kazancının değerlendirildiği çalışmalarda ölçüm protokolleri tartışılmalıdır. Örneğın büyük araştırmalarda diş taşının yanlış ölçümlere

sebebiyet vermesini önlemek için ölçümler diş yüzey temizliği ve kök düzleştirilmesi işlemleri sonrası yapılmıştır<sup>42</sup>. Böyle bir durumda birleşim epiteli ve bağ dokusunun bütünlüğü bozulacağından, diş yüzey temizliği ve kök düzleştirilmesi işlemleri yapılmadan ölçüm alınan çalışmalara göre daha derin cepler elde edilmiş olabilir<sup>43,45</sup>. Eğer klinik ölçümler kök düzleştirilmesi işlemi öncesinde yapıldıysa, tedavi teknikleri arasındaki farklılıklar daha az olacaktır. TAD ve TAKYD ile, AKYD ye göre daha iyi sonuçlar elde edilecektir. Ancak cep derinliğindeki azalma ve klinik ataçman kazancı değeri azalacaktır<sup>27,42</sup>.

Man et al.<sup>42</sup> yaptıkları çalışmada TAD ve AKYD uygulamalarını derin ceplerde karşılaştırmışlardır. TAD ile, KEP ve AP li hastalarda 1 mm daha fazla cep derinliğinde azalma, 1,5 mm kadar klinik ataçman kazancı sağlanmışlardır<sup>16</sup>. Benzer şekilde KEP li hastalarda derin cepli bölgelerde Quiriyenen et al. TAD, TAKYD ve AKYD yi karşılaştırdıklarında, TAD ve TAKYD grubunda cep derinliğinde 1,5 mm lik daha fazla azalma ve 2 mm lik daha fazla klinik ataçman kazancı izlemişlerdir. Sonuç farklılıklarının sebebi ölçüm hataları kaynaklı olabilir, çünkü cep derinliğinde ki azalma genellikle gingival çekilme ve klinik ataçman kazancı ile olur. Bu nedenle klinik ataçman kazancı, cep derinliğinde ki azalmadan daha az olmaktadır.

Diğer çalışma protokollerine de değinmekte fayda vardır. TAD, TAKD ve AKYD ile ilgili çalışmalar genellikle maksiller sağ çenede yapılmıştır<sup>32,33</sup>. Bundan dolayı hastalığın prevalansı, yaygınlığı, net olarak bilinmemektedir ve bütün ağız skorlarını yansıtmamaktadır. Klinik ölçümler (kas,cd) cep tabanının 0,5 mm<sup>42</sup> ya da 1 mm<sup>32,43</sup> yakınından yapılmaya çalışılmıştır. Sondalama el aletleri ile yapılmıştır ve 0,5 mm çok küçük bir alana tekabül etmektedir. Dolayısıyla değerlendirilmesi oldukça zordur. Ayrıca ölçümleri yapan muayeneci hekimlerin değerlendirme kriterlerini kalibre eden herhangi bir araştırma yoktur. Çalışmamızda hekim kalibrasyonun sağlanabilmesi için, bütün tedaviler ve klinik ölçümler, tek bir hekim tarafından yapılmış ve doğruluğunu sağlayabilmek için ölçümler tekrarlanmıştır.

Quiriyenen et al. TAD, TAKYD ve AKYD nin etkinliğini karşılaştırmak için

yaptıkları çalışmada alışılmadık bir değerlendirme metodu kullanmışlardır<sup>42</sup>. TAKYD uygulanan 12 hastadan elde ettikleri sonuçları diğer çalışmalarda yer alan 24 hastaya ait sonuçlar ile karşılaştırmışlardır (12 hasta TAD,12 hasta AKD). Çalışmaya yeni başlanmış gibi 3 grup hastandan toplanan datalar karşılaştırılmıştır. TAKYD grubu tedaviye daha sonra dahil edildiğinden, muayeni yapan hekimler TAKYD grubunda final değerlendirmeleri yaparken tamamıyla bilgisiz değillerdi<sup>18</sup>. Üstelik TAKYD grubu dikkate alındığında ve grup çalışmaya sonra dahil edildiğinden tedavi metodlarında randomizasyon olmamıştır. TAKYD nin değerlendirildiği çalışmada, çalışma grubunlarının sayısının az olması, muayenecilerle ilgili kalibrasyonun sağlanamaması, başlangıç ölçümlerinin kök yüzey düzleştirilmesi sonrası yapılması, çalışmanın başlangıcında test hipotez planlamasının hatalı yapılması, dikkate alınması gereken diğer konulardır<sup>42</sup>.

#### **Farklı ağız içi bölgelerden köken alan subgingival bakteriler :**

Araştırmacılar tedavi edilmeyen bölgelerde bulunan periodontal ceplerin, diğer ağız içi bölgeler için bakteri kaynağı olabileceğini düşünmektedirler<sup>32</sup>. Bu düşünce Danser et al.<sup>60</sup> tarafından yapılan çalışma ile desteklenmiştir<sup>59</sup>. Bütün dişler çekildiğinde oral kavite içerisinde ki alanlarda (örneğin, tükrük) patojen mikroorganizmaların sayılarında belirgin bir azalma sağlanmıştır. Ancak periodontal tedavi gören hastaların ağız içi ekolojik çevrelerinde (tükrük, bukkal mukaza gibi) bakteri seviyelerinde bir azalma izlenememiştir<sup>60</sup>. Benzer şekilde kısa sürede yapılan tüm ağız tedavi ile sağlanan, subgingival alanda ve ağız içerisinde bakteri sayısında ki azalmaya dikkat çekilmeye çalışılmaktadır<sup>27</sup>. Siyah pigmentli bakteriler tükrük ve bukkal mukazada azalmıştır<sup>27,42</sup>. Sugingival patojenlerin kaynak oluşturma etkisi net değildir ve araştırması gereken bir konudur.

Christersan et al.<sup>63</sup> eğer patojenler farklı subgingival alanlara transfer olabiliyorlarsa, bakteri kolonizasyonun ve devamlılığının değiştirilebileceğini ileri sürmüşlerdir<sup>63</sup>. Bu durumu, lokalize agresif periodontitisli bir hastada sond ile

hastalıklı bölgeden sağlıklı bölgeye A.a. transferini sağlayarak doğrulamışlardır. Ancak bakteriler bu bölgelerde yeniden kolonize olabilseler de, sonraki 21 günde, konak yanıtı ya da antagonistik bakteriler bu patojen mikroorganizmaları o bölgeden yok etmişlerdir. Böylece bakterilerin diğer ekolojik çevrelere göçünün her zaman başarılı bir kolonizasyonla sonuçlanmayacağı kararına varılabilir. Ancak yeni yerleştirilen implantların çevresinde kısa bir süre sonra komşu dişle aynı mikrofloranın oluştuğunu tesbit eden çalışmalar vardır<sup>64,66</sup>. Yani bakterilerin ağız içi kavitede translokasyonu söz konusudur.

**Rejenerasyon:** Periodontitisin tedavisinde amaçlanan, yumuşak ve sert dokunun hastalık nedeniyle ortadan kalkmasıyla meydana gelmiş yapısal bozukluğun düzeltilmesidir. Bazı istisnalar dışında, kaybedilmiş dokunun geri kazanılması mümkün değildir. Kaybedilen dokuların rejenerasyonun sağlanabilmesi için rejeneratif materyallerin tedavi sırasında uygulanması gerekir. Bu nedenle periodontal tedavide daha iyi sonuçlar elde edilmesi amacıyla tüm ağız dezenfeksiyon tekniğine ek olarak rejeneratif bir materyal olan mine matriks proteininin kullanımının tedaviye sağladığı kazançların değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Literatürde tüm ağız dezenfeksiyon ve mine matriks proteini ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır, daha ileri ve yeni araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

Bu çalışmada TAD ile birlikte EMD uygulanan grup, sadece TAD ve sadece AKD yapılan grup ile karşılaştırıldığında hiçbir klinik parametrede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

EMD nin periodontal doku rejenerasyonunda ki etkinliği, çeşitli deneysel çalışma modelleri ile birçok klinik çalışmada değerlendirilmeye çalışılmıştır. Ancak farklı ya da tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. Çelişkili sonuçların örnekleme hatalarına, farklı metodolojiye, istatistiksel olarak güçlü olamamalarına bağlı olabileceği düşünülmelidir.

**EMD ile tedavinin sonuçlarını etkileyebilecek faktörler :** Bazı faktörlerin EMD ile tedavinin klinik ve radyografik sonuçlarını etkileyebileceği

düşünülmektedir.

**Zaman:** EMD ile tedaviyi takiben, radyografik olarak izlenebilen ve devam eden (36 ay) bir kemik kazancı söz konusudur<sup>148</sup>. Kontrol ya da plasebo bölgesinde bu dönem zarfında kemik kaybı izlenmiştir. EMD ile yapılan tedavinin, 8 aylık takibi klinik kazanç belirgindir. Bizim çalışmamızda takip süresi 3 ay olup her hangi bir radyografik değerlendirmeye başvurulmamıştır. EMD grubunda farklılık gözlenmemesinin sebebi 3 aylık takip döneminin EMD'nin etkisini göstermesi için yeterli olmamasına bağlanabilir.

**Başlangıç cep derinliği ve klinik ataçman kaybı:** Birçok çalışmada değerlendirme parametresi olarak kullanılan başlangıç cep derinliği ve/veya klinik ataçman seviyeleri ile tedavi sonrası klinik ataçman kazancı ve/veya cep derinliği arasında pozitif korelasyon bulunmuştur<sup>144,156,151,152,167,168</sup>. Ancak diğer bir çalışmada başlangıç ataçman kaybı ve tedavi sonrası klinik ataçman kazancı arasında bir ilişki kurulamamıştır<sup>168</sup>. Ayrıca defekt derinliği ve histolojik sonuçlarda da bir bağlantı sağlanamamıştır<sup>158</sup>. Çalışmamızda başlangıç değerlerine göre hem sıg-orta hem de derin ceplerde (6mm) tüm gruplarda belirgin bir azalma sağlanmıştır ancak EMD'nin ilave bir etkisi tespit edilememiştir.

**Anatomik Lokasyon:** EMD'nin etkinliğinin anatomik yapılarla olan ilişkisini değerlendirmek için 2 ayrı çalışma yapılmıştır, ancak ortak bir sonuç elde edilememiştir<sup>114,148</sup>. Çalışmamızda dişler ön grup ve arka grup dişler olarak ayrılmış her iki grupta da tedavi seçenekleri arasında farklılık gözlenmemiştir.

**Defekt Morfolojisi:** Defekt anatomisinin dikkate alındığı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda defekt duvar sayısı ve rejeneratif başarı arasında korelasyon söz konusuken<sup>148,151,169</sup> diğer çalışmalarda böyle bir korelasyon görülemedi<sup>114,170</sup>. Çalışmamızda kronik periodontitisli hasta grubu tedavi edildiğinden defektler genellikle aynı yapıda ve

horizontaldi. Defektler özelliklerine göre değerlendirilmemiştir.

**Defektin Kortikal Yapısı:** Kortikal ve kansellöz olan defektlerde normal kemik yapısına sahip defektlere göre belirgin oranda daha az klinik ataçman kazancı sağlanmıştır<sup>151</sup>.

**Sigara Kullanımı:** Sigara kullanmayan bireylerde sigara kullanan bireylere göre EMD tedavide daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir<sup>148,151,152,114</sup>. Ancak bazı çalışmalarda böyle bir sonuca varılamamıştır<sup>156,171</sup>. Sigara kullanımının tedavi sonuçları üzerinde etkili olabileceği düşünüldüğünden çalışma grubularımıza sigara kullanan bireyler dahil edilmemişlerdir.

**Cinsiyet:** Klinik ataçman seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışma cinsiyet farklılığının tedavi sonucunu etkilemediği gösterilmiştir<sup>156</sup>. Çalışmamızda EMD grubunda 11 kadın ve 9 erkek, TAD grubunda 8 erkek ve 7 kadın, AKD grubunda 9 erkek ve 6 kadın hasta tedavi edilmiştir. Ancak cinsiyet farklılıkları değerlendirilmeye tabii tutulmamıştır.

**Yaş:** Yaşın, KAS ve radyografik kemik kazancı ile bir ilgisi gösterilememiştir<sup>114</sup>. Çalışma grubumuzda yaş ortalaması 42 dir ancak yaş değerlendirme kriterleri arasında yer almamıştır.

**Destek yumuşak dokunun yapısı:** KAS, operasyon öncesi interdental supra krestal yumuşak doku ile belirgin oranda ilişkili bulunmuştur<sup>169</sup>. Yeterli kalınlıkta interdental dokuların varlığı flebin yönetimini ve sütür tekniğini kolaylaştırmakta ve primere yakın kapanma sağlanabilmektedir. Ayrıca interdental yumuşak dokuların korunması durumunda flebin kemik defektine yönelmesi engelenmiş olabilir. Periosteal insizyon tedavi sonucunu etkilememektedir<sup>151</sup>.

**Plak kontrolü:** Erken dönem plak birikiminin radyografik kemik kazancı seviyeleri ile arasında ters etkisi olduğu<sup>114</sup> ancak KA kazancı ile bir ilişkisi olmadığı bulunmuştur<sup>151</sup>. Ancak bu çalışmalarda plak skorları oldukça düşük olup standart deviasyon azdır.

**Sondalamada kanama (SK):** Tedavi takibi süresince SK varlığı tedavinin başarısını etkilemektedir<sup>152,170,168,172</sup>. Çalışma takip sürecinde cep derinliği ve sondalama da kanama arasında pozitif korelasyon izlenmiştir. Çalışmamız da tüm gruplarda sondalamada kanama belirgin oranda azalmıştır.

**Postoperatif ilaç kullanımı:** EMD ile tedavi sonrası antimikrobiyallerin kullanımı ile EMD'nin yalnız kullanımı arasında cep derinliğinde azalma ya da klinik ataçman seviyelerinde kazanç arasında istatistiksel olarak belirgin bir farklılık bulunamamıştır<sup>173</sup>. Benzer şekilde de EMD'nin rejeneratif periodontal cerrahide kullanımına takiben non-steroidal anti inflamatuvar ilaç kullanımının tek başına EMD uygulamasına göre klinik kazanç sağlaması açısından herhangi bir üstünlüğü gösterilememiştir<sup>174</sup>. Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrasında hastalarımıza ilaç kullanılmamıştır. Herhangi bir antimikrobiyal kullanan hasta çalışmaya dahil edilmemiştir.

Diş yüzey temizliği (DYT) ve kök yüzey düzenlemesi (KYD) işlemlerinin periodontal tedavide etkinliği, aynı zamanda uygulanmasında ki kısıtlamalar çok iyi bilinmektedir<sup>22,24</sup>. Bazı araştırmalar da DYT ve KYD ile EMD nin bir arada kullanımı değerlendirilmiştir. Bir kaç çalışmada DYT ve KYD sonrası yara iyileşmesi histolojik olarak incelenmiştir<sup>28,30</sup>. 1937 de Skillen ve Lundquist bir vakada DYT ve KYD ile tedavi sonrası cevabı histolojik olarak incelemişlerdir. İki kök yüzeyini 4. haftada analiz etmişler, iki örnekte de epitelin çok hızlı proliferasyon olduğunu ve bağ dokusunun o bölgeye göçünü engellediğini göstermişlerdir. Dragoo, DYT ve KYD sonrası 20 dişin iyileşmesini 1,6,8,12. haftalarda histolojik olarak incelemiştir. Bütün örneklerde birleşim epitelini tedavi öncesi seviyesinden daha koronale göç etmiş, hiçbir örnekte yeni sement oluşumuna rastlanamamıştır. Diğer bir çalışmada 12 diş ve 24 kök yüzeyi



histolojik olarak incelenmiş, ve kök yüzeylerinin yarısına klorheksidin uygulanmıştır. 8 hafta sonunda blok biyopsiler hazırlanmış ve örneklerin tamamında iyileşmenin uzun birleşim epiteli ile sağlandığı görülmüştür. Sadece bir insan çalışmasında DYT ve KYD ile EMD nin birada kullanımı histolojik olarak değerlendirilmiştir. 16 bireyden 16 örnek, DYT ve KYD den 6 ay sonra blok halinde alınmıştır. 10 örneğe EMD uygulanmış, 6 taneye sadece DYT ve KYD ile tedavi yapılmıştır. DYT ve KYD ile tedavi edilen 6 örnekte iyileşme tamamiyle birleşim epiteli ile olmuştur. EMD grubunun 2 tanesinde histolojik olarak çok belirgin olmayan yeni sement (0,5 ve 0,2 mm) ve yeni kemik (0,3 ve 0,2 mm) oluşumu izlenmiştir. Başka bir çalışmada ileri periodontitisli dört bireye DYT ve KYD uygulanmış işlemin derinliğini belirlemek için kök yüzeylerinde işaret oluşturulmuş ve daha sonra bölgelere EMD uygulanarak, materyalin kaybını önlemek için pat ile dişlerin çevresi kapatılmıştır. Dört örneğin üçünde belirgin ataçman kazancı, histolojik olarak yeni sement, kemik ve periodontal ligament, bağ dokusu ataçmanı sağlandığı rapor edilmiştir. Örneklerden birinde ise kök yüzeyinde oluşturulan işaretin apikaline kadar uzanan bir gingival çekilme izlenmiştir. 16 hastanın dahil edildiği diğer bir çalışmada hasta gruplarından birine DYT, KYD ve EMD uygulanmış, ikinci gruba DYT işlemi ultrasonik aletlerle yapılmış ve takiben EMD uygulanmış, üçüncü gruba ise ultrasonic aletlerle DYT yapılmıştır. Her üç tedavi grubunda da belirgin klinik ataçman kazancı sağlanmış ancak kazancın histolojik incelemelerde rejenerasyondan ziyade uzun birleşim epiteli ile sağlandığı görülmüştür. Klinik parametrelerin değerlendirildiği bir çalışmada, 28 bölgeye DYT ve KYD işlemlerini takiben kök yüzeylerine cebin yarısını dolduracak kadar EDTA, EMD uygulanmıştır<sup>25</sup>. İyileşmenin üçüncü haftasında test ve kontrol grubu arasında cep derinliğinde ki azalma da istatistiksel olarak bir farklılık bulunamamış, ancak EMD grubunda işlem sonrası ağrı daha az olmuştur. Benzer bir çalışmada da DYT ve KYD ile DYT, KYD, EMD uygulaması karşılaştırılmıştır. Üç ay sonunda iki grup arasında cep derinliğinde azalma ve klinik ataçman seviyelerinde bir farklılık bulunamamıştır. Mombelli et al. DYT, KYD ve EMD ile tedavi yapmış ve hastaların yarısına antibiyotik kullandırılmıştır. Daha fazla klinik ataçman

kazancı sağlanmıştır. Ancak bu bahsi geçen çalışma direk EMD nin DYT ve KYD de etkinliğini değerlendirmeye yeterli olmaz çünkü elde edilen sonuçlar antibiyotiğe bağlı kazanımlarda olabilir. 12 ay takip süresi olan ve 16 hastanın dahil edildiği çalışmada DYT ve KYD ye ek olarak EMD ya da plasebo uygulanmış ve bu grublarda kendi aralarında ikiye ayrılarak bir gruba antibiyotik (7x3, 250 mg metronidazol ve 375 mg amoxicillin) ve plasebo kullanılmıştır. Antibiyotik kullanılan gruplar da klinik kazançlar daha belirgin olmuşken, en anlamlı klinik ataçman seviyesin de kazanç EMD+antibiyotik grubunda olmuştur. DYT, KYT ve EMD ile tedavi edilen grup ile sadece DYT, KYT ile tedavisi yapılan gruplar arasında belirgin bir farklılık izlenememiştir.

Çalışmamızda 20 hastadan oluşan EMD+TAD grubu, 15 hastadan oluşan TAD grubu ve 15 hastadan oluşan AKYD grubu klinik olarak değerlendirilmiştir. Klinik parametreler değerlendirildiğin de, bütün gruplarda başlangıç değerlerine göre belirgin bir klinik kazanç söz konusu iken, gruplar arasında 3. ay da istatistiksel olarak belirgin bir farklılık izlenememiştir. Örnekleme açısından yeterli sayıda hastaya sahip olunsada, bu çalışmada planlandığı gibi mikrobiyolojik değerlendirmelere yer verilememesi çalışmanın kısıtlayıcı özelliklerinden olmuştur. EMD nin maliyetinin yüksek oluşu kullanılmasında diğer bir düşündürücü etkidir. Ancak klinik sonuçlara bakıldığında özellikle 6 mm ve üzeri cebe sahip bölgeler değerlendirildiğin de, EMD kullanılan grubumuzda, derin cepler %100 elimine edilmiştir. Böylelikle derin ceplere sahip hastalara ait cerrahi işlem ihtiyacını kaldırmış olması önemli bir sonuçtur. EMD nin ticari formülasyonunu cerrahi uygulamalara uygun olsa da elde edilen başarılı sonuçlar, cerrahi olmayan kullanımını da desteklemektedir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- TAD periodontal hastalığın tedavisinde klasik periodontal tedaviye (AKYD) alternatif bir tedavi yöntemidir. Mine matriks proteini kullanımı periodontal dokularda rejenerasyon sağlamakta, antibakteriyel özellik taşımaktadır.

- TAD yaklaşımının, hasta açısından herhangi bir riski ya da dezavantajı bulunmamaktadır. Bu nedenle hem klinisyen hem de hasta, TAD yoluyla gerçekleştirilen cerrahisiz periodontal tedavinin olumlu sonuçlarından yararlanabilir. Bu yaklaşım, randevu sayısının azlığı nedeniyle hastanın işinden geri kalmasını önler, yolda geçen süreyi ve yol masraflarını azaltır, zamandan kazanç sağlar.

- Tüm ağız dezenfeksiyon işlemi bu avantajlarının yanında hasta ve hekim için tedavi süresinin uzunluğu bakımından zor olabilmektedir. Hekimin ve hastanın tedavi süresince aralar vererek çalışması bu duruma yardımcı olabilmektedir. Randevu sayısındaki azalmanın bir sonucu olarak çoğu hasta tek seans tüm ağız tedavi yaklaşımlarını AKYD'ye tercih etmektedir. Ayrıca klinisyenin aynı hasta üzerinde 2 saat çalışması, koltukta geçen zamanın daha etkili kullanılmasına neden olur. Buna ek olarak alet değişiminin az olması ve aletlerin daha az sıklıkta sterilizasyona girmesi ilgili personelin daha az emek harcamasını sağlamaktadır. Bütün bunların yanında, klinikte tek seansta gerçekleştirilen tüm ağız tedavi yaklaşımlarında, hastaların randevularına olan uyumlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir<sup>123,132</sup>. Bizim çalışmamızda hiç bir grupta hasta kay- bımız olmamıştır

- Tüm ağız dezenfeksiyonu işlemi süresince klasik periodontal tedaviye göre kullanılan anestezi miktarı da artmaktadır. Bu çalışmaya sistemik hastalığı bulunmayan hastalar dahil edilmiştir. Anestezi miktarının yükselmesi nedeni ile anamnezin dikkatli alınması gerekmektedir. Çift taraflı mandibular anesteziye bağlı oluşabilecek yutkunma ya da aspirasyon gibi olası

komplikasyonlara dik- kat etmek gereklidir. Çalışmamız sırasında anesteziye bağlı herhangi bir komp- likasyon gelişmemiştir.

- Çalışmamızda hastalarımızdan hiç birinde, daha önceki çalışmalarda rapor edilen vücut ısısı artışı, herpetik lezyon oluşumu gibi TAD'ye bağlı yan etkiler gözlenmemiştir.

- Çalışmamızda tüm tedavi gruplarında klinik parametrelerde belirgin bir iler- leme kaydedilmiş ve gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark bulunama- mıştır.

- Daha önceleri gerçekleştirilen TAD çalışmalarında bu tedavi protokolunda en başarılı sonuçların önemli miktarda plak ve diştaşı bulunan ve bu nedenle çapraz kontaminasyon olasılığı oldukça yüksek olan ileri periodontitisli bireylerin derin periodontal ceplerinde elde edildiği bildirilmesine rağmen, çalışmamızda başlangıç plak skorları, cep derinliği, ağzın değişik bölgeleri ve ön ve arka grup dişler ile klinik sonuçlar arasında tüm tedavi gruplarında belirgin farklılıklar tespit edilmemiştir.

- Çalışmamızın sonuçları, daha önceki çalışmaların bir çoğu ile benzerlik, bazı çalışmalarla farklılık göstermektedir. Sonuç farklılıklarının sebebi çalışma dizaynı, hasta sayısı, çalışma süresi ve kalibrasyon kaynaklı olabilir.

- Çalışma gruplarımız arasında istatistiksel olarak bir fark elde edilememiş olsada, başlangıç klinik parametreleri ile karşılaştırıldıklarında tedavilerin başarıları belirgindir. Ayrıca 6 mm ve üzeri ceplere sahip bölgelerin EMD grubunda %100, diğer gruplarda ise belirgin oranda azalması ile cerrahi tedavi gereksiniminin ortadan kalkması, gerçekleştirilen cerrahisiz periodontal tedavinlerin olumlu sonuçlarından yararlanılması yönünden önemlidir.

- EMD ve AKYD nin bir arada kullanıldığı sınırlı sayıda çalışma vardır. Sonuçları farklılıklar göstermektedir. EMD ve TAD ın bir arada kullanıldığı her hangi bir çalışma yoktur. Bu bakımdan bu tez çalışması önem taşımaktadır. Çalışma gruplarına ait hasta sayıları ve istatistik değerlendirme yöntemi yeterli ve iyi olsa da; mikrobiyolojik değerlendirmenin olmaması, takip süresinin 3 ay ile sınırlı olması sonuçlar üzerinde daha etkili yorumlar yapmamızı engelle- mektedir. Bizim çalışmamız da dahil farklı merkezlerden elde edilen farklı so-

nuçlar, hangi tedavi seçeneğinin daha başarılı olduğu sorusuna cevap olamamıştır. Bu nedenle çok sayıda hastanın dahil edildiği ve daha kapsamlı klinik araştırmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca rejeneratif özelliğe sahip mine matriks proteinin histolojik değerlendirilebilmesi de önemlidir. Bu amaçla hayvan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. **Ranney R.** Classification of periodontal diseases. *Periodontology 2000* **1993**: 2:13-15
2. **Albandar J M, Rams T E.** Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. *Periodontology 2000*, **2002**: 29 : 7-12.
3. **Socransky S, Haffajee A D.** Microbial mechanisms in the pathogenesis of destructive periodontal diseases: a critical assessment. *Journal of Periodontal Research* **1991**: 26:195–212.
4. **Newman T C.** Caranza's Clinical Periodontology 11th edition. WB Saunders Company, Sydney **2007**
5. **Quirynen M, Bollen C M.** The influence of surface roughness and surface free energy on supra and subgingival plaque formation in man: a review of the literature. *J. Clinical Periodontology*, **1995**: 22: 112-32.
6. **Lindhe J.** Clinical Periodontology and Implant Dentistry. Fifth Edition Section 4. **2006**
7. **Socransky S, Haffajee A D.** Effect of therapy on periodontal infections. *Journal of Periodontology* **1993**: 64: 754-759.
8. **Socransky S, Haffajee A D.** The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *Journal of Periodontology* **1992**: 63: 322-331.
9. **Wolff L, Dahlen, G, & Aeppli D.** Bacteria as risk markers for periodontitis, *Journal of Periodontology* **1994**: 64: 498- 510.
10. **Socransky SS, Smith C, Haffajee A D.** Subgingival microbial profiles in refractory periodontal diseases *J. Clinical Periodontology* **2002**: 29: 260
11. **Socransky S S, Haffajee A D, Cugini M A.** Microbial complexes in subgingival plaque, *J. Clinical Periodontology* **1998**: 25: 134
12. **Van der Velden U, Van Winkelhof A J, Abbas F & De Graaff J J.** The habitat of periodontopathic microorganisms, *Journal of Clinical Periodontology* **1986**: 13: 243-248
13. **Walker C B, Ratliff D., Muller D, Mandcil R, Socransky S S.** Medium for the selective isolation of *Fusobacterium nucleatum* from human dental pockets, *Journal of Clinical Microbiology* **1979**: 10: 844-849.
14. **Danser MM, van Winkelhoff AJ, de Graff J, et al.** Short term effect of full - mouth extraction on periodontal pathogens colonizing the oral mucous membranes, *J. Clinical Periodontology*, **1994**, 21: 484-487.
15. **Wolffe G, Van der Velden V.** Reproducibility of phase-contrast microscope measurements of percentage motile micro-organisms in samples removed from the dorsum of the tongue. *Journal of Periodontal Research* **1987**: 22: 366-369.

16. **Brook I, Foote P A, Slots J.** Immune response to fusobacterium nucleatum, Prevotella intermedia and other anaerobes in children with acute tonsillitis, *Periodontology 2000* **1997** : 18: 177-179.
17. **Quirynen M, Rapaioannou W, & van Steenberghe D.** Intra-oral transmission and the colonisation of oral hard surfaces. *Journal of Periodontology*, **1996**, 67: 986-993.
18. **Tonetti M S, Mombelli A, Lchmann B, Lang N P.** Impact of oral ecology on the recolonisation of locally treated periodontal pockets. *Journal of Dental Research* **1995**: 74 (spec. iss.). abstr, 642
19. **Mousques. T. Listgarten M A, & Philpis R W.** Effect of scaling and rootplaning on the composition of the human subgingival microbial flora. *Journal of Periodontal Research* **1980**: 15: 144-151.
20. **Cugini M A, Haffajee A D, Smith C.** The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases: 12 month results J. *Clinical Periodontology* **2000**: 27: 20-23.
21. **Loomer P M.** Microbiological diagnostic testing in the treatment of periodontal disease, *Periodontology 2000* **2004**: 34: 49-51.
22. **Petersilka G J, Ehmke B, Flemming T F.** Antimicrobial effects of mechanical debridement. *Periodontology 2000* **2002**: 28: 56.
23. **Retit M D A, Van der Velden U, Van Winkelhoff A J, De Graaf J.** Preserving the motility of micro-organisms. *Oral Microbiology & Immunology* **1991**: 6: 107-110.
24. **Retit M D A. Van Steenberghe T M, Timmerman M F, De Graaf T J J, Van der Velden U.** Prevalence of periodontitis and suspected periodontal pathogens in families of adult periodontitis patients, *Journal of Clinical Periodontology* **1994**: 21: 76-85.
25. **Loesche W J, Svanberg M L, Pape H R.** Intra-oral transmission of Streptococcus mutans by a dental explorer. *Journal of Dental Research* **1979**: 58:1765-1770.
26. **Southard S R, Drisko C L, Killoy W J, Syed S A, Loesche W J.** Survival of human dental plaque flora in various transport media. *Applied Microbiology* **1972**: 24: 120-127.
27. **Bollen C M L, Mongardini C, Papaioannou W, van Steenberghe D & Quirynen M.** The effect of a one-stage full-mouth disinfection on different intra-oral niches. Clinical and microbiological observations. *Journal of Clinical Periodontology* **1998**: 25: 56–66.
28. **Socransky S S, Haffajee A D.** Effect of therapy on periodontal infections. *Journal of Periodontology* **1993** : 64: 754-759.
29. **Nieminen A, Siren E, Wolf J, Asikainen S.** Prognostic criteria for the efficiency of nonsurgical periodontal therapy in advanced periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **1995**: 22:153-161.
30. **Quirynen M, Bollen C M.** The influence of surface roughness and surface free energy on supra and subgingival plaque formation in man: a review of the literature. *J. Clinical Periodontology* **1995**: 22: 112-115.
31. **Steenberghe D.** Benefit of “one-stage full-mouth disinfection” is explained by disinfection and root planning within 24 hours: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Periodontology* **2006**: 33: 639-647.

32. **Quirynen M, Bollen C M L, Vandekerckhove B N A, Dekeyser C, Papaioannou W & Eysen H.** Full- vs. partialmouth disinfection in the treatment of periodontal infections: shortterm clinical and microbiological observations. *Journal of Dental Research*, **1995**, 74: 1459-1467
33. **Mongardini C, van Steenberghe D, Dekeyser C & Quirynen M.** One stage full versus partial-mouth disinfection in the treatment of chronic adult or generalized earlyonset periodontitis. I. Long-term clinical observations. *Journal of Periodontology* **1999**: 70: 632–645.
34. **Socransky S S, Haffajee A D.** Microbial mechanisms in the pathogenesis of destructive periodontal diseases: a critical assessment. *Journal of Periodontal Research* **1991**: 26: 195-212.
35. **Socransky S S, Haffajee A D.** The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *Journal of Periodontology* **1992**: 63: 322-331.
36. **Apatzidou D A & Kinane D F.** Quadrant root planing versus same-day fullmouth root planing. III. Dynamics of the immune response. *Journal of Clinical Periodontology* **2004**: 31:152–159.
37. **Wang D, Koshy G, Nagasawa T, Kawashima Y, Kiji M, Nitta H, Oda S & Ishikawa I.** Antibody response after single-visit full-mouth ultrasonic debridement versusquadrantwise therapy. *Journal of Clinical Periodontology* **2006**: 33: 632-638.
38. **Schiot C R, L e H, Jensen B.** The effecet of clorhexidine rinses on the human oral flora*Jorunal of periodontal research* **1990**: 5: 84-89.
39. **Kalagna A, Addy M, Hunter B.** Comparison of clorhexidine delivery by mouthwash and spray on plaque accumulation. *J Periodontol* **1989**: 60: 127-130.
40. **Gilmore E L, Bhaskar S N.** Effect of tounge brushing on bacteria and plaque formed in vitro. *J Periodontol* **1972**: 43: 418-233.
41. **Listgarten M A, Hellden L.** Relative distirubution of bacteria at clinically healthy and periodontally diseased sites in humans. *J. Clin Periodontol* **1998**: 5: 115-132.
43. **Renvert S, Wikstrom M.** Effect of root planning and periodontal surgery to eliminate *Actinobacillus actinomycetemcomitans* from periodontal pockets. *J. Clin Periodontol* **1990**: 17: 351-355
44. **Quirynen M, Mongardini C, De Soete M, Pauwels M, Coucke W, van Eldere J. & van Steenberghe D.** The role of chlorhexidine in the one-stage full-mouth disinfection treatment of patients with advanced adult periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **2000**: 27: 578–589.
45. **Van der Velden U, Abbas F.** The habbitat of periodontopatic microorganisims. *J. Clin Periodontol* **1986**: 13: 243-248.
46. **Asikainen S, Saxen L.** Recovery of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* from teeth, tongue, and saliva, *J. Periodontol* **1991**: 62: 203-206.
47. **Rreus H R, Lassen J, Christersson L A.** Prevention of transmission of resistant bacteria between periodontal sites during subgingival application of antibiotics. *Journal of Clinical Periodontology* **1993**: 20: 299-303.



48. **Greenstein G, Lamster I.** Bacterial transmission in periodontal disease: A critical review. *J Periodontol* **1997**; 68: 448-431.
49. **Greenstein G, Lamster I.** A critical assestment of the transfer of bacteria in periodontal diseases *J. Periodontol* **1997**; 68: 421-431.
50. **Eccheverria J J, Cafesse R G.** Effect of gingival curetage when performed one month after gingival insturmentation. *J. Clin Periodontol* **1983**; 10: 277-286.
51. **Claffey N, Loos B, Gentes B.** The relative effects of therapy and periodontal disease on loss of probing attachment after root planing. *J Clin Periodontol* **1988**; 15: 163-189.
52. **Grunder U & Lang N P.** The microbiota of osseointegrated implants in patients with a history of periodontai disease. *Journal of Clinical Periodontology* **1995**; 22:133-344.
53. **Page R C, Offenbacher S, Schroeder H E, Seymour G J, Kornman K S.** Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000* **1997**; 14 : 216-248.
54. **Anusaksathien O, Giannobile W V.** Growth factor delivery to re-engineer periodon- tal tissues. *Curr Pharm Biotechnol* **2002**; 3: 129-139.
55. **Kocher T, Konig J, Dzierzon U, Sawaf H, Plagmann H C.** Disease progression in perio dontally treated and un-treated patients: a retrospective study. *J Clin Periodontol* **2000**; 27: 866-872.
56. **Ramseier C A, Abramson Z R, Jin Q, Giannobile W V.** Gene therapeutics for periodontal regenerative mediçine. *Dent Clin North Am* **2006**; 50: 245-263,.
57. **Taba M Jr, Jin Q, Sugai J V, Giannobile W V.** Current concepts in periodontal bioengine- ering. *Orthod Craniofac Res* **2005**; 8: 292-302.
58. **Anusaksathien O, Giannobile W V.** Growth factor delivery to re-engineer periodontal tissues. *Curr Pharm Biotechnol* **2002**; 3 : 129-139.
59. **Mc Culloch C A.** Basic considerations in periodontal wound healing to achieve regeneration. *J Periodontol* **2000**; 1: 16-25.
60. **Giannobile W V.** Periodontal tissue engineering by growth factors. *Bone* **1996**; 19 : 23-37.
61. **Slots J, MacDonald E S, Nowzari H.** Infectious aspects of periodontal regeneration. *Periodontology 2000* **1999**; 19 : 164-172,.
62. **Giannobile W V, Somerman M J.** Growth and amelogenin-like factor in periodontal wound healing. A systematic review. *Ann Periodontol* **2003**; 8: 193-204,.
63. **Schroeder H E, Listgarten M A.** The gingival tissues: the architecture of periodontal protection. *Periodontology 2000* **1997**; 13 : 91-120.
64. **Aukhil I.** The potential contributions of cell and molecular biology to periodontal tissue regeneration. *Curr Opin Dent* **1992**; 2 : 91-96.
65. **Melcher A H.** On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol* **1976**; 47 : 256-260.

66. **Christgau M, Bader N, Felden A, Gradl J, Wenzel A, Schmalz G.** Guided tissue regeneration in intrabony defects using an experimental bioresorbable polydioxanone (PDS) membrane. A 24-month split-mouth study. *J Clin Periodontol* **2002**; 29: 710-723,.
67. **Gottlow J, Nyman S, Karring T, Lindhe J.** New attachment formation as the results of controlled tissue regeneration. *J Clin Periodontol* **1984**; 11: 494-503.
68. **Lee Y M, Nam S H, Seol Y J, Kim T I, Lee S J, Ku Y, Rhyu I C, Chung C P, Han S B, Choi S M.** Enhanced bone augmentation by controlled release of recombinant human bone morphogenetic protein-2 from bioabsorbable membranes. *J Periodontol* **2003**; 74 : 865-872.
69. **Wikstrom U M, Lim W H, Thomson R C, Cook A D, Wozney J M, Hardwick W R.** Periodontal repair in dogs: evaluation of a bioabsorbable space-providing macroporous membrane with recombinant human bone morphogenetic protein-2. *J Periodontol* **2003**; 74 : 635-647.
70. **Izumi K, Feinberg S E, Iida A, Yoshizawa M.** Intraoral grafting of an ex vivo produced oral mucosa equivalent: a preliminary report. *Int J Oral Maxillofac Surg* **2003**; 32: 188-197.
71. **Somerman M J, Ouyang H J, Berry J E, Saygin N E, Strayhorn C L, D'Errico JA, Hullinger T, Giannobile W V.** Evolution of periodontal regeneration: from the roots point of view. *J Periodontal Res* **1999**; 34 :420-424,.
72. **Zhao M, Jin Q, Berry J E, Nociti F H Jr, Giannobile W V, Somerman M J.** Cementoblast delivery or periodontal tissue engineering. *J Periodontol* **2004**; 75: 154-161.
73. **Fournier N, Doillon C J.** Biological molecule-impregnated polyester: an in vivo angiogenesis study. *Biomaterials* **1996**; 17: 1659-1665.
74. **Whang K, Tsai D C, Nam E K, Aitken M, Sprague S M, Patel P, Healy K E.** Ectopic bone formation via rhBMP-2 delivery from porous bioabsorbable polymer scaffolds. *J Biomed Mater Res* 1998;42: 491- 499.
75. **Wei G, Pettway G J, McCauley L K, Ma P X.** The release profiles and bioactivity of parathyroid hormone from poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres. *Biomaterials* **2004**; 25: 345-352,.
76. **Murphy W L, Peters M C, Kohn D H, Mooney D J.** Sustained release of vascular endothelial growth factor from mineralized poly(lactide-co-glycolide) scaffolds for tissue engineering. *Biomaterials* **2000**; 21 : 2521-2527.
77. **Elisseff J, McIntosh W, Fu K, Blunk B T, Langer R.** Controlled release of IGF-1 and TGF-beta 1 in a photopolymerizing hydrogel for cartilage tissue engineering. *J Orthop Res* **2001**; 19: 1098-1104.
78. **Earthman J C, Li Y, VanSchoiack L R, Sheets C G, Wu J C.** Reconstructive materials and bone tissue engineering in implant dentistry. *Dent Clin North Am* 50: 229-244, 2006.
79. **Kao R T, Conte G, Nishimine D, Dault S.** Tissue engineering for periodontal regeneration. *Calif Dent Assoc* **2005**; 33: 205-215.
80. **Nakahara T.** A review of new developments in tissue engineering therapy for periodontitis. *Dent Clin North Am* **2006**; 50: 265-276,.

81. **Giannobile W V, Lee C S, Tomala M P, Tejada K M, Zhu Z.** Platelet derived growth factor(PDGF) gene delivery for application in periodontal tissue engineering. *J Periodontol* **2001**: 72: 815-823.
82. **Howell T H, Fiorellini J P, Paquette D W, Offenbacher S, Giannobile W V, Lynch S E.** A phase I/II clinical trial to evaluate a combination of recombinant human platelet-derived growth factor-BB and recombinant human insulin-like growth factor-I in patients with periodontal disease. *J Periodontol* **1997**: 68: 1186-1193.
83. **M, Nozaki T, Terashima A, Asano T, Okada H.** Regeneration of periodontal tissues by basic fibroblast growth factor. *J Periodontol Res* **1999**: 34: 425-430.
84. **Lyngstadaas S P, Lundberg E, Ekdahl H, Andersson C, Gestrelus S.** Autocrine growth factors in human periodontal ligament cells cultured on enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol* **2001**: 28: 181-188,.
85. **Sculean A, Auschill T M, Donos N, Brex M, Arweiler N B.** Effect of an enamel matrix protein derivative (Emdogain) on ex vivo dental plaque vitality. *J Clin Periodontol* **2001**: 28 : 1074- 1078.
86. **Georgeff KR.** Platelet-Rich Plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **1998**: 85: 638-646.
87. **Aghaloo T L, Moy P K, Freymiller E G.** Investigation of platelet-rich plasma in rabbit cranial defects: A pilot study. *J Oral Maxillofac Surg* **2002**: 60: 1176-1181.
88. **Marx R E, Carlson E R, Eichstaedt R M, Schimmele S R, Strauss J E.** Georgeff KR. Platelet- Rich Plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **1998**: 85: 638-646.
89. **Ogino Y, Ayukawa Y, Tsukiyama Y, Koyano K.** The effect of platelet-rich plasma on the cellular response of rat bone marrow cells in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **2005**: 100: 302-307.
90. **Jakse N, Tangl S, Gilli R, Berghold A, Lorenzoni M, Eskici A, Haas R, Pertl C.** Influence of PRP on autogenous sinus grafts. An experimental study on sheep. *Clin Oral Implants Res* **2003**: 14: 578-583.
91. **Landesberg R, Roy M, Glickman R S.** Quantification of growth factor levels using simplified method of platelet-rich plasma gel preparation. *J Oral Maxillofac Surg* **2000**: 58: 297-300.
92. **Weibrich G, Kleis W K G, Hafner G, Hitzler W E.** Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. *J Cranio-Maxillofacial Surg* **2002**: 30: 97-102.
93. **Wiltfang J, Schlegel K A, Schultze-Mosgau S, Nkenke E, Zimmermann R, Kessler P.** Sinus floor augmentation with b-tricalciumphosphate (b-TCP): does platelet-rich plasma promote its osseous integration and degradation?. *Clin Oral Implants Res* **2003**: 14: 213-218.
94. **Velich N, Nemeth Z, Hrabak K, Suba Z, Szabo G.** Repair of bony defect with combination biomaterials. *J Craniofac Surg* **2004**: 15: 11-15.
95. **Kovacs K, Velich N, Huszar T, Fenyves B, Suba Z, Szabo G.** Histomorphometric and densitometric evaluation of the effects of platelet-rich plasma on the remodelling of b-tricalciumphosphate in beagle dogs. *J Craniofac Surg* **2005**: 16: 150-154.

96. **Moroni M, Carabelli A.** Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfus Apher Sci* **2004**: 30: 145-151.
98. **Thomas HF, Kollar EJ.** Tissue interactions in normal murine root development. In: *Biological mechanisms of tooth eruption and root resorption. An international conference.* Davidovitch Z, editor. Birmingham, AL: EBSCO, pp. **1988**: 145-151.
99. **Simmer J P, Snead M L.** Molecular biology of the amelogenin gene. In: *Dental enamel. Formation to destruction.* Robinson C, Kirkham J, Shore R, editors. Boca Raton, FL: CRC Press, pp. **1995**: 59-84.
100. **Slavkin H C, Boyde A.** Cementum: an epithelial secretory product? (abstract). *J Dent Res*: 53:157.
101. **Slavkin H C.** Towards a cellular and molecular understanding of periodontics. Cementogenesis revisited. *J Periodontol* **1976** :47:249-255.
102. **Lindskog S.** Formation of intermediate cementum. II: A scanning electron microscopic study of the epithelial root sheath of Hertwig in monkeys. *J Craniofac Genet Dev Biol* **1982**: 2:161-169.
103. **Slavkin H C, Bringas P Jr, Bessem C, Santos V, Nakamura M, Hsu M Y.** (). Hertwig's epithelial root sheath differentiation and initial cementum and bone formation during long-term organ culture of mouse mandibular first molars using serumless, chemically-defined medium. *J Periodontal Res* **1989a**: 24: 28-40.
104. **Slavkin H C, Bessem C, Fincham A G, Bringas P Jr, Santos V, Snead M L.** Human and mouse cementum proteins immunologically related to enamel proteins. *Biochim Biophys Acta* **1989b**: 991: 12-18.
105. **Hammarström L.** Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J Clin Periodontol* **1997**: 24: 658-668.
106. **Brookes S J, Robinson C, Kirkham J, Bonass W A.** Biochemistry and molecular biology of amelogenin proteins of developing dental enamel. *Arch Oral Biol* **1995**: 40:1-14.
107. **Limeback H, Sakarya H, Chu W, Mackinnon M.** Serum albumin and its acid hydrolysis peptides dominate preparations of mineral-bound enamel proteins. *J Bone Miner Res* **1989**: 4:235-241.
108. **Hu C C, Bartlett J D, Zhang C H, Qian Q, Ryu O H, Simmer J P.** Cloning, cDNA sequence, and alternative splicing of porcine amelogenin mRNAs. *J Dent Res* **1996**: 75: 1735-1741.
109. **Hu C C, Fukae M, Uchida T, Qian Q, Zhang C H, Ryu OH.** Cloning and characterization of porcine enamelin mRNAs. *J Dent Res* **1997b**: 76: 1720-1729.
110. **Hu C C, Fukae M, Uchida T, Qian Q, Zhang C H, Ryu O H.** Sheathlin: cloning, cDNA/polypeptide sequences, and immunolocalization of porcine enamel sheath proteins. *J Dent Res* **1997a**: 76: 648-657.
111. **Fukae M, Tanabe T, Uchida T, Lee S K, Ryu O H, Murakami C.** Enamelysin (matrix metalloproteinase-20): localization in the developing tooth and effects of pH and calcium on amelogenin hydrolysis. *J Dent Res* **1998**: 77: 1580-1588.

112. **Simmer J P, Fukae M, Tanabe T, Yamakoshi Y, Uchida T, Xue J.** Purification, characterization, and cloning of enamel matrix serine proteinase 1. *J Dent Res* **1998**: 77:37-386
113. **Iwata T, Morotome Y, Tanabe T, Fukae M, Ishikawa I, Oida S.** Noggin blocks osteoinductive activity of porcine enamel extracts. *J Dent Res* **2002**: 81: 387-391.
114. **Bratthall G, Lindberg P, Havemose-Poulsen A, Holmstrup P, Bay L, Söderholm G.** Comparison of ready-to-use EMDOGAIN®-gel and EMDOGAIN® in patients with chronic adult periodontitis. A multicenter clinical study. *J Clin Periodontol* **2001**: 28: 923-929.
115. **Caton J G, Nyman S, Zander H.** Histometric evaluation of periodontal surgery (II). Connective tissue attachment levels after four regenerative procedures. *J Clin Periodontol* **1980**: 7: 224-231.
116. **Nyman S, Lindhe J, Karring T.** Healing following surgical treatment and root demineralization in monkeys with periodontal disease. *J Clin Periodontol* **1981**: 8:249-258.
117. **Gestrelus S, Andersson C, Lidström D ()**. In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol* **1997b**: 24: 685-692.
118. **Nyman S, Gottlow J, Karring T, Lindhe J.** The regenerative potential of the periodontal ligament. *J Clin Periodontol* **1982a**: 9: 257-265.
119. **Nyman S, Lindhe J, Karring T, Rylander H.** New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol* **1982b**: 9: 290-296.
120. **Gottlow J, Nyman S, Lindhe J, Karring T, Wennström J.** New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. Case reports. *J Clin Periodontol* **1986**: 13:604-616.
121. **Slavkin H C, Diekwisch T.** Evolution in tooth developmental biology: of morphology and molecules. *Anat Rec* **1996**: 235:131-160.
122. **Peteinaki E, Nikolopoulos S, Castanas E.** Low stimulation of peripheral lymphocytes following in vitro application of Emdogain. *J Clin Periodontol* **1998**: 25: 715-720.
123. **Kawase T, Okuda K, Momose M, Kato Y, Yoshie H, Burns D M ()**. Enamel matrix derivative (EMDOGAIN®) rapidly stimulates phosphorylation of the MAP kinase family and nuclear accumulation of smad2 in both oral epithelial and fibroblastic human cells. *J Periodontal Res* **2001**: 36: 367-376.
124. **Gestrelus S, Andersson C, Johansson AC, Persson E, Bordin A, Rydhag L.** Formulation of enamel matrix derivative for surface coating. Kinetics and cell colonization. *J Clin Periodontol* **1997a**: 24:678-684.
125. **Hamamoto Y, Kawasaki N, Jarnbring F, Hammarström L.** Effect and distribution of the enamel matrix derivative Emdogain in the periodontal tissues of rat molars transplanted to the abdominal wall. *Dent Traumatol* **2002**: 18: 12-23.
126. **Sculean A, Windisch P, Keglevich T, Fabi B, Lundgren E, Lyngstadaas P S.** Presence of an enamel matrix protein derivative on human teeth following periodontal surgery. *Clin Oral Investig* **2002a**: 6:183-187

127. **Davenport D R, Mailhot J M, Wataha J C, Billman M A, Sharawy M M, Shrout M K.** Effects of enamel matrix protein application on the viability, proliferation, and attachment of human periodontal ligament fibroblasts to diseased root surfaces in vitro. *J Clin Periodontol* **2003**: 30: 125-131.
128. **Hoang AM, Klebe RJ, Steffensen B, Ryu OH, Simmer JP, Cochran DL.** Amelogenin is a cell adhesion protein. *J Dent Res* **2002**: 81: 497-500.
129. **Lyngstadaas SP, Lundberg E, Ekdahl H, Andersson C, Gestrelus S.** Autocrine growth factors in human periodontal ligament cells cultured on enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol* **2001**: 28: 181-188.
130. **Hoang A M, Oates T W, Cochran D L.** In vitro wound healing responses to enamel matrix derivative. *J Periodontol* **2000**: 71: 1270-1277.
131. **Haase H R, Bartold P M.** Enamel matrix derivative induces matrix synthesis by cultured human periodontal fibroblast cells. *J Periodontol* **2001**: 72: 341-348.
132. **Tokiyasu Y, Takata T, Saygin E, Somerman M.** Enamel factors regulate expression of genes associated with cementoblasts. *J Periodontol* **2000**: 71: 1829-1839.
143. **Hakki S S, Berry J E, Somerman M J.** The effect of enamel matrix protein derivative on follicle cells in vitro. *J Periodontol* **2001**: 72: 679-687.
144. **Jiang J, Safavi KE, Spangberg LS, Zhu Q.** Enamel matrix derivative prolongs primary osteoblast growth. *J Endod* **2001**: 27: 110-112.
135. **Schwartz Z, Carnes DLJ, Pulliam R, Lohmann CH, Sylvia VL, Liu Y.** Porcine fetal enamel matrix derivative stimulates proliferation but not differentiation of pre-osteoblastic 2T9 cells, inhibits proliferation and stimulates differentiation of osteoblast-like MG63 cells, and increases proliferation and differentiation of normal human osteoblast NHOst cells. *J Periodontol* **2000**: 71: 1287-1296.
136. **Ohyama M, Suzuki N, Yamaguchi Y, Maeno M, Otsuka K.** Effect of enamel matrix derivative on the differentiation of C2 C12 cells. *J Periodontol* **2002**: 73: 543-550.
137. **Sculean A, Auschill T M, Donos N, Brex M, Arweiler N B.** Effect of an enamel matrix protein derivative (Emdogain®) on ex vivo dental plaque vitality. *J Clin Periodontol* **2001b** 28: 1074-1078.
138. **Spahr A, Lyngstadaas S P, Boeckh C, Andersson C, Podbielski A, Haller B.** Effect of enamel matrix derivative Emdogain on the growth of periodontal pathogens in vitro. *J Clin Periodontol* **2002**: 29: 62-72.
139. **Boyan B D, Weesner T C, Lohmann C H, Andreacchio D, Carnes D L, Dean D D.** Porcine fetal enamel matrix derivative enhances bone formation induced by demineralized freeze dried bone allograft in vivo. *J Periodontol* **2000**: 71: 1278-1286.
140. **Kawana F, Sawae Y, Sahara T, Tanaka S, Debari K, Shimizu M.** Porcine enamel matrix derivative enhances trabecular bone regeneration during wound healing of injured rat femur. *Anat Rec* **2001**: 264: 438-446.
141. **Sculean A, Donos N, Brex M, Karring T, Reich E.** Healing of fenestration-type defects following treatment with guided tissue regeneration or enamel matrix proteins. An experimental study in monkeys. *Clin Oral Investig* **2000a**: 4: 50-56.

142. **Sculean A, Donos N, Brex M, Reich E, Karring T.** Treatment of intrabony defects with guided tissue regeneration and enamel-matrix-proteins. An experimental study in monkeys. *J Clin Periodontol* **2000b**: 27: 466-472.
143. **Araujo M G, Lindhe J.** GTR treatment of degree III furcation defects following application of enamel matrix proteins. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol* **1998**: 25:524-530.
144. **Zetterström O, Andersson C, Eriksson L, Fredriksson A, Friskopp J, Heden G.** Clinical safety of enamel matrix derivative (Emdogain) in the treatment of periodontal defects. *J Clin Periodontol* **1997**: 24: 697-704.
145. **Nikolopoulos S, Peteinaki E, Castanas E.** Immunologic effects of Emdogain in humans: one-year results. *Int J Periodont Rest Dent* **2002**: 22: 269-277.
146. **Wennström J L, Lindhe J.** Some effects of enamel matrix proteins on wound healing in the dento-gingival region. *J Clin Periodontol* **2002**: 29:9-14.
147. **Okuda K, Miyazaki A, Momose M, Murata M, Nomura T, Kubota T.** Levels of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and matrix metalloproteinases-1 and -8 in gingival crevicular fluid following treatment with enamel matrix derivative (EMDOGAIN®). *J Periodontol Res* **2001**: 36: 309-316.
148. **Heijl L.** Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. *J Clin Periodontol* **1997**: 24: 693-696.
149. **Okuda K, Momose M, Miyazaki A, Murata M, Yokoyama S, Yonezawa Y.** Enamel matrix derivative in the treatment of human intrabony osseous defects. *J Periodontol* **2000**: 71: 1821-1828.
150. **Sculean A, Windisch P, Chiantella GC, Donos N, Brex M, Reich E.** Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol* **2001a**: 28: 397-403.
151. **Tonetti M S, Lang N P, Cortellini P, Suvan J E, Adriaens P, Dubravec D.** Enamel matrix proteins in the regenerative therapy of deep intrabony defects. A multicenter randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* **2002**: 29: 317-325.
152. **Zucchelli G, Bernardi F, Montebugnoli L, De Sanctis M.** Enamel matrix proteins and guided tissue regeneration with titanium-reinforced expanded polytetrafluoroethylene membranes in the treatment of intrabony defects: a comparative controlled clinical trial. *J Periodontol* **2002**: 73: 3-12.
153. **Yilmaz S, Kuru B, Altuna-Kirac E.** Enamel matrix proteins in the treatment of periodontal sites with horizontal type of bone loss. *J Clin Periodontol* **2003**: 30: 197-206.
154. **Mellonig J T.** Enamel matrix derivative for periodontal reconstructive surgery: technique and clinical and histologic case report. *Int J Periodont Rest Dent* **1999**: 19: 8-19.
155. **Sculean A, Chiantella G C, Windisch P, Donos N.** Clinical and histologic evaluation of human intrabony defects treated with an enamel matrix protein derivative (Emdogain). *Int J Periodont Rest Dent* **2000c**: 20: 375-381.
156. **Parodi R, Liuzzo G, Patrucco P, Brunel G, Santarelli GA, Birardi V.** Use of Emdogain in the treatment of deep intrabony defects: 12-months clinical results. Histologic and radiographic evaluation. *Int J Periodont Rest Dent* **2000**: 20: 585-595.

157. **Sculean A, Donos N, Windisch P, Brex M, Gera I, Reich E.** Healing and of human intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins or guided tissue regeneration. *J Periodontol Res* **1999c**: 34: 310-322.
158. **Yukna R A, Mellonig JT.** Histologic evaluation of periodontal healing in humans following regenerative therapy with enamel matrix derivative. A 10-case series. *J Periodontol* **2000**: 71: 752-759.
159. **Garrett S.** Periodontal regeneration around natural teeth. *Ann Periodontol* 1996: 1: 621-666.
160. **Windisch P, Sculean A, Klein F, Toth V, Gera I, Reich E.** Comparison of clinical, radiographic, and histometric measurements following treatment with guided tissue regeneration or enamel matrix proteins in human periodontal defects. *J Periodontol* **2002**: 73: 409-417.
161. **Guillemin M R, Mellonig J T, Brunsvold M A.** Healing in periodontal defects treated by decalcified freeze-dried bone allografts in combination with ePTFE membranes (I). Clinical and scanning electron microscope analysis. *J Clin Periodontol* **1993**: 20: 528-536.
162. **Lekovic V, Camargo P M, Weinlaender N M, Nedic M, Aleksic Z, Kenney E B.** A comparison between enamel matrix proteins used alone or in combination with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *J Periodontol* **2000**: 71: 1110-1116.
163. **Camargo P M, Lekovic V, Weinlaender M, Vasilic N, Kenney E B, Madzarevic M.** The effectiveness of enamel matrix proteins used in combination with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects in humans. *J Clin Periodontol* **2001**: 28:1016-1022.
164. **Lekovic V, Camargo P M, Weinlaender M, Vasilic N, Djordjevic M, Kenney E B.** The use of bovine porous bone mineral in combination with enamel matrix proteins or with an autologous fibrinogen/fibronectin system in the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *J Periodontol* **2001b**: 72: 1157-1163.
165. **Sculean A, Windisch P, Keglevich T, Chiantella G C, Gera I, Donos N.** Clinical and histologic evaluation of human intrabony defects treated with an enamel matrix protein derivative combined with a bovine-derived xenograft. *Int J Periodont Rest Dent* **2003a**: 23:47-55.
166. **Rosen P S, Reynolds M A.** Aretrospective case series comparing the use of demineralized freeze-dried bone allograft and freeze-dried bone allograft combined with enamel matrix derivative for the treatment of advanced osseous lesions. *J Periodontol* **2002**: 73: 942-949.
167. **Trombelli L, Kim C K, Zimmerman G H, Wikesjø U M E.** Retrospective analysis of factors related to clinical outcome of guided tissue regeneration procedures in intrabony defects. *J Clin Periodontol* **1997**: 24:366-371.
168. **Silvestri M, Ricci G, Rasperini G, Sartori S, Cattaneo V.** Comparison of treatments of infrabony defects with enamel matrix derivative, guided tissue regeneration with a nonresorbable membrane and Widman modified flap. A pilot study. *J Clin Periodontol* **2000**: 27:603-610.



169. **Silvestri M, Sartori M S, Rasperini G, Ricci G, Rota C C, Cattaneo V.** Comparison of intrabony defects treated with enamel matrix derivative versus guided tissue regeneration with a nonresorbable membrane. A multicenter controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* **2003**: 30:386-393.
170. **Heden G.** A case report study of 72 consecutive Emdogain treated intrabony periodontal defects: clinical and radiographic findings after 1 year. *Int J Periodont Rest Dent* **2000**: 20:127-139.
171. **Trombelli L, Bottega S, Zucchelli G.** Supracrestal soft tissue preservation with enamel matrix proteins in the treatment of deep intrabony defects. A report of 35 consecutively treated cases. *J Clin Periodontol* **2002**: 29: 433-439.
172. **Heden G, Wennström J, Lindhe J.** Periodontal tissue alterations following Emdogain® treatment of periodontal sites with angular bone defects. A series of case reports. *J Clin Periodontol* **1999**: 26: 855-860.
173. **Sculean A, Windisch P, Keglevich T, Gera I.** Histologic evaluation of human intrabony defects following non-surgical periodontal therapy with and without application of an enamel matrix protein derivative. *J Periodontol* **2003b**: 74:153-160.
174. **Sculean A, Blaes A, Arweiler N, Reich E, Donos N, Brex M.** The effect of postsurgical antibiotics on the healing of intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins. *J Periodontol* **2001c**: 72: 190-195.

## EK 1



T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
ETİK KURULU

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Toplantı Tarihi	Toplantı Yeri	Oturum Başkanı
3	31 Temmuz 2009	Ç.Ü.D.H.F. Toplantı Salonu	Prof. Dr. İter Uzel

KARAR NO 1- Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda Doç. Dr. M. Cenk Haytaç'ın sorumlu araştırmacı, Doç. Dr. Onur Özçelik, Dt. Andaç Durukan, Dt. Seda Kayalıoğlu'nun yardımcı araştırmacı olarak yürütmesi öngörülen "Başlangıç periodontal tedavi sonrasında cep rekolonizasyonunda probiyotiklerin etkileri" ve "Başlangıç periodontal tedavi sonrasında mine matris proteinlerinin klinik ve mikrobiyolojik etkileri" başlıklı projeler, araştırma etiği yönünden değerlendirildi, toplantıya katılan üyelerin oy birliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN:

Prof. Dr. İter UZEL

Ortodonti A.D.

ÜYELER:

Prof. Dr. Emlin ESEN

Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları Cerrahisi A.D.

Doç. Dr. Serdar TOROĞLU

Ortodonti A.D.

Doç. Dr. Oğuz Yoldaş

Endodonti ve Tedavi A.D.

Doç. Dr. Haluk Öztunç

Oral Diagnoz ve Radyoloji A.D.

## EK 2

### **Kronik Periodontitisli Hastalara Tüm Ağız Dezenfeksiyonu Sonrası Probiyotik Uygulaması: Klinik ve Mikrobiyolojik Analiz BİLGİ VE İZİN FORMU**

Kronik periodontitis şikayetleri ile kliniğimize başvurmanız nedeniyle sizin Ç.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.D.' da yürütülen bir araştırmaya dahil olmanızı arzu ediyoruz. Bu araştırmanın tüm işlemleri sadece deneysel amaçlar için yapılacak; tüm klinik muayene işlemleri ücretsiz olarak gerçekleştirilecek ve bulgular size iletilecektir.

Bu araştırmanın amacı,kronik periodontitisin tedavisinde uygulanan bir metod olan tüm ağızın aynı günde tedavisi ile birlikte dokuların yenilenmesini sağlayan bir material olan mine matriks proteinin tedavi üzerine etkilerini araştırmaktır. Çalışma Prof. Dr. Cenk HAYTAÇ ve Arş. Gör. Dt. Seda Özturan tarafından yürütülmektedir.

Çalışmaya katılacak bireylerin çalışma kapsamında kalacağı süre 3 aydır. Şikayetleri doğrultusunda kontrol seanslarına çağırılabilirsiniz. Çalışmaya katılmayı kabul etmeseniz bile tedaviniz birimize aynı şekilde yapılacaktır. Eğer araştırmaya dahil olmayı kabul ederseniz tıbbi kayıtlarınız bilimsel amaçla değerlendirilecektir. Araştırmaya katılmayı kabul eden bireyler çalışmanın gruplarına rastgele dağıtılacaktır. Çalışmada üç grup bulunmaktadır.

Gruplardaki bireylere zaman aralıkları farklı periodontal tedaviler uygulanacaktır. Tedaviye destek amaçlı tedavi sırasında yenilenmeyi sağlayan ve sağlık bakanlığı onaylı mine matriks proteinin ticari formu uygulanacaktır. Siz de araştırmanın herhangi bir gurbunda yer alabilirsiniz. Gruplar arasındaki tek fark kullanılan materyaldir. Araştırmaya dahil olan bireylerin bilgileri saklı tutulacaktır. Bunu sağlamak için deneklere numara ve kodlar verilecektir.

Çalışmada tedavi öncesinde, sonrasında ve kontrol seanslarında örnekler alınacaktır. Lokal anestezi uygulanarak tedaviler yapılacaktır. Alınan örnekler Katolik Leuven Üniversitesi mikrobiyoloji laboratuvarında incelenecektir.

İstediğiniz herhangi bir aşamada çalışmadan çekilme hakkına sahiptir. Çalışmadan ayrılmanız durumunda tedaviniz birimizde normal prosedüre uygun şekilde devam ettirilecektir. Araştırmaya dahil olan bireylerin çalışma ile ilgili soruları en kısa sürede yanıtlanacaktır. Sorular doğrudan araştırma yürütücüsüne ve/veya yardımcı araştırmacılara sorulabilir.

Yukarıdaki bir sayfalık metni okudum, herhangi bir baskı altında kalmadan “Kronik periodontitisli hastalara tüm ağız dezenfeksiyon ile bir arada mine matriks proteinin kullanımı: klinik ve mikrobiyolojik analizleri” adlı klinik araştırmaya kendi rızamla katılmak istiyorum.

Adı Soyadı:

İmza:

Adresi:

## **ÖZGEÇMİŞ**

24.02.1981 tarihinde Gaziantep'te doğdu. İlköğrenim ve lise eğitimini Gaziantep'te tamamladı. Yükseköğrenimini 2005 yılında Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde tamamladı. 2007 yılı eylül ayında Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde Periodontoloji bölümünde doktora eğitimine başladı. Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde doktora eğitimi sürecinde klinik ve akademik çalışmalarda bulundu.